(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116617589 A
(43)申请公布日 2023.08.22

(21)申请号 202310668437.1

(22)申请日 2018.12.05

(30)优先权数据
62/597,071 2017.12.11 US
62/597,073 2017.12.11 US
62/597,076 2017.12.11 US

(62)分案原申请数据
201880087835.1 2018.12.05

(71)申请人 医视特有限公司
地址 以色列提拉特卡尔迈勒市

(72)发明人 E·扎迪卡里奥 约阿夫·利维

(74)专利代理机构 南京苏创专利代理事务所(普通合伙) 32273
专利代理师 王华

(51)Int.Cl.
A61N 7/00(2006.01)
A61N 7/02(2006.01)
A61M 37/00(2006.01)
A61B 8/00(2006.01)
A61B 90/00(2016.01)

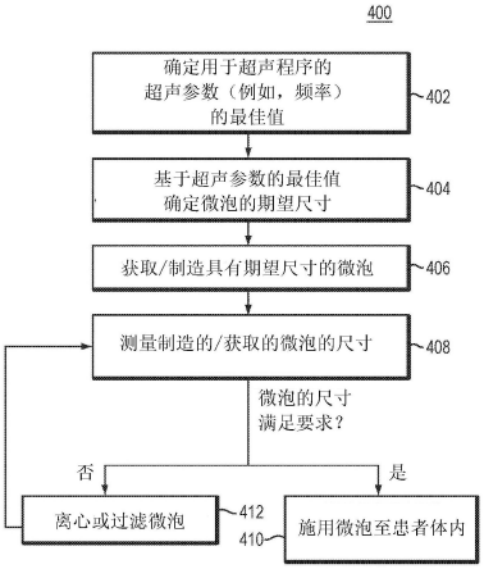
权利要求书1页 说明书14页 附图7页

(54)发明名称

在微泡增强的超声程序中控制治疗剂的递送

(57)摘要

用于微泡增强的靶组织超声治疗的各种方法包括:接收用于治疗靶组织的微泡的期望特征;使微泡从施用装置分配;以及将分配的微泡的特征与期望特征进行比较,以验证它们之间的匹配。



CN 116617589 A

1.一种用于微泡增强的靶组织治疗的系统,所述系统包括:

施用装置,包括用于储存微泡的第一储存容器;

用于测量分配的微泡的特征的测量系统,所述测量系统包括声学系统,所述声学系统配置为向所述微泡施加多个频率用于测量其特征,和

控制器,其配置为:

(a)接收用于治疗靶组织的微泡的期望特征;

(b)使微泡从施用装置分配;以及

(c)将分配的微泡的特征与期望特征进行比较,以验证它们之间的匹配。

2.根据权利要求1所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为,在验证匹配后,使分配的微泡引入所述靶组织。

3.根据权利要求1所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为在检测分配的微泡的特征与所述期望特征之间的临床上的显著偏差时引起预防动作。

4.根据权利要求1所述的系统,其中,所述声学系统配置为测量来自所述微泡的衰减、散射、反向散射、谐波产生或次谐波产生中的至少一种。

5.根据权利要求1所述的系统,其中,所述测量系统配置为执行激光遮蔽和散射、电区感测、光学显微术或流式细胞术中的至少一项的测量。

6.根据权利要求1所述的系统,其中,所述测量系统包括用于测量所述微泡的施用速率的至少一个传感器。

7.根据权利要求1所述的系统,进一步包括用于将超声波传输到所述微泡的超声换能器,其中,所述测量系统配置为监测所述微泡对超声波的响应。

8.根据权利要求7所述的系统,其中,所述控制器进一步配置为至少部分地基于监测到的响应来调节超声参数或分配的微泡的特征中的至少一个。

9.根据权利要求8所述的系统,其中,所述超声参数包括驱动所述超声换能器的信号的频率、相位或幅度中的至少之一。

在微泡增强的超声程序中控制治疗剂的递送

相关申请

[0001] 本申请要求美国临时专利申请第62/597,071号、第62/597,076号和第62/597,073号(均于2017年12月11日提交)的权益和优先权,其全部公开内容通过引用并入本申请。

技术领域

[0002] 本发明通常涉及微泡增强的超声程序,且更特别地涉及用于控制微泡特征(例如,试剂类型、尺寸、浓度、剂量、施用速率、压力、或时间、和/或注射部位的位置)的系统和方法以及为增加程序效率在程序之前和/或期间的治疗剂的递送。

背景技术

[0003] 聚焦超声(即,频率大于约20千赫兹的声波)可用于对患者体内的内部身体组织进行成像或治疗。例如,超声成像系统通过将超声波传输到身体组织并检测和分析从身体组织反射的回波来生成身体组织的图像。另外,超声波可用于与肿瘤消融、靶向给药、打开血脑屏障(BB B)、栓体溶解和其他外科手术相关的应用。在成像和/或肿瘤消融期间,将压电陶瓷换能器放置在患者外部,但紧邻待成像和/或消融的组织(即靶区域)。换能器将电子驱动信号转换成机械振动,从而产生声波的发射。换能器可以设置几何形状并与其他这样的换能器一起定位,使得它们发射的超声能量共同在对应于靶区域(或在靶区域内)的“聚焦区”处形成聚焦波束。可选地或另外地,单个换能器可以由多个单独驱动的换能器元件形成,换能器元件的相位可以各自独立地控制。这种“相控阵列”换能器有助于通过调节换能器之间的相对相位将聚焦区引导到不同的位置。如本文所用,术语“元件”表示阵列中的单个换能器或单个换能器的可独立驱动的部分。磁共振成像(MRI)可用于使患者和目标可视化,从而引导超声波束。MRI还可以提供由于治疗效果而引起的目标变化的有关信息,从而支持控制治疗的反馈机制。

[0004] 在聚焦超声程序中,可以在靶区域产生小气/液泡(或“微泡”)和/或将小气/液泡(或“微泡”)引入靶区域。取决于所施加的声场的振幅和频率,微泡可能振荡或塌陷(这种机制称为“空化”),从而在靶区域和/或其周围区域引起各种热效应。例如,微泡的空化可以增强超声聚焦区域处的能量吸收,使得与不存在微泡的情况相比,其中的组织可以被更快地加热并且被更有效地消融。该效果和微泡对超声波的响应在本申请中称为“微泡响应”。如果在中枢神经系统中使用,微泡空化可能对血管造成破坏,从而引起血脑屏障的“开放”,增强靶向药物递送。此外,微泡可用于对比度增强的超声成像、药物和基因递送和/或代谢气体递送。

[0005] 微泡对施加的超声波的响应的机制与微泡的共振特性有关,即微泡可以响应于所施加的声场而以共振频率振荡。微泡共振频率通常取决于微泡的尺寸、壳的组成、气芯的组成以及它们所处的环境介质的性质(例如,试剂的粘度、容器的尺寸等)。因此,控制微泡对超声波的响应的一种方法是控制微泡的尺寸。具有各种尺寸分布、壳组成和气芯组成的微泡制剂可商购获得。因此,当确定对于超声程序最佳的微泡尺寸时,可以选择这些制剂之一

并将其施用于患者。但是，微泡尺寸分布可能不稳定，即，它可能随时间变化；结果，微泡对所施加的超声的响应可能与预期的不同，从而降低了对靶组织的临床效果。此外，即使微泡尺寸分布保持稳定，在超声程序期间靶组织和/或非靶组织的状况(例如，尺寸或温度)也可能变化，这同样会损害微泡的临床效果且可能导致对非靶组织的损伤。

[0006] 因此，需要改进的微泡增强的超声程序，其能够可靠地控制微泡的类型、尺寸、浓度和施用，从而优化程序的性能(例如，优化对靶区域的治疗效果)并避免对非靶区域的损伤。

发明内容

[0007] 本发明涉及微泡增强的超声程序，其采用超声系统和用于在超声程序期间将微泡引入患者体内的施用系统。超声程序可以包括对靶区域和/或非靶区域(例如，围绕靶区域和/或位于靶区域和超声系统之间的介入区域的区域)进行成像或对靶区域进行治疗(例如，打开BBB和/或消融靶肿瘤)。为了便于参考，下面的描述仅涉及超声治疗程序；然而，应当理解，相同的方法通常也适用于超声成像程序。

[0008] 在各种实施例中，在治疗之前和/或期间，基于靶区域和/或非靶区域的特征确定用于增强治疗效果的最佳微泡尺寸。如本文所用，术语“最佳”和“优化”通常涉及确定和选择在用于对靶区域成像和/或治疗靶区域的所用技术的限制内实际上可辨别的最佳微泡尺寸、壳组成、气芯组成和/或尺寸分布。术语“微泡尺寸”是指在微泡的分布(例如，正态分布)中的平均(或中值或众数)微泡半径、最大微泡半径、围绕特定平均值的正态尺寸分布或微泡的其他尺寸特征。

[0009] 具有确定的最佳尺寸的微泡可以使用本领域技术人员已知的任何合适方法来制造，或者，它们可以是成品的。在一个实施例中，在施用之前，使用任何合适的技术(例如，激光遮蔽和散射、电区感测、光学显微术、超声或流式细胞术)来验证待施用的微泡的尺寸。如果测量的尺寸在临床上与最佳尺寸有显著差异(例如，相差两倍，或者在某些实施例中为十倍)，则可以采取预防动作。例如，系统可以向用户生成警告信号。另外或替代地，可以将微泡离心或分馏以分离具有期望尺寸的微泡。替代地，且特别是在最佳最大微泡半径的情况下，可以通过具有与所确定的尺寸相对应的孔径的过滤器来过滤微泡。然后可以再次验证分离/过滤的微泡，以确保其尺寸匹配最佳值；随后，可将经验证的微泡施用给患者以增强超声治疗。因此，该方法允许基本上(例如，＞50％、90％、95％或99％)仅将具有所需特征的微泡施用给患者。

[0010] 在一些实施例中，在治疗之前，基于微泡的特征(例如直径、尺寸分布、壳组成或气体和/或液体芯组成)确定微泡的施用情况(例如剂量、浓度、速率、时间或压力)。在超声程序期间，可以使用例如成像仪、造影剂(例如，基于钆的造影剂)和/或来自靶和/或非靶区域的声音信号监测和/或评估靶区域和/或非靶区域的治疗效果(例如组织渗透性增强、组织破裂或消融)。基于监测的治疗效果，可以实时调节微泡的施用情况/或超声参数(例如，频率、幅度、相位或激活时间)以优化治疗或实现期望的靶作用。

[0011] 在各种实施例中，超声治疗程序与其他治疗方法结合执行。例如，在达到对靶组织的期望的靶作用之后，可以引入治疗剂用于靶向药物递送。替代地，放射装置可以在治疗上结合超声程序使用。

[0012] 在一些实施例中，施用系统包括三个独立的通道，所述三个独立的通道分别流体地连接至具有微泡、MRI造影剂和治疗剂的三个容器。所述三个通道还流体地连接至引入装置(例如，导管或针头)，用于将微泡、造影剂和/或治疗剂从它们相应的通道施用至患者体内。在一些实施例中，施用系统包括致动机构(例如，注射器、蠕动泵等)，用于将流体从容器分配给患者。致动机构的操作可以由一控制器控制。另外，所述控制器可以与超声控制器通信以激活和禁用换能器，以便优化治疗效果和/或破坏不符合尺寸标准(例如，确定的最佳微泡尺寸)的微泡。

[0013] 在一些实施例中，施用系统包括连接至微泡容器的多个流体通道；每个通道可以包括具有不同孔径的过滤器。在治疗期间，基于靶和/或非靶区域的情况(例如，尺寸、位置、形状或温度)和/或对声能递送的期望效果，能够确定用于实现治疗目标(例如，使靶区域处的温度最大化且对非靶组织的损伤最小化)的最佳微泡尺寸并进行动态更新。如果最佳尺寸在整个程序的过程中发生变化，则可以激活与新的最佳尺寸相对应的通道，即，迫使微泡穿过通道以施用给患者。这样，可以实时控制所施用的微泡的尺寸。另外，控制或施用系统可以基于靶/非靶区域的状况和/或微泡响应在治疗期间实时调节微泡的施用情况(例如，浓度、施用剂量、速率、时间或压力)。

[0014] 在各种实施例中，每个微泡通道连接至多个微泡瓶/容器中的一个，每个微泡瓶/容器具有不同尺寸的微泡。在超声程序期间，根据靶区域和/或非靶区域的情况和/或微泡对超声的响应，将与更新后的最佳尺寸相对应的通道连接至微泡施用装置(例如，导管或针头)以将微泡引入患者体内。再次，施用系统可以基于靶/非靶状况和/或微泡响应的实时反馈来调节通道和/或引入装置中的微泡、造影剂和/或治疗剂的施用情况，从而优化治疗效果和/或最小化对非靶组织的不希望的损伤。

[0015] 因此，一方面，本发明涉及一种用于微泡增强的靶组织治疗的系统。在各种实施例中，所述系统包括施用装置，所述施用装置具有用于储存微泡的第一储存容器；和一控制器，配置为接收微泡的期望特征用于治疗靶组织；使微泡从施用装置中分配；以及将分配的微泡的特征与期望特征进行比较，以验证它们之间的匹配。在一种实施方式中，所述控制器进一步配置为在验证匹配后将分配的微泡引入靶组织。附加地或替代地，所述控制器可以进一步配置为在检测分配的微泡的特征与期望特征之间的临床上的显著偏离时引起预防动作。

[0016] 所述系统可以进一步包括用于测量分配的微泡的特征的测量系统。在一个实施例中，所述测量系统包括声学系统。所述声学系统配置为向微泡施加多个频率用于测量其特征。另外，所述声学系统可以进一步配置为测量来自微泡的衰减、散射、反向散射、谐波产生和/或次谐波产生。在另一个实施例中，所述测量系统配置为执行对激光的遮蔽和散射、电区感测、光学显微术和/或流式细胞术的测量。另外地或替代地，所述测量系统可以包括一个或多个传感器，用于测量微泡的施用速率。

[0017] 在各种实施例中，所述系统进一步包括用于将超声波传输到微泡的超声换能器。然后，所述测量系统可以配置为监测微泡对超声波的响应。在一个实施例中，所述控制器进一步配置为至少部分地基于监测的响应来调节分配的微泡的超声参数(例如，频率、相位和/或振幅)和/或特征。在一些实施例中，所述施用装置进一步包括用于储存治疗剂的第二储存容器。所述治疗剂可以包括白消安、噻替派、CCNU(洛莫司丁)、BCNU(卡莫司汀)、ACNU

(尼莫斯汀)、替莫唑胺、甲氨蝶呤、托泊替康、顺铂、依托泊苷、伊立替康/SN-38、卡铂、阿霉素、长春碱、长春新碱、卡巴胂紫杉醇、福美汀、异环磷酰胺/4-羟基异环磷酰胺/醛基异环磷酰胺、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、羟基脲、多西他赛和/或阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C)/ara-U。所述控制器进一步配置为使所述超声换能器将治疗超声波传输到所述靶组织并在其中产生声场;以及施用治疗剂,以便在靶组织中产生最佳的治疗效果。另外,所述系统可以进一步包括用于检测指示治疗程序的状况的信号的测量系统(例如,成像器和/或声信号检测器)。所述治疗程序的状况可以包括靶组织的状况(例如,温度、尺寸、形状和/或位置)、治疗剂的状况和/或微泡的状况(例如,空化状态)。

[0018] 所述控制器可以进一步配置为至少部分地基于检测到的信号调节施用的微泡和/或施用的治疗剂的特征(例如,试剂类型、尺寸、浓度、施用速率、施用剂量、施用方式、施用时间和/或施用压力)。另外,所述控制器可以进一步配置为在施用的微泡存在的情况下使超声换能器将超声波传输到靶组织。在一些实施例中,所述施用装置进一步包括用于储存造影剂的第三储存容器。另外,所述施用装置进一步包括致动机构;用于将微泡、治疗剂和/或造影剂递送至靶组织的引入装置;以及用于将微泡、造影剂和/或治疗剂从相应的储存容器递送至所述引入装置的一个或多个通道。

[0019] 在各种实施例中,第一储存容器连接到多个通道,每个通道具有用于改变微泡特征的操纵装置。所述操纵装置可以包括具有不同排除尺寸的多个过滤器;所述控制器然后配置为选择具有与期望的微泡特征相对应的过滤器之一的通道;以及使微泡只通过选择的通道进行施用。附加地或替代地,所述操纵装置可以包括将声场施加至微泡。所述控制器然后可以进一步配置为调谐声场的频带,以便破坏尺寸超出期望尺寸范围的微泡。另外,所述系统可以进一步包括多个储存容器,每个储存容器包含具有不同尺寸特征的微泡;然后,所述控制器配置为选择其中具有与期望的微泡特征相对应的微泡的储存容器之一;以及使微泡仅从选择的储存容器进行施用。

[0020] 所述系统可以进一步包括用于将放射剂量传输至靶组织的放射装置。另外,所述控制器可以进一步配置为至少部分地基于预定的施用情况(例如,微泡的剂量、浓度、施用速率、施用时间和/或施用压力)从施用装置分配微泡。所述施用情况可以至少部分地基于分配的微泡的特征(例如,直径、尺寸分布、壳组成、气体组成和/或液芯组成)来确定。在一些实施例中,所述系统进一步包括用于至少部分地基于期望特征来制备微泡的制备装置。另外,所述控制器可以进一步配置为获取靶组织的特征并至少部分地基于靶组织的特征来确定微泡的期望特征。

[0021] 在另一方面,本发明涉及一种用于微泡增强的靶组织治疗的方法。在各种实施例中,所述方法包括:接收用于治疗靶组织的微泡的期望特征;使微泡从施用装置分配;以及将分配的微泡的特征与期望特征进行比较,以验证它们之间的匹配。在一种实施方式中,所述方法进一步包括在验证匹配后使分配的微泡引入靶组织。另外地或替代地,所述方法可以进一步包括在检测到分配的微泡的特征与期望特征之间的临床上的显著偏差时引起预防动作。

[0022] 所述方法可以进一步包括测量分配的微泡的特征。在一个实施例中,分配的微泡的特征使用声学系统测量。所述方法进一步包括将多个频率施加至微泡用于测量其特征。另外,所述方法可以包括测量来自微泡的衰减、散射、反向散射、谐波产生和/或次谐波产生

的信号。在另一个实施例中，分配的微泡的特征使用激光遮蔽和散射、电区感测、光学显微术和/或流式细胞术来测量。另外地或替代地，所述方法可以进一步包括测量微泡的施用速率。

[0023] 在各种实施例中，所述方法进一步包括使超声换能器将超声波传输到微泡；以及监测微泡对超声波的响应。另外，所述方法可以进一步包括至少部分地基于监测到的响应来调节超声参数(例如，频率、相位和/或振幅)和/或分配的微泡的特征。在一些实施例中，所述方法进一步包括使超声换能器将超声波传输到靶组织并在其中产生声场，以及对靶组织施用治疗剂；微泡、声场和治疗剂共同在靶组织中产生最佳治疗效果。所述治疗剂可以包括白消安、噻替派、CCNU(洛莫司丁)、BCNU(卡莫司汀)、ACNU(尼莫斯汀)、替莫唑胺、甲氨蝶呤、托泊替康、顺铂、依托泊苷、伊立替康/SN-38、卡铂、阿霉素、长春碱、长春新碱、卡巴胂紫杉醇、福美汀、异环磷酰胺/4-羟基异环磷酰胺/醛基异环磷酰胺、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、羟基脲、多西他赛和/或阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C)/ara-U。另外，所述方法可以进一步包括检测指示治疗程序的状况的信号。所述治疗程序的状况可以包括靶组织的状况(例如，温度、尺寸、形状和/或位置)、治疗剂的状况和/或微泡的状况(例如，空化状态)。在一个实施例中，所述信号使用成像器和/或声信号检测器来测量。

[0024] 所述方法可以进一步包括至少部分地基于检测到的信号调节微泡和/或施用的治疗剂的特征(例如，试剂类型、尺寸、浓度、施用速率、施用剂量、施用方式、施用时间和/或施用压力)。另外，所述方法可以进一步包括在施用的微泡存在的情况下使超声换能器将超声波传输到靶组织。在一些实施例中，所述方法进一步包括将微泡、治疗剂和/或造影剂递送至靶组织。所述方法可以进一步包括选择具有与期望的微泡特征相对应的过滤器的通道；以及使微泡仅通过选择的通道进行施用。另外，所述方法可以进一步包括向微泡施加声场。所述方法还可以包括调谐声场的频带，以便破坏尺寸超出期望尺寸范围的微泡。在一个实施例中，所述方法进一步包括选择其中具有与期望的微泡特征相对应的微泡的储存容器；以及，使微泡仅从选择的储存容器进行施用。

[0025] 所述方法可以进一步包括将放射剂量传输到靶组织。另外，所述方法可以包括至少部分地基于预定的施用情况(例如，微泡的剂量、浓度、施用速率、施用时间和/或施用压力)从施用装置分配微泡。所述方法可以进一步包括至少部分地基于微泡的特征(例如，直径、尺寸分布、壳组成、气体组成和/或液芯组成)确定施用情况。在一种实施方式中，所述方法进一步包括将微泡加热至预定温度。另外，所述方法可以包括获取靶组织的特征并至少部分地基于靶组织的特征来确定微泡的期望特征。

[0026] 本发明的另一方面涉及一种用于微泡增强的靶组织治疗的系统。在各种实施例中，所述系统包括施用装置，其具有用于储存微泡的储存容器；和控制器，其配置为接收用于治疗靶组织的微泡的期望特征；以及基本上仅使具有期望特征的微泡施用至靶组织中。在一种实施方式中，所述控制器进一步配置为获取靶组织的特征并至少部分地基于靶组织的特征来确定微泡的期望特征。

[0027] 所述系统可以进一步包括一个或多个流体通道，其连接至第一储存容器，用于将微泡递送至靶组织；以及与所述流体通道相关联的操纵器，用于在其中改变微泡特征。操纵器可以包括具有确定的尺寸特征的过滤器。附加地或替代地，所述操纵器可以包括用于将声场施加到流体通道中的微泡的超声换能器。所述换能器可以配置为施加具有一个或多个

频带的声场,以便破坏尺寸超出期望尺寸范围的微泡。

[0028] 在一些实施例中,所述控制器进一步配置为基于预定的施用情况(例如,剂量、浓度、施用速率、施用时间或施用压力)施用微泡。所述施用情况至少部分地基于微泡的第二特征(例如,直径、尺寸分布、壳组成和/或气体和/或液体芯组成)确定。在一个实施例中,所述系统进一步包括制备装置,用于至少部分地基于期望特征来制备微泡,基本上所有制备的微泡均具有期望特征。

[0029] 在又另一方面,本发明涉及一种用于微泡增强的靶组织治疗的方法。在各种实施例中,所述方法包括:接收用于治疗靶组织的微泡的期望特征;以及使基本上仅具有期望特征的微泡施用至靶组织中。

[0030] 本发明的又另一方面涉及一种用于微泡增强的靶组织治疗的系统。在各种实施例中,所述系统包括施用装置,其具有用于储存微泡的储存容器;和制备装置,用于至少部分地基于期望特征(例如,最大直径、平均直径、在指定平均值周围的正态尺寸分布、壳组成、或气和/或液芯组成)制备微泡,基本上所有制备的微泡都具有期望特征。所述制备装置可以包括加热器、振荡器和/或超声换能器。

[0031] 在另一方面,本发明涉及一种用于微泡增强的靶组织治疗的系统。在各种实施例中,所述系统包括具有多个换能器元件的超声换能器;施用装置,其具有用于储存微泡的第一储存容器和用于储存治疗剂的第二储存容器;与施用装置相关联的操纵器,用于改变微泡的特性;测量系统,用于检测指示治疗程序的状况的信号;和控制器。在一个实施例中,所述控制器配置为使超声换能器将超声波传输到靶组织;使微泡和治疗剂从施用装置分配到靶组织;使测量系统检测到指示治疗程序的状况的信号;以及至少部分地基于检测到的信号,调节(i)与一个或多个换能器元件相关联的参数值(例如,频率、相位和/或振幅),(i i)微泡特征(例如,最大直径、平均直径、指定平均值周围的正态尺寸分布、壳组成、或气和/或液芯组成)和/或(ii i)微泡和/或治疗剂的施用情况(例如,剂量、浓度、施用速率、施用时间和/或施用压力)。在一种实施方式中,所述操纵器包括具有确定的尺寸特征的过滤器。

[0032] 如本文所用,术语“基本上”是指±10%,在一些实施例中,为±5%。在整个说明书中,对“一个示例”、“一示例”、“一个实施例”或“一实施例”的引用是指结合该示例所描述的特定特征、结构或特性包括在本发明技术方案的至少一个示例中。因此,在整个说明书中各处出现的短语“在一个示例中”、“在一示例中”、“一个实施例”或“一实施例”不一定都指的是同一示例。此外,特定特征、结构、例程、步骤或特性可以在本发明技术方案的一个或多个示例中以任何合适方式组合。本文提供的标题仅是为了方便起见,并不旨在限制或解释所要求保护的技术的范围或含义。

附图说明

[0033] 在附图中,不同视图中相同的附图标记通常代表相同的部件。而且,附图不一定按比例绘制,而是通常将重点放在说明本发明的原理上。在下文描述中,参考以下附图描述本发明的各种实施例,其中:

[0034] 图1示出了根据各种实施例的微泡增强的聚焦超声系统;

[0035] 图2示出了根据本发明的各种实施例的微泡尺寸和微泡共振频率之间的示例性关系;

[0036] 图3A和3B示出了根据本发明的各个实施例的微泡尺寸分布的时间演变；

[0037] 图4为示出根据本发明的各种实施例的用于选择微泡的期望尺寸分布并应用所选择的微泡以增强超声程序的性能的方法的流程图；

[0038] 图5为示出根据本发明的各种实施例的利用微泡增强的超声程序结合其他治疗方法来治疗靶标的方法的流程图；

[0039] 图6A-6D示出根据本发明的各种实施例的示例性施用系统。

具体实施方式

[0040] 图1示出示例性超声系统100，用于产生聚焦的声能束并将其传送到患者体内的目标区域101。施加的超声波可以从靶区域和/或非靶区域反射，并且可以基于反射波生成靶和/或非靶区域的图像。另外，可以将微泡引入靶区域101和/或非靶区域以增加超声反射，从而改善超声图像的对比度。在一些实施例中，施加的超声波可以消融靶区域101中的组织和/或引起微泡振荡和/或空化以改善治疗效果。所示系统100包括换能器元件104的相控阵列102、驱动相控阵列102的波束形成器106、与波束形成器106通信的控制器108，以及向波束形成器106提供输入电子信号的频率发生器110。在各个实施例中，所述系统进一步包括成像器112，例如磁共振成像(MRI)设备、计算机断层摄影(CT)设备、正电子发射断层摄影(PET)设备、单光子发射计算机断层摄影(SPECT)设备、或超声检查设备，用于确定靶区域101和/或非靶区域处的组织的解剖特征(例如，类型、特性、结构、厚度、密度等)。

[0041] 阵列102可以具有适合于放置在患者身体的表面上的弯曲(例如，球形或抛物线形)形状，或者可以包括一个或多个平面或其它形状的部分。其尺寸可以在毫米到数十厘米之间变化。阵列102的换能器元件104可以是压电陶瓷元件，并且可以安装在硅橡胶或任何其它适于阻尼元件104之间的机械连接的材料中。也可以使用压电复合材料，或通常任何能够将电能转换成声能的材料。为了确保向换能器元件104传递最大的功率，元件104可以配置为用于50Ω的电谐振，匹配输入连接器阻抗。

[0042] 换能器阵列102连接到波束形成器106，波束形成器106驱动各个换能器元件104，使得它们共同产生聚焦的超声波束或场。对于n个换能器元件，波束形成器106可以包含n个驱动器电路，每个驱动器电路包括或由放大器118和相位延迟电路120组成；每个驱动电路驱动换能器元件104中的一个。波束形成器106从频率发生器110接收射频(RF)输入信号，通常在0.1MHz至10MHz的范围内，频率发生器110可以是例如可从斯坦福研究系统(Stanford Research Systems)获得的DS345型发生器。对于波束形成器106的n个放大器118和延迟电路120，输入信号可以分成n个通道。在一些实施例中，频率发生器110与波束形成器106集成在一起。射频发生器110和波束形成器106配置为以相同的频率但是不同的相位和/或不同的振幅来驱动换能器阵列102的各个换能器元件104。

[0043] 波束形成器106施加的放大或衰减因子α_1-α_n和相移a_1-a_n用于穿过位于所述换能器元件104和靶区域之间的中间组织发送和聚焦超声能量到靶区域101上，并导致在中间介质中引起的波形畸变。使用控制器108计算放大因子和相移，控制器108可以通过软件、硬件、固件、硬接线或上述任何组合来提供计算功能。在各种实施例中，所述控制器108利用以常规方式且无需过多实验用软件编程的通用或专用数字数据处理器，以确定与每个元件104相关联的超声参数(例如，频率、相移和/或放大因子)的最佳值，以生成期望的焦点或任

何其他期望的空间场模式。超声参数的最佳值可以基于例如聚焦质量、相对于靶101的聚焦位置和/或微泡对超声处理的响应在超声程序之前、之后和/或在超声程序期间一次或多次通过实验进行改善。聚焦的质量和位置可以使用成像器112来监测，且微泡响应可以使用换能器102和/或声信号检测器122(例如，水听器)来检测。

[0044] 在某些实施例中，基于介入组织的特征及其对声能传播的影响(例如，反射、折射和/或散射)的有关详细信息，超声参数的最佳值通过计算进行估计。这样的信息可以从成像器112获得并且手动或计算地分析。图像采集可以是三维的，或者，成像器112可以提供一组适合于重建靶和/或非靶区域的三维图像的二维图像。图像处理功能可以在成像器112中、在控制器108中或在单独的设备中实施。

[0045] 在某些治疗方案中，从不同方向向靶区域101传播的超声波可能会遇到高度可变的解剖结构，例如不同的组织层厚度和不同的声阻抗；结果，在靶区域101处的能量沉积随频率显著地且通常非单调地变化，并且对于特定患者的最佳频率通常是不可预测的。因此，在一些实施例中，通过用在测试频率范围内具有不同“测试频率”的波顺序地对靶区域101进行超声处理来优化超声的频率；对于每个测试的频率，对指示在靶区域101中能量沉积的参数(例如，温度、声力(acoustic force)、组织位移等)进行测量。测试范围可以跨越适用于超声治疗的整个频率范围(例如，在各种实施例中为0.1MHz至10MHz)，但是通常是其小得多的子范围，在该子范围内预期到最佳频率。这样的子范围可以例如基于最佳频率的计算估计、模拟的结果或针对其他患者的相同靶标获得的经验数据来确定。例如，在美国专利公开号2016/0008633中提供了关于确定用于超声应用的最佳频率的更多细节，其全部内容通过引用并入本申请。

[0046] 在一些实施例中，优化超声频率涉及迭代地设置测试频率、以选择的频率对靶区域101进行超声处理，以及定量地评估所产生的聚焦特性或在靶区域101处的能量沉积。其实现可以例如使用MRI测温法测量靶区域101中由于沉积能量产生的温度升高、使用MR-ARFI测量靶区域101处由于声压产生的组织位移、使用超声检测测量从靶区域101反射的超声的强度、或通常以已知和可预测的方式用于测量与在靶区域101处的能量沉积相关的参数的任何实验技术。在频率优化之后，可以对相控阵列换能器102的相位和/或幅度设置进行调整以针对选择的频率对聚焦进行优化。例如，在题为“Adaptive,Closed-Loop Ultrasound Therapy(适应性闭环超声治疗)”的与本申请同日提交的国际专利申请中提供了评估靶区域101处的聚焦特性并基于其调节相控阵列换能器102的超声频率、相位和/或幅度设置的方法，其全部公开内容通过引用并入本申请。

[0047] 在各种实施例中，使用施用系统124通过静脉注射引入或在某些情况下通过在靶区域101附近注射引入微泡和/或其他治疗剂，用于增强靶区域上的超声程序。例如，微泡可以以液滴的形式引入患者的大脑，所述液滴随后蒸发或以充气气泡的形式，或夹带另一种合适的物质，例如常规的超声造影剂。由于它们的气体包封，微泡可以充当超声的反射器。来自微泡的反射通常比来自身体软组织的反射更强烈。因此，通过将微泡与造影剂结合，可以显著提高超声图像的对比度水平。

[0048] 另外，微泡可以对施加的具有体积脉动(volume pulsation)的振荡声压起反应。取决于超声波的振幅，微泡振荡将与施加的声压线性或非线性相关。对于相对较低的声压，微泡的瞬时半径可以相对于所施加的声压的振幅线性地振荡。微泡振荡受诸如共振频率、

阻尼系数和壳特性之类的参数控制。因此，如果所施加的声波的频率等于微泡共振频率，则微泡可能会经受较大的力并且会塌陷。如果其中存在微泡，则可能对非靶组织造成不希望的损伤。

[0049] 为了避免这种不希望的作用，在各种实施例中，选择微泡的共振频率与选择的最佳超声频率基本不同(例如，两倍于选择的最佳超声频率)。另外，换能器元件104被激活以在治疗期间传输具有低声功率(例如，5W)的波。这样，由于到达非靶区域的超声波的声强度低，并且其频率与微泡的共振频率基本上不同，因此非靶区域中的微泡可能对施加的声场无响应(或响应有限，无空化作用)。这确保没有(或至少非常有限数量的)非靶组织被损坏。相反，在超声波束聚焦的靶区域101处，声强度基本上大于靶区域外的声强度，并且可能足以使微泡振荡和/或塌陷。这可以增强在靶区域101处的能量吸收以用于组织消融和/或引起血管的破裂以用于靶向药物递送。

[0050] 参照图2，可以在超声程序之前建立微泡尺寸R_0和微泡共振频率之间的关系。如图所示，通常，微泡的半径R_0越小，它们的共振频率就越大。因此，在一些实施例中，引入的微泡的共振频率通过其尺寸分布来控制。例如，在如上所述确定超声的最佳频率之后，可以使用建立的关系来计算地内插或外推与最佳超声频率相对应的微泡半径。然后可以对微泡的尺寸分布进行选择，使得显著比例(例如，大于50％、90％、95％或99％或更大)的微泡的半径小于对应于共振频率的半径，所述共振频率等于所施加的超声频率。在一个实施例中，施用的微泡的最大半径选择为比对应于等于所施加的超声频率的共振频率的半径小至少50％(或者，在一些实施例中，为十分之一)。例如，在国际申请号PCT/IB2018/000841(2018年6月29日提交)中提供了用于确定和选择微泡的期望尺寸分布的方法，其全部内容通过引用并入本申请。

[0051] 在确定了期望的微泡尺寸后，可以制造微泡，或更通常地，可以购买获得。如图3A和3B所示，可商购的微泡的尺寸通常是多分散的，并且在储存期间可能会熟成(ripening)。结果，当使用时微泡的实际尺寸可能与在生成时的尺寸不同，并且性能可能受到损害。为了解决这个问题，在各种实施例中，使用任何合适的方法(例如，激光遮蔽和散射、电区感测、光学显微术、超声或流式细胞仪，所有这些对于本领域技术人员来说都是已知的，并且能够在不进行过度实验的情况下实施)在施用之前对微泡的尺寸进行测量。例如，超声系统100可以在多个频率下将超声处理传输到微泡，并且基于传输的信号和来自微泡的信号的衰减、散射、反向散射、谐波生成或次谐波生成，可以确定微泡的尺寸分布。如果多于阈值量(例如，50％、90％、95％或99％)的微泡不大于期望尺寸，则可以对微泡进行施用。但是，如果小于阈值量的微泡不大于期望尺寸，则可以采取预防动作。例如，施用系统124可以向用户生成警告信号。

[0052] 另外，可以对微泡进行离心以分离出符合尺寸标准的微泡。或者，可以使用具有期望微泡尺寸的孔径的过滤器来过滤微泡，如下文进一步描述。在一些实施例中，超声系统100可以配置为向微泡施加声场；所述声场具有频带和足够的振幅以破坏(例如，引起空化)不符合尺寸标准的微泡。在分离/过滤/破坏过程之后，可以再次验证微泡以确保其尺寸匹配期望尺寸；随后，可以将经过验证的微泡引入患者体内。在一种实施方式中，微泡的施用与超声系统100的激活和/或补充材料(诸如治疗剂、MR造影剂等)的施用同步。例如，在施加微泡和超声波以打开靶BBB区域时，治疗剂可以通过BBB开口引入靶肿瘤区域以治疗靶肿

瘤。例如在国际申请号PCT/IB2018/000834(2018年6月29日提交)中提供了打开靶BBB区域用于治疗靶肿瘤的方法,其全部内容通过引用并入本申请。

[0053] 图4示出了据此用于选择微泡尺寸并施加微泡以增强超声程序(例如,成像或治疗)的性能的代表性程序400。在第一准备步骤402中,用于该程序的超声参数(例如,频率)的最佳值基于靶和/或非靶区域的特征(例如,位置、尺寸、形状、类型、性质、结构、厚度、密度等)确定。在一个实施例中,如上所述,靶/非靶区域的特征使用成像器112获取。在第二准备步骤404中,用于增强程序性能的期望微泡尺寸基于超声参数的最佳值来选择。例如,然后可以对微泡的尺寸分布进行选择,使得显著分数(例如,大于50%、90%、95%或99%或更多)的微泡的半径基本上小于(例如,小于十分之一)谐振频率等于所施加的超声频率对应的半径。在第三准备步骤406中,制造微泡或购买获得。在第四准备步骤408中,使用任何合适的方法来测量制造/获得的微泡的尺寸。如果微泡的尺寸满足要求(例如,至少50%、90%、95%或99%的已获得微泡具有或不大于期望尺寸),则可以施用微泡以增强超声成像质量或治疗效果(步骤410)。但是,如果微泡不满足尺寸要求(例如,小于50%、90%、95%或99%的微泡不大于期望尺寸),则可以在引入到患者体内前对微泡进行离心或过滤(步骤412)。离心/过滤的微泡的尺寸分布可以在施用前再次验证。

[0054] 在一些实施例中,在治疗前基于微泡的一个或多个特征(例如,直径、尺寸分布、壳组成或气和/或液芯组成)对施用情况(例如,剂量、速率、时间或压力)进行确定。另外,微泡的施用与其他材料(例如,治疗剂或MR造影剂)的施用和/或超声程序的激活同步。例如,在将具有期望尺寸分布的微泡施用到靶区域101中后,可以激活超声换能器102以在靶区域101处执行超声介导的、微泡增强的组织破裂。在超声程序期间,可以使用成像器112监测在靶和/或非靶区域处超声波束的聚焦特性(例如,声功率或峰值声强度)和/或治疗效果(例如,组织渗透性增强或消融)。在一些实施例中,将MRI造影剂(例如,基于钆的造影剂)注射至靶和/或非靶区域中,用于帮助评估其中的组织破裂。由于破裂的组织,靶区域的渗透性可以增大。因此,通过监测MRI图像中的对比度变化,可以估计在靶和/或非靶区域处的组织的渗透性(且从而破裂)。另外,在靶和/或非靶区域处对施加的声场的微泡响应可以使用换能器102和/或声信号检测器122进行监测。

[0055] 基于监测的治疗效果和/或微泡响应,控制器108可以实时调整微泡的施用情况和/或超声参数(例如,频率、幅度、相位、激活时间),以优化治疗或实现在靶处的期望效果。例如,如果在非靶区域中的治疗效果超过安全阈值和/或检测到不期望的微泡响应和/或在非靶区域处检测到不想要的治疗效果,控制器108可以降低微泡的施用速率或剂量和/或减小超声波的振幅。相反,如果靶区域中的治疗效果下降到期望目标以下,控制器108可以增大微泡的施用速率或施用时间和/或超声处理振幅,以便增强治疗效果。另外,控制器108可以调节造影剂的施用情况,直到可以对靶和/或非靶区域的治疗效果进行评估为止。超声程序和组织破裂评估可以迭代地进行,直到破裂的组织的体积和/或程度基本上匹配期望的目标体积和/或程度。例如,在国际申请号PCT/IB2018/000811(于2018年6月29日提交)中提供了估计靶/非靶区域处的组织渗透性的方法;例如,在国际申请号PCT/IB2018/000774(于2018年5月22日提交)中提供了测量对所施加的声场的微泡响应的方法;以及例如,在美国专利申请号62/681,282(于2018年6月6日提交)中提供了配置用于检测微泡响应的换能器阵列的方法。这些申请的全部内容通过引用并入本申请。

[0056] 在各种实施例中，超声治疗程序与其他治疗方法(例如放射疗法或靶向药物递送)结合执行。例如，超声诱导的微泡振荡/空化可以破坏靶区域101中的血管组织；这允许放射疗法中的放射剂量显著降低，同时仍达到期望的治疗功效。在另一种治疗方案中，超声诱导的微泡振荡/空化可以增大靶区域处的组织渗透性；这允许更高剂量的治疗剂到达靶组织，从而增强治疗效果。通常，放射疗法或靶向药物递送仅在验证超声介导的组织破裂的体积/程度匹配期望的目标体积/程度之后才进行。另外，不同的肿瘤/疾病或不同的治疗剂可能需要由超声介导的不同程度的组织破裂。因此，重要的是以受控的方式操作换能器102、成像器112、声信号检测器122、施用系统124和/或放射装置，以便获得期望的治疗效果。

[0057] 图5示出了根据各种实施例的用于涉及微泡增强的超声程序与其他治疗方法(例如放射疗法或靶向药物递送)的组合的治疗方法的代表性程序500。在第一步骤502中，将具有满足预定要求的特征的微泡经由施用系统124引入患者体内，如上所述。在第二步骤504中，激活换能器102以在靶区域101处开始超声介导的组织破裂。另外，超声程序期间和/或之后的组织破裂可以使用例如成像器112、换能器102和/或由施用系统124引入的造影剂来监测或评估(在第三步骤506中)。可选地，对超声处理的微泡响应可以使用声信号检测器122和/或换能器元件104来监测。基于监测的组织破裂和/或微泡响应，可以对换能器参数和/或微泡施用情况动态地调节，直到超声介导的组织破裂的体积/程度可验证地匹配期望的目标体积/程度(在第四步骤508中)。组织破裂的目标体积/程度可以基于靶区域的类型、位置和/或尺寸和/或用于靶向药物递送的治疗剂的类型和/或尺寸而变化。步骤504-508可以在整个超声程序中迭代地执行。在一个实施例中，通过将造影剂引入靶标中并监测MRI图像中的对比度变化来执行验证。验证之后，用于靶向药物递送的治疗剂可以通过施用系统124引入。替代地，可以激活放射装置以开始治疗(在第五步骤510中)。再次，可以使用例如成像器112、声信号检测器122和/或换能器元件104实时监测靶/非靶组织、微泡和/或治疗剂的状况(在第六步骤512中)；并且基于此，可以对微泡和/或治疗剂的特征(例如，试剂类型、尺寸、浓度、施用速率、施用剂量、施用方式、施用时间和/或施用压力)进行调节以达到在靶和/或非靶区域的最佳(或期望的)治疗效果(在第七步骤514中)。

[0058] 图6A示出了根据各种实施例的示例性施用系统600。系统600可以包括三个独立的通道602、604、606。第一通道602可以与储存微泡的第一容器608流体连通；第二通道604可以与储存造影剂的第二容器610流体连通；第三通道606可以与储存用于靶向药物递送的治疗剂的第三容器612流体连通。然后，三个通道602、604、606可以流体地连接至引入装置(例如，导管或针头)614，用于将微泡、造影剂和/或治疗剂从它们相应的通道施用至患者体内。另外，系统600可以包括连接至控制器618的致动机构(例如，注射器、蠕动泵等)616，用于迫使微泡、造影剂和治疗剂通过它们的相应通道602、604、606进入引入装置614用于向患者施用。另外，施用系统600可以与微泡验证系统622通信，微泡验证系统622可以如上所述在施用前验证微泡的尺寸。例如，微泡验证系统622可以包括用于执行激光的遮蔽和散射、电区感测、光学显微术、超声或流式细胞仪等的合适设备。

[0059] 在一些实施例中，通道602、604、606和/或引入装置614包括用于检测其中的流体的流速或流动压力的流量检测器620。在一些实施例中，流量检测器620将检测到的信号传输到控制器618用于分析。另外，控制器618可以从超声换能器102、成像器122、声信号检测器122和/或放射装置624接收检测信号，如上所述。基于所接收的信号，控制器618可以操作

致动机构616，用于施用微泡、造影剂和/或治疗剂。另外，控制器618可以与超声控制器108通信。例如，在微泡验证系统622确定容器608中的微泡不符合期望的尺寸分布时，控制器618可以使超声系统100将声场施加到微泡上以破坏不满足尺寸标准的微泡。替代地，控制器618可以向用户生成警告信号；然后，用户可以离心和/或过滤微泡，以便分离具有期望尺寸的微泡。另外，控制器618可以基于从成像器122、声信号检测器122和/或放射装置628接收的信号激活和禁用换能器102，以便优化治疗效果或在靶处达到期望的治疗效果。控制器618可以与超声控制器108分离或可以与超声控制器108组合成集成系统控制设施。

[0060] 因此，本发明的各种实施例有利地提供了一种方法，允许控制器618和/或控制器108在超声程序期间实时地调节微泡施用和/或超声处理，以便实现期望的组织破裂效果。组织破裂效果可以使用造影剂或其他合适的方法来验证。最后，在验证组织破裂效果之后，靶治疗可以通过施用治疗剂或激活放射装置来进行。

[0061] 尽管上述系统具有三个通道，但是本领域普通技术人员将理解，系统可以具有最终终止于引入装置614中的不同数量的通道，并且在本发明的范围内。例如，在本发明中可以使用更少的独立控制的流体通道。参照图6B，施用系统630可以包括单个通道632；三个容器608、610和612可以放置在移动托盘634上。通过相对于通道632移动容器的相对位置，分别储存在容器608、610、612中的微泡、造影剂和治疗剂可以独立地且分别地注入通道632中。另外，施用系统630可以包括制备装置636，用于在施用前制备微泡、造影剂和/或治疗剂。例如，制备装置636可以包括加热器，用于在施用前将流体加热到预定温度(例如，体温)。在一些实施例中，制备装置636包括用于摇动容器的摇动器，以便在注射前混合微泡、造影剂和/或治疗剂。

[0062] 另外，每个容器可以流体地连接到一个以上的通道。参照图6C，在一些实施例中，施用系统650包括流体地连接至微泡瓶608的多个通道652、654、656，所述微泡瓶608其中具有例如尺寸分散的微泡；每个通道都具有不同孔径的过滤器。例如，通道652、654、656可以具有孔径分别为0.5μm、2μm和5μm的过滤器658、660、662。通过将瓶608连接至不同的通道，可以产生具有不同的最大尺寸的微泡。当靶区域101和/或非靶区域的状况(例如，尺寸或温度)和/或对超声波的微泡响应在治疗期间变化，并且需要动态调整微泡尺寸以在靶区域101处保持最佳的治疗效果，同时使对非靶区域的损伤最小化时，该方法特别有用。在一种实施方式中，可以基于监测到的靶/非靶状况和/或微泡响应来实时地调节瓶608和通道652-656之间的流体连接，如上所述。

[0063] 在各种实施例中，可以利用一个以上的容器来处理微泡、造影剂和/或治疗剂中的每个。例如，参照图6D，通道672、674、676中的每个可以连接至不同的微泡瓶，所述不同的微泡瓶具有不同尺寸的微泡。例如，通道672、674、676可以连接至瓶678、680、682，其中至少50％、80％、90％或95％的微泡的半径分别为0.5μm、2μm和5μm。致动机构616可以分别迫使每个瓶中的微泡通过相应的通道进入引入装置614，通过所述引入装置614将其施用给患者。替代地，每个通道可以连接至单独的致动机构。再次，在超声程序期间，基于靶和/或非靶区域的监测状况和/或监测的微泡响应，控制器618可以使致动机构616将具有期望尺寸的微泡从瓶中施用至患者体内，以便优化对靶区域的成像质量或治疗效果。例如，当在非靶区域中的治疗效果超过安全阈值和/或在非靶区域中检测到不期望的微泡响应和/或治疗效果时，控制器618可以使致动机构616从含有微泡的瓶中施用微泡，微泡的尺寸对应于与

超声波频率进一步不同的共振频率。在靶区域中的温度充分低于期望的消融温度的情况下，控制器618可以使致动机构616从包含微泡的瓶中施用微泡，微泡的尺寸对应于更接近于超声频率的共振频率。

[0064] 因此，本发明的各种实施例有利地提供了一种方法，其允许在超声程序前对微泡的尺寸和/或施用情况进行验证，并且在超声程序期间实时地进行调整，以便使程序的性能最大化并确保患者安全。

[0065] 应当注意，尽管本申请描述的超声程序使用微泡进行增强，但是上述系统和方法也可以被实施用于利用其他方法增强的超声程序。例如，可以使用由各种液态全氟化碳试剂组成的乳剂和/或液滴来增强超声程序。因此，本申请所述的施用系统可以用于将乳剂/液滴引入靶区域，且用于测量和操纵微泡的各种特征的方法也可以应用于测量和操纵乳剂/液滴的特征(例如，尺寸、壳组成(如果有的话)、液芯组成等)。

[0066] 所述治疗剂可以包括适合于治疗肿瘤的任何药物。例如，为了治疗胶质母细胞瘤(GBM)，所述药物可以包括例如以下的一种或多种，或者由例如以下的一种或多种组成：白消安、噻替哌、CCNU(洛莫司汀)、BCNU(卡莫司汀)、ACNU(尼莫斯汀)、替莫唑胺、甲氨蝶呤、托泊替康、顺铂、依托泊苷、伊立替康/SN-38、卡铂、阿霉素、长春花碱、长春新碱、甲基苄肼、紫杉醇、福莫司汀、异环磷酰胺/4-羟基异环磷酰胺/醛基异氟酰胺、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、羟基脲、多西他赛、阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C)/ara-U等。

[0067] 此外，为了治疗GBM，本领域技术人员可以选择药物和优化的BBB开放方案，以在患者安全性范围内提高跨越BBB的药物吸收。在这方面，众所周知，在许多肿瘤的核心中BBB实际上已经被破坏，从而允许部分抗肿瘤药物的渗透；但是在“邻近肿瘤的大脑”(BAT)区域周围BBB大部分是完整的，而在该区域可能发现侵袭性/逃逸性GBM细胞，而这会导致肿瘤复发。如本文所述，可以使用超声来攻克BBB，从而在肿瘤核心和BAT内更好地递送药物。使用的药物具有不同程度的毒性和通过BBB的不同渗透百分比。理想的药物对肿瘤具有很高的细胞毒性但没有BBB渗透(这样其吸收和细胞毒性作用可以被限制在被破坏的BBB区域中)、神经毒性低(避免损伤神经系统)并且在规定剂量下具有可耐受的全身性毒性(例如，低于阈值)。所述药物可以静脉内注射施用，或者在某些情况下，可以在肿瘤区域附近注射。

[0068] 通常，用于利用微泡来增强超声治疗和/或靶向药物递送同时限制对非靶组织的损伤的功能可以在硬件、软件或二者的组合中实现的一个或多个模块中构造，无论是集成在成像器112、超声系统100和/或施用系统124的控制器内，还是由单独的外部控制器或其他一个或多个计算实体提供。这样的功能可以包括例如分析使用成像器112获取的靶和/或非靶区域的成像数据、凭经验和/或使用成像数据确定超声参数的最佳值、建立微泡尺寸分布与微泡共振频率之间的关系、基于最佳超声参数值确定微泡共振频率及其对应的微泡尺寸分布、使用任何合适的方法来验证微泡的尺寸、对微泡离心、过滤或以其他方式分离以分离具有期望尺寸的微泡、使超声系统100将声场施加到微泡上以便破坏(例如，引起其空化)不符合尺寸标准的微泡、将具有已验证尺寸分布的微泡引入靶区域101、使用确定的最佳参数值来激活超声换能器、在超声程序期间监测靶/非靶区域的治疗效果和/或微泡响应，和/或调整最佳超声参数值和/或微泡共振频率，如上所述。

[0069] 另外，超声控制器108和/或施用系统控制器618可以包括在硬件、软件或两者的组合中实现的一个或多个模块。对于其中功能作为一个或多个软件程序提供的实施例，所述

程序可以用许多高级语言中的任何一种来编写，例如PYTHON、FORTRAN、PASCAL、JAVA、C、C++、C#、BASIC、各种脚本语言和/或HTML。另外，软件可以用指向驻留在目标计算机上的微处理器的汇编语言来实现；例如，如果软件配置为在IBM PC或PC克隆上运行，则可以用Intel 80x86汇编语言实现。所述软件可以实施在制品上，包括但不限于软盘、闪存盘、硬盘、光盘、磁带、PROM、EPROM、EEPROM、现场可编程门阵列或CD-ROM。可以使用例如一个或多个FPGA、CPLD或ASIC处理器来实现使用硬件电路的实施例。

[0070] 本文使用的术语和表达用作描述性的术语和表达而非限制性，并且在使用这些术语和表达时，无意排除所示出和所描述的特征或其一部分的任何等同体。另外，已经描述了本发明的某些实施例，对于本领域普通技术人员将显而易见的是，在不脱离本发明的精神和范围的情况下，可以使用结合本文公开的概念的其他实施例。因此，所描述的实施例被认为是仅在所有方面对本发明进行说明，而非限制。

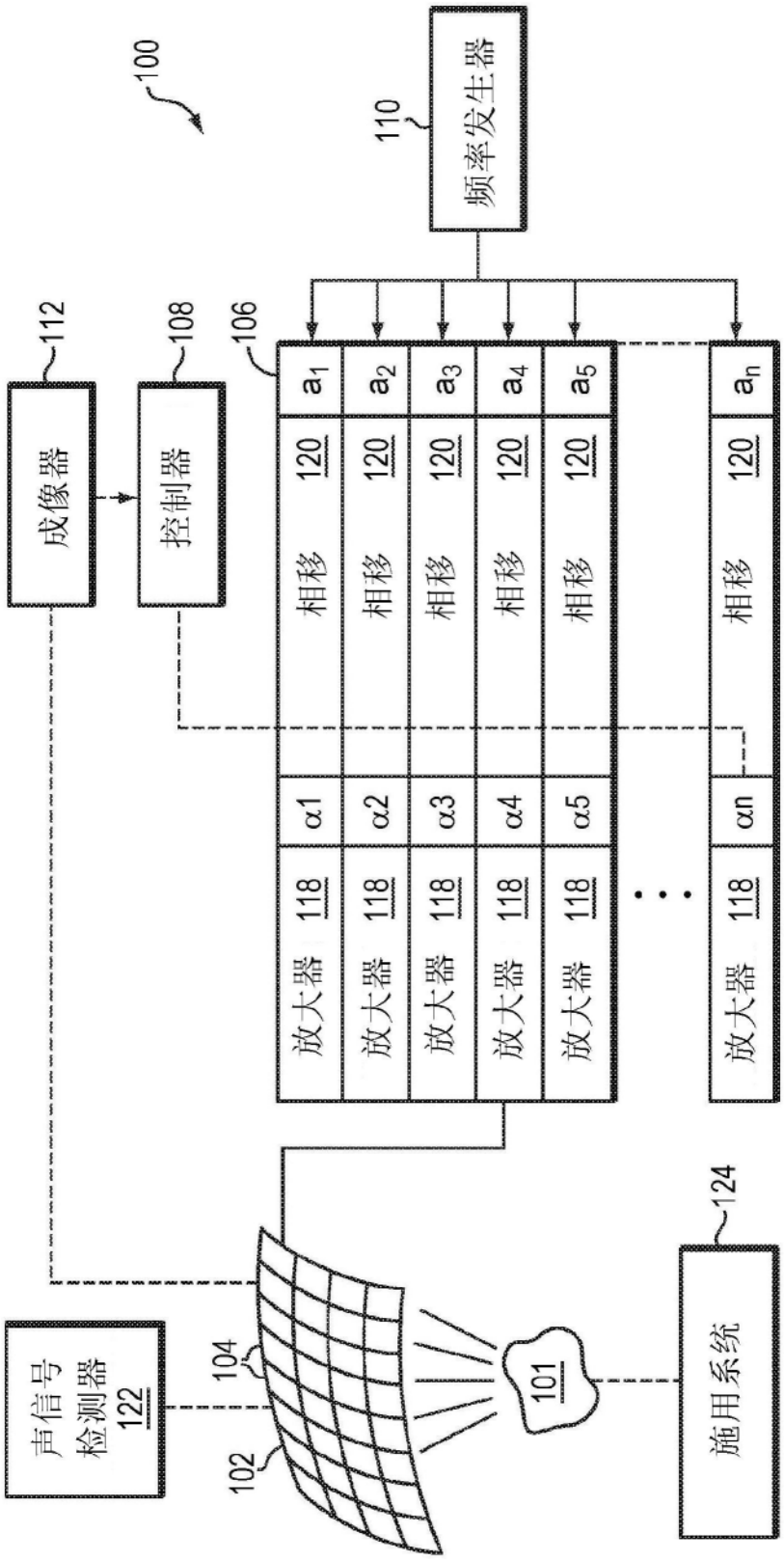

100
110
频率发生器
112
成像器
108
控制器
106
a1
a2
a3
a4
a5
an
相移 120
放大器 118
α1
α2
α3
α4
α5
αn
声信号检测器 122
104
102
101
124
施用系统

图1

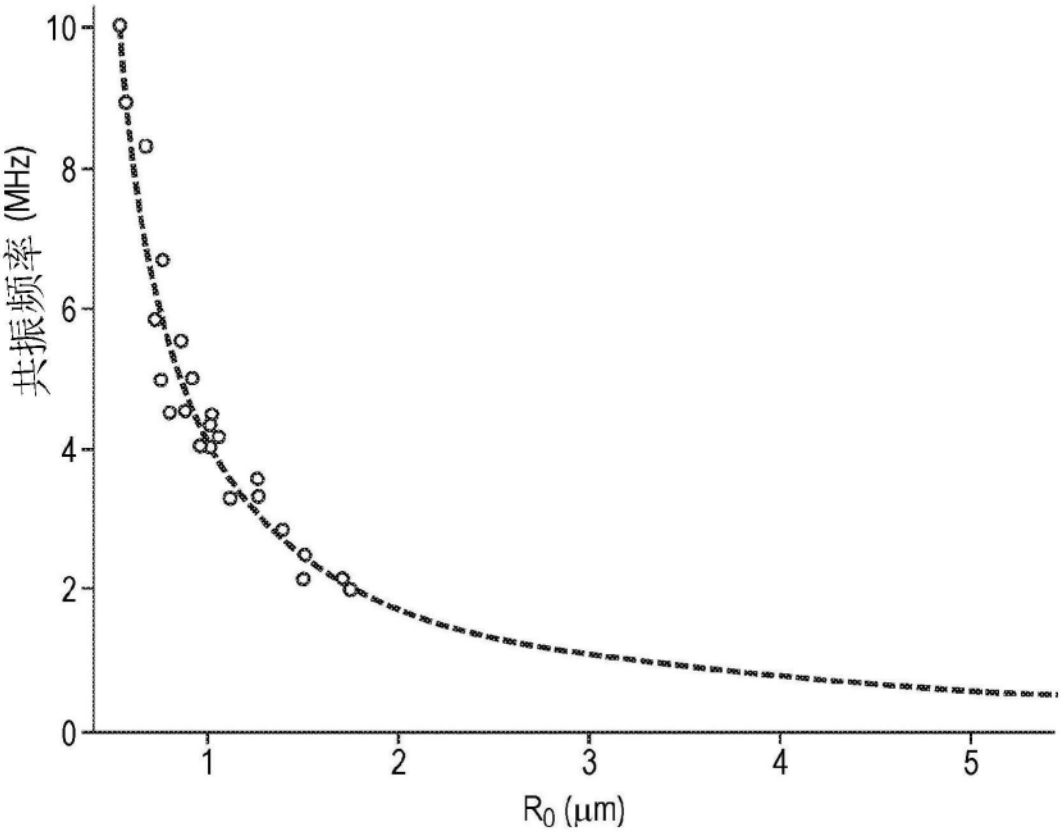

共振频率 (MHz)
10
8
6
4
2
0
1
2
3
4
5
R_0 (μm)

图2

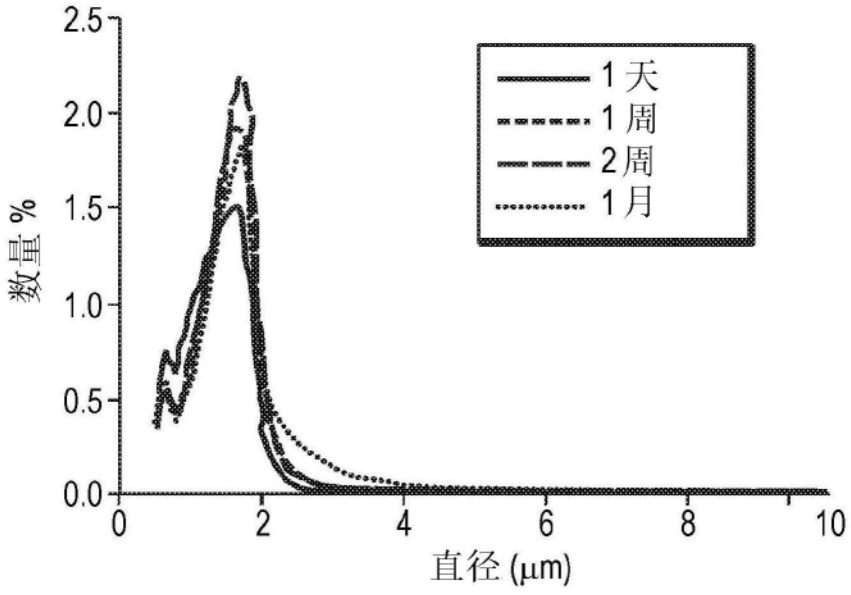

数量 %
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
2
4
6
8
10
直径 (μm)
1 天
1 周
2 周
1 月

图3A

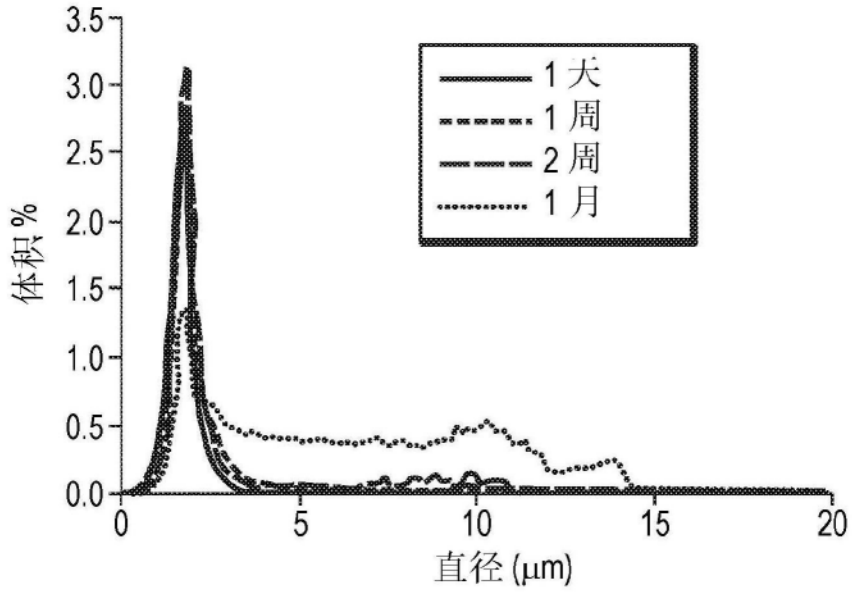


图3B

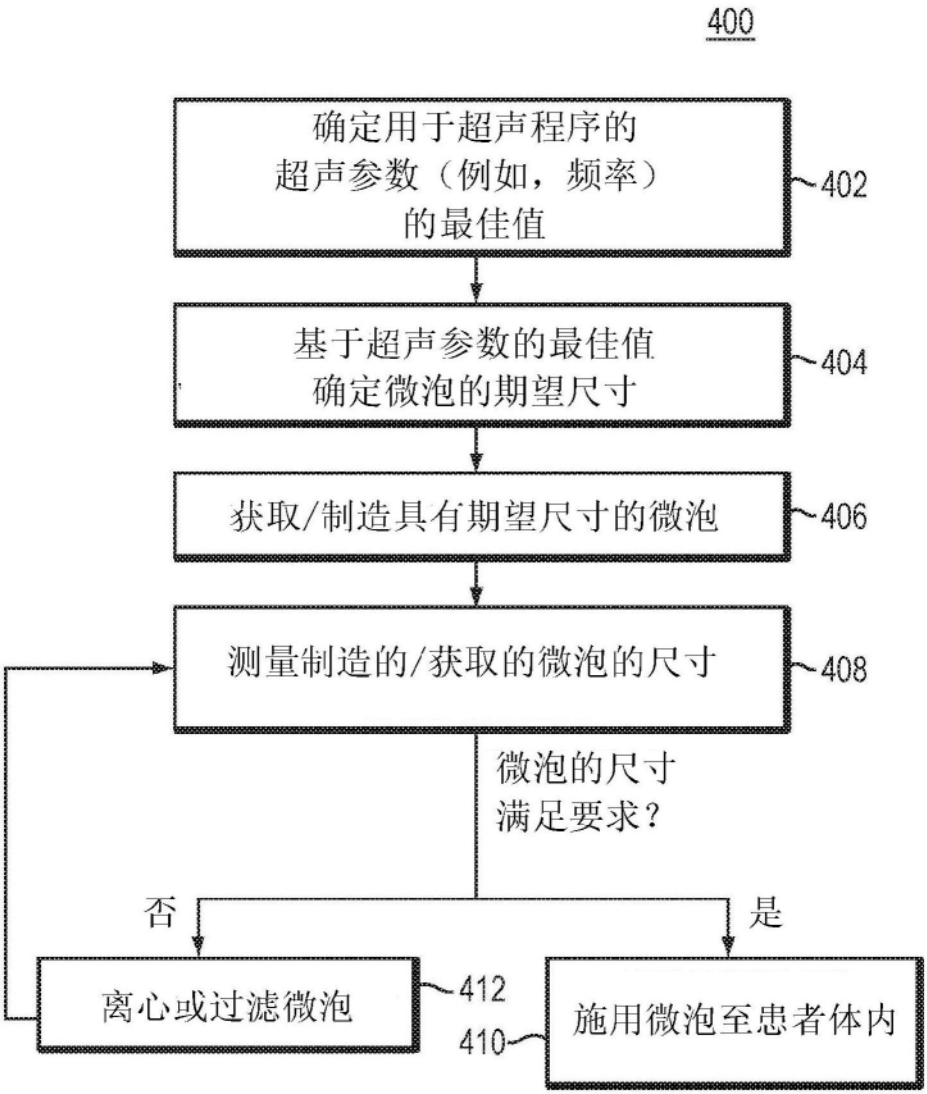

400
确定用于超声程序的
超声参数（例如，频率）
的最佳值
402
基于超声参数的最佳值
确定微泡的期望尺寸
404
获取/制造具有期望尺寸的微泡
406
测量制造的/获取的微泡的尺寸
408
微泡的尺寸
满足要求？
否
是
离心或过滤微泡
412
410
施用微泡至患者体内

图4

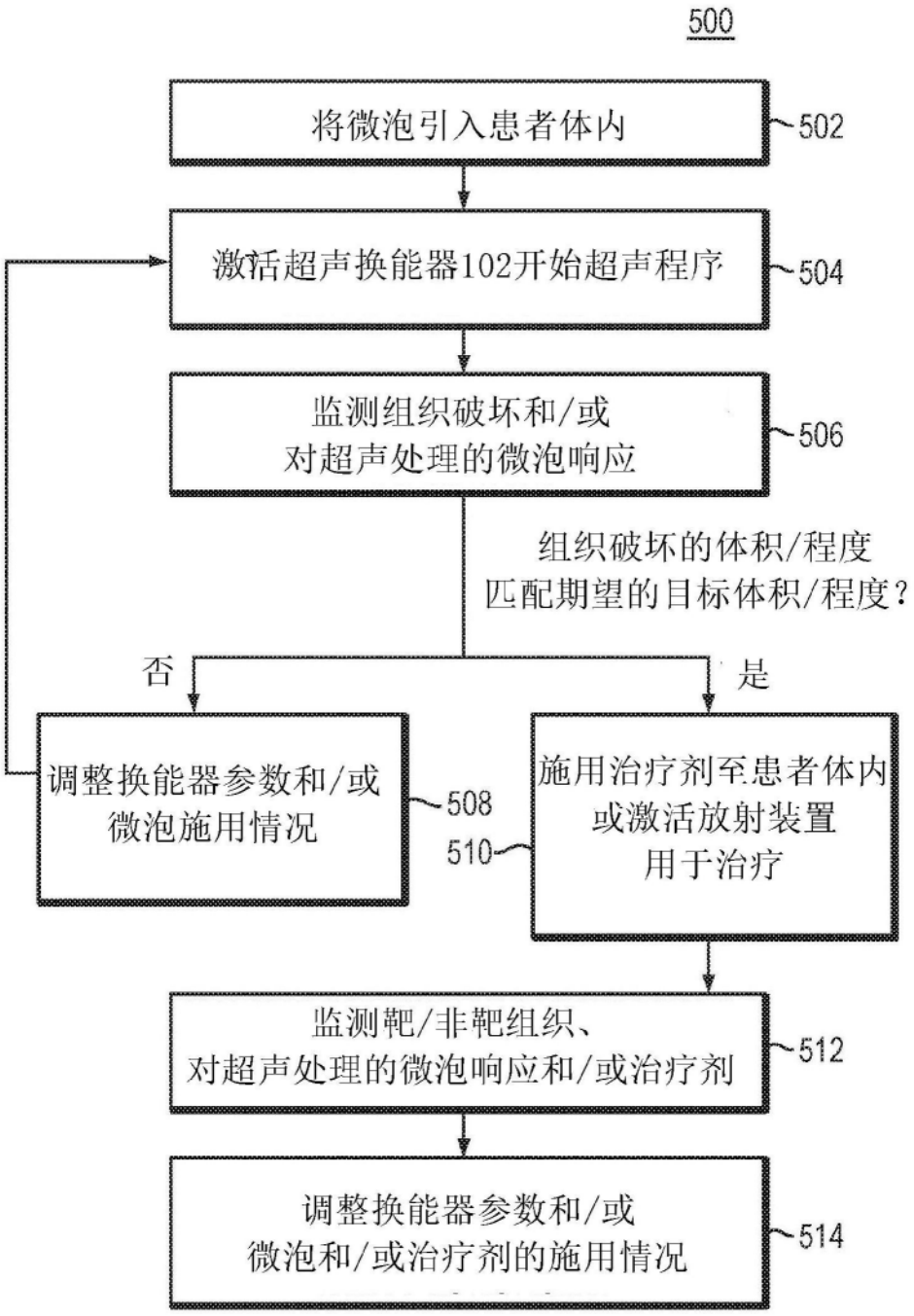

500
将微泡引入患者体内
502
激活超声换能器102开始超声程序
504
监测组织破坏和/或
对超声处理的微泡响应
506
组织破坏的体积/程度
匹配期望的目标体积/程度？
否
是
调整换能器参数和/或
微泡施用情况
508
510
施用治疗剂至患者体内
或激活放射装置
用于治疗
监测靶/非靶组织、
对超声处理的微泡响应和/或治疗剂
512
调整换能器参数和/或
微泡和/或治疗剂的施用情况
514

图5

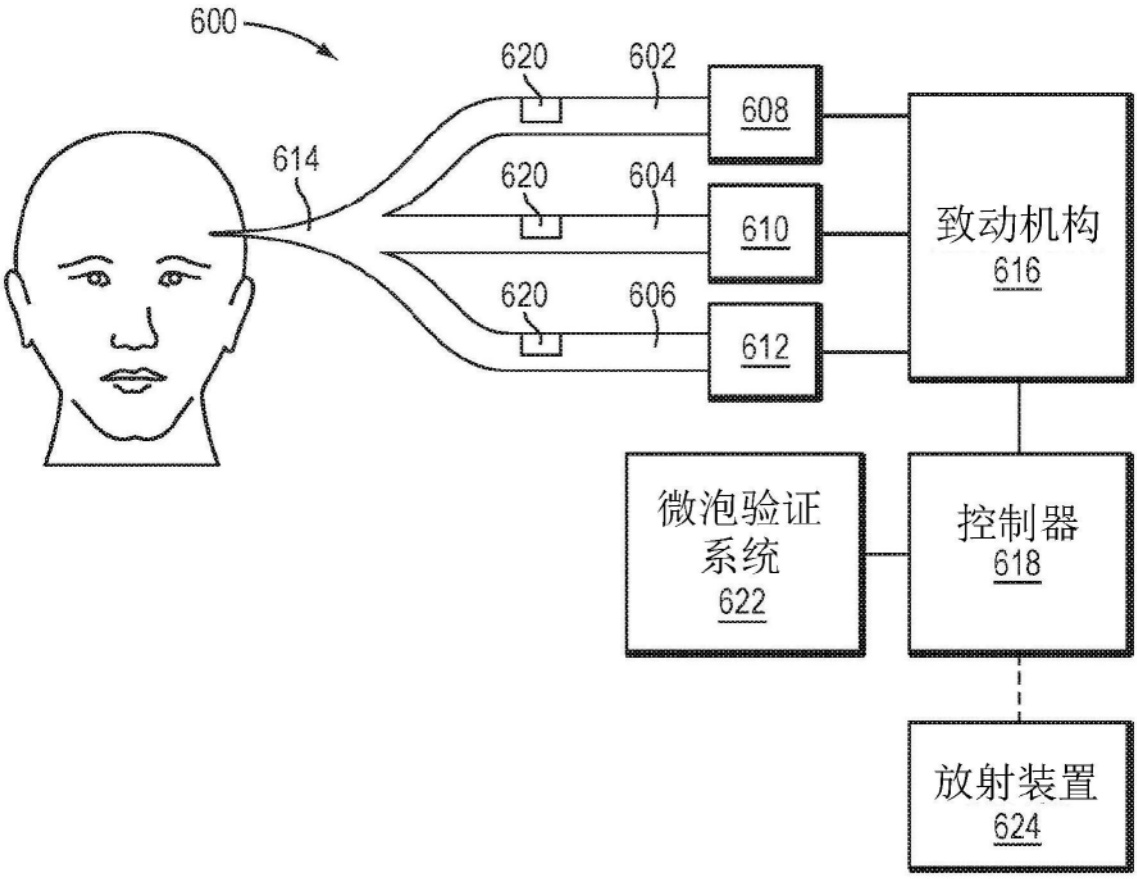

600
620
602
608
614
620
604
610
致动机构
616
620
606
612
微泡验证
系统
622
控制器
618
放射装置
624

图6A

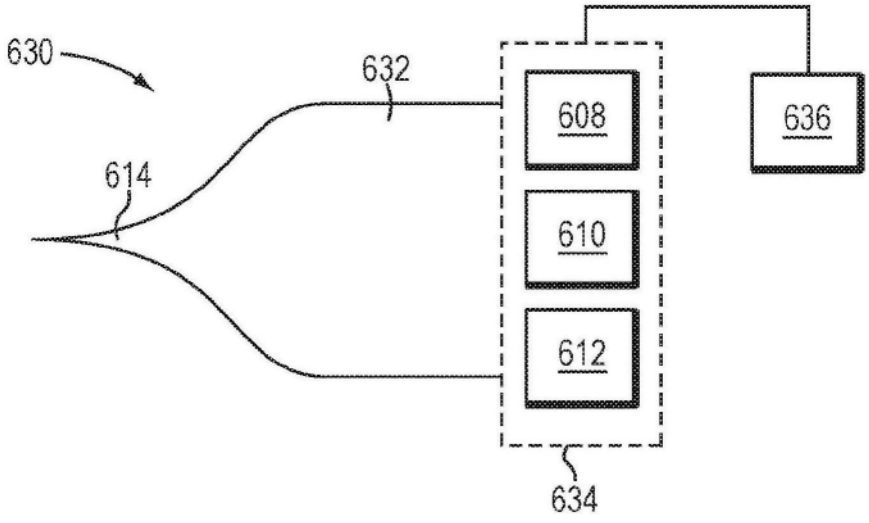

630
632
608
636
614
610
612
634

图6B

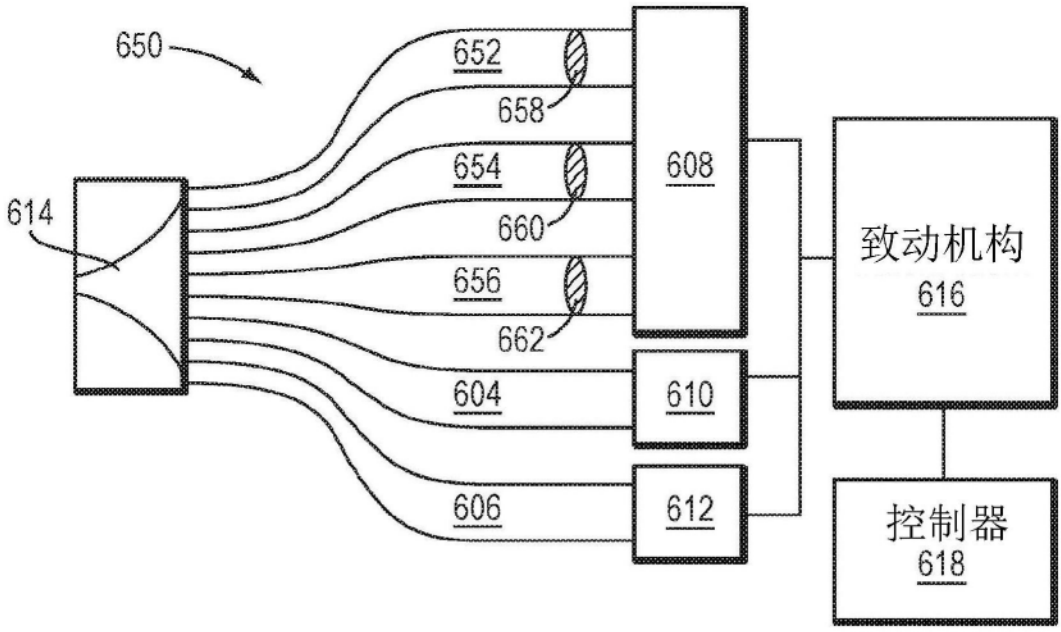

650
652
658
654
660
656
662
614
604
606
608
610
612
致动机构
616
控制器
618

图6C

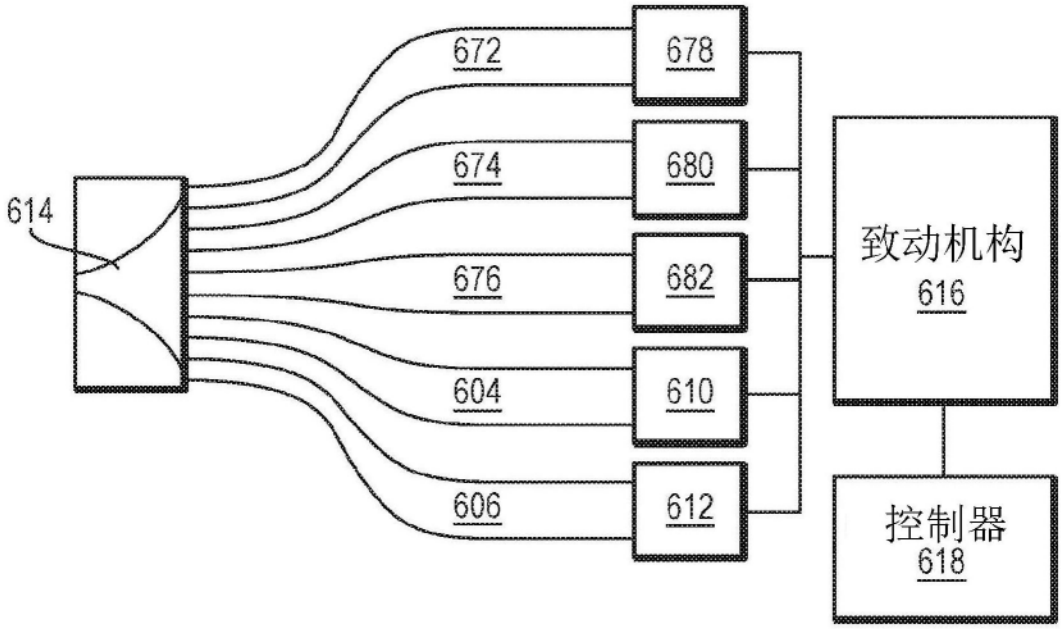

672
674
676
604
606
614
678
680
682
610
612
致动机构
616
控制器
618

图6D