

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 7 月 26 日 (2021.7.26)

【公表番号】特表 2020-525169 (P2020-525169A)

【公表日】令和 2 年 8 月 27 日 (2020.8.27)

【年通号数】公開・登録公報 2020-034

【出願番号】特願 2019-571961 (P2019-571961)

【国際特許分類】

A 6 1 N 7/02 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 N 7/02

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 5 月 11 日 (2021.5.11)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

集束超音波の源を使用して、着目組織領域内の少なくとも 1 つの標的 B B B 領域の処置のためのプロトコルをコンピュータ的に生成するためのシステムであって、前記システムは、

プロセッサと、

処置プロトコルを記憶するメモリであって、前記処置プロトコルは、(i) 前記集束超音波の源を使用して、前記標的 B B B 領域に超音波処理の少なくとも 1 つのシーケンスを印加するための少なくとも 1 つの超音波処理パラメータの設定と、(i i) 前記標的 B B B 領域の中に投与されるように選択されるマイクロバブルの特性と、(i i i) 命令とを規定し、前記命令は、前記プロセッサによって実行されると、

(a) 少なくとも部分的に、前記超音波処理の少なくとも 1 つのシーケンスをコンピュータ的に実行し、前記特性を有する前記マイクロバブルをコンピュータ的に投与することによって、前記規定された超音波処理パラメータ設定およびマイクロバブル特性による処置を電子的にシミュレートすることと、

(b) 前記処置の前記シミュレーションに基づいて、前記処置からもたらされる前記標的 B B B 領域の組織破綻の程度をコンピュータ的に予測することと、

(c) 前記予測された組織破綻の程度に少なくとも部分的に基づいて、前記プロトコルをコンピュータ的に生成することと

を行うことを前記プロセッサに行わせる、メモリとを備える、システム。

【請求項 2】

前記プロセッサは、時間の関数として前記組織破綻の程度を予測するようにさらに構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 つの超音波処理パラメータは、前記超音波処理のシーケンスにおける少なくとも 1 つの超音波処理の振幅、周波数、ビーム形状、位相、または方向のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記プロセッサは、

(d) 前記予測された組織破綻の程度を標的目的と比較することと、

(e) 前記予測された組織破綻の程度が前記標的目的から逸脱する場合、前記処置プロトコルを改変し、前記改変された処置プロトコルに関して (a) - (d) を繰り返すことと

を行うようにさらに構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記標的目的は、前記標的 B B B 領域の開放、前記標的 B B B 領域における標的灌流速度、前記標的 B B B 領域における標的組織浸透性、前記標的 B B B 領域と関連付けられる安全閾値、または前記標的 B B B 領域の外側の組織と関連付けられる安全閾値のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 4 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記処置プロトコルは、超音波処理の複数のシーケンスを規定し、前記プロセッサは、

(d) 前記予測された組織破綻の程度を標的目的と比較することと、

(e) 前記予測された組織破綻の程度が前記標的目的から逸脱する場合、(i) 超音波処理の後続シーケンスにおける前記超音波処理パラメータまたは (i i) 前記マイクロバブル特性のうちの少なくとも 1 つを改変し、(a) - (d) を繰り返すことと

を行うようにさらに構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記処置プロトコルは、超音波処理の複数のシーケンスを規定し、前記超音波処理パラメータは、連続的超音波処理シーケンスの間の時間間隔である、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記標的 B B B 領域の少なくとも一部のデジタル画像を取得するための撮像デバイスをさらに備え、前記プロセッサは、 前記標的 B B B 領域の一部に対応する 3 D ボクセルのセットをコンピュータ的に識別し、前記識別された 3 D ボクセルに基づいて、前記処置プロトコルを生成するようにさらに構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

複数の標的 B B B 領域が、前記画像内で識別され、前記処置プロトコルは、それぞれが前記標的 B B B 領域のうちの 1 つに対応する複数の超音波処理シーケンスを規定する、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記プロセッサは、 前記複数の超音波処理シーケンスを前記標的 B B B 領域に実質的に同時に印加するようにさらに構成される、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記プロセッサは、 前記複数の超音波処理シーケンスを前記標的 B B B 領域にラウンドロビン方式で連続的に印加するようにさらに構成される、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 12】

前記プロセッサは、 前記コンピュータ的に実行された超音波処理からもたらされるマイクロバブルキャピテーションをコンピュータ的に予測し、 前記予測されたマイクロバブルキャピテーションに少なくとも部分的に基づいて、前記標的 B B B 領域の組織破綻の程度を予測するようにさらに構成される、請求項 11 に記載のシステム。

【請求項 13】

前記プロセッサは、 (i) 前記予測されたマイクロバブルキャピテーションまたは (i i) 第 1 の標的 B B B 領域に以前に印加された第 1 の超音波処理シーケンスからもたらされる前記組織破綻の程度のうちの少なくとも 1 つに少なくとも部分的に基づいて、第 2 の標的 B B B 領域に印加される第 2 の超音波処理シーケンスと関連付けられる前記超音波処理パラメータの設定を決定するようにさらに構成される、請求項 12 に記載のシステム。

【請求項 14】

前記プロセッサは、 前記画像の標的 B B B 領域内で複数の組織タイプを識別し、それぞれが前記識別された組織タイプのうちの 1 つに対応する複数の超音波処理シーケンスを規

定する前記処置プロトコルを生成するようにさらに構成される、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 15】

前記プロセッサは、前記標的 B B B 領域の中への M R I 造影剤の投与およびその拡散をコンピュータ的にシミュレートすることによって、前記組織破綻の程度を予測するようにさらに構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 16】

前記マイクロバブルの特性は、作用物質タイプ、サイズ、濃度、用量、投与速度またはタイミング、または注入部位の場所のうちの少なくとも 1 つを規定する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 17】

検出システムをさらに備え、前記プロセッサは、

(d) 超音波トランスデューサに、前記処置プロトコルにおける設定に従って、超音波処理の少なくとも 1 つのシーケンスを伝送させることと、

(e) 前記検出システムに、前記超音波処理からもたらされる実際の処置効果を監視させることと、

(f) 前記実験的に監視された処置効果を前記コンピュータ的に予測された組織破綻の程度と比較することと、

(g) 前記監視された処置効果と前記予測された組織破綻の程度との間の不一致の検出に応じて、前記処置プロトコルにおける前記超音波処理パラメータまたは前記マイクロバブル特性のうちの少なくとも 1 つを調節することと

を行うようにさらに構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 18】

治療剤を前記標的 B B B 領域の中に投与するための投与システムをさらに備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 19】

前記治療剤は、ブスルファン、チオテパ、C C N U (ロムスチン)、B C N U (カルムスチン)、A C N U (ニムスチン)、テモゾロミド、メトトレキサート、トポテカン、シスプラチン、エトポシド、イリノテカン / S N - 38、カルボプラチン、ドキシソルビシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、プロカルバジン、パクリタキセル、フォテムスチン、イホスファミド / 4 - ヒドロキシイホスファミド / アルドイホスファミド、ベバシズマブ、5 - フルオロウラシル、プレオマイシン、ヒドロキシウレア、ドセタキセル、またはシタラビン (シトシンアラビノシド、a r a - C) / a r a - U のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 18 に記載のシステム。

【請求項 20】

前記組織領域に放射線量を印加するための放射線デバイスをさらに備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 21】

処置のために少なくとも 1 つの標的 B B B 領域を含む標的組織を破綻させるためのシステムであって、前記システムは、

超音波トランスデューサと、

前記標的 B B B 領域にマイクロバブルを導入するための投与システムと、

プロセッサであって、前記プロセッサは、

(a) 少なくとも部分的に、(i) 前記標的 B B B 領域に超音波処理の少なくとも 1 つのシーケンスを印加するための少なくとも 1 つの超音波処理パラメータの設定と、(i i) 前記標的 B B B 領域の中に投与されるように選択されるマイクロバブルの特性とを規定することによって、処置プロトコルを生成することと、

(b) 少なくとも部分的に、前記超音波処理の少なくとも 1 つのシーケンスをコンピュータ的に実行し、前記特性を有する前記マイクロバブルをコンピュータ的に投与することによって、前記規定された超音波処理パラメータ設定およびマイクロバブル特性による

処置をシミュレートすることと、

(c) 前記標的 B B B 領域のシミュレートされた処置効果が標的目的を達成するかどうかを決定することと、

(d) 該当する場合、前記特性を有する前記マイクロバブルを前記標的 B B B 領域に導入させ、前記超音波処理パラメータの設定に従って前記超音波トランスデューサをアクティブ化することと

を行うように構成される、プロセッサと
を備える、システム。

【請求項 2 2】

前記プロセッサは、時間の関数として前記処置効果をシミュレートするようにさらに構成される、請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 2 3】

前記少なくとも 1 つの超音波処理パラメータは、前記超音波処理のシーケンスにおける少なくとも 1 つの超音波処理の振幅、周波数、ビーム形状、位相、または方向のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 2 4】

前記プロセッサは、

前記標的目的からの前記シミュレートされた処置効果の逸脱が閾値を超えるかどうかを決定することと、

該当する場合、前記処置プロトコルにおける前記超音波処理パラメータの設定または前記マイクロバブルの特性のうちの少なくとも 1 つを改変し、前記逸脱が前記閾値を下回るまで (b) および (c) を繰り返すことと

を行うようにさらに構成される、請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 2 5】

前記処置プロトコルは、超音波処理の複数のシーケンスを規定し、前記プロセッサは、

前記標的目的からの前記シミュレートされた処置効果の逸脱が閾値を超えるかどうかを決定することと、

該当する場合、超音波処理の後続シーケンスにおける前記超音波処理パラメータの設定または前記マイクロバブル特性のうちの少なくとも 1 つを改変し、(b) および (c) を繰り返すことと

を行うようにさらに構成される、請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 2 6】

前記標的目的は、前記標的 B B B 領域の開放、前記標的 B B B 領域における標的灌流速度、前記標的 B B B 領域における標的組織浸透性、前記標的 B B B 領域と関連付けられる安全閾値、または前記標的 B B B 領域の外側の組織と関連付けられる安全閾値のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 2 7】

前記処置プロトコルは、超音波処理の複数のシーケンスを規定し、前記超音波処理パラメータは、連続的超音波処理シーケンスの間の時間間隔である、請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 2 8】

前記標的 B B B 領域の少なくとも一部のデジタル画像を取得するための撮像デバイスをさらに備え、前記プロセッサは、前記標的 B B B 領域の一部に対応する 3 D ボクセルのセットをコンピュータ的に識別し、前記識別された 3 D ボクセルに基づいて、前記処置プロトコルを生成するようにさらに構成される、請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 2 9】

複数の標的 B B B 領域が、前記画像内で識別され、前記処置プロトコルは、それぞれが前記標的 B B B 領域のうちの 1 つに対応する複数の超音波処理シーケンスを規定する、請求項 2 8 に記載のシステム。

【請求項 3 0】

前記プロセッサは、前記複数の超音波処理シーケンスを前記標的 B B B 領域に実質的に同時に印加するようにさらに構成される、請求項 2 9 に記載のシステム。

【請求項 3 1】

前記プロセッサは、前記複数の超音波処理シーケンスを前記標的 B B B 領域にラウンドロビン方式で連続的に印加するようにさらに構成される、請求項 2 9 に記載のシステム。

【請求項 3 2】

前記プロセッサは、前記コンピュータ的に実行された超音波処理からもたらされるマイクロバブルキャビテーションをコンピュータ的に予測し、前記予測されたマイクロバブルキャビテーションに少なくとも部分的に基づいて、前記標的 B B B 領域の処置効果をシミュレートするようにさらに構成される、請求項 3 1 に記載のシステム。

【請求項 3 3】

前記プロセッサは、(i) 前記予測されたマイクロバブルキャビテーションまたは (i i) 第 1 の標的 B B B 領域に以前に印加された第 1 の超音波処理シーケンスからもたらされる前記処置効果のうちの少なくとも 1 つに少なくとも部分的に基づいて、第 2 の標的 B B B 領域に印加される第 2 の超音波処理シーケンスと関連付けられる前記超音波処理パラメータの設定を決定するようにさらに構成される、請求項 3 2 に記載のシステム。

【請求項 3 4】

前記プロセッサは、前記画像の標的 B B B 領域内で複数の組織タイプを識別し、それぞれが前記識別された組織タイプのうちの 1 つに対応する複数の超音波処理シーケンスを規定する前記処置プロトコルを生成するようにさらに構成される、請求項 2 8 に記載のシステム。

【請求項 3 5】

前記プロセッサは、前記標的 B B B 領域の中に M R I 造影剤をコンピュータ的に投与し、その中で拡散を引き起こすことによって、前記処置効果をシミュレートするようにさらに構成される、請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 3 6】

前記マイクロバブル特性は、作用物質タイプ、サイズ、濃度、用量、投与速度またはタイミング、または注入部位の場所のうちの少なくとも 1 つを規定する、請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 3 7】

検出システムをさらに備え、前記プロセッサは、

(e) 前記超音波トランスデューサに、前記処置プロトコルにおける設定に従って、超音波処理の少なくとも 1 つのシーケンスを送送させることと、

(f) 前記検出システムに、前記超音波処理からもたらされる実際の処置効果を監視させることと、

(g) 前記監視された処置効果を前記シミュレートされた処置効果と比較することと、

(h) 前記監視された処置効果と前記シミュレートされた処置効果との間の不一致の検出に応じて、前記超音波処理パラメータまたは前記マイクロバブル特性のうちの少なくとも 1 つを調節することと

を行うようにさらに構成される、請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 3 8】

前記投与システムは、治療剤を前記標的 B B B 領域の中に導入するようにさらに構成される、請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 3 9】

前記治療剤は、ブスルファン、チオテパ、C C N U (ロムスチン)、B C N U (カルムスチン)、A C N U (ニムスチン)、テモゾロミド、メトトレキサート、トポテカン、シスプラチン、エトポシド、イリノテカン / S N - 3 8、カルボプラチン、ドキシソルピシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、プロカルバジン、バクリタキセル、フォテムスチン、イホスファミド / 4 - ヒドロキシイホスファミド / アルドイホスファミド、ペバシズマブ、5 - フルオロウラシル、ブレオマイシン、ヒドロキシウレア、ドセタキセル、また

はシタラピン（シトシンアラビノシド、 $ara-C$ ）/ $ara-U$ のうちの少なくとも1つを含む、請求項38に記載のシステム。

【請求項40】

前記組織領域に放射線量を印加するための放射線デバイスをさらに備える、請求項21に記載のシステム。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

本明細書で使用されるように、用語「実質的に」は、組織体積の $\pm 10\%$ 、いくつかの実施形態では、組織体積の $\pm 5\%$ を意味する。「臨床的に許容可能」は、例えば、それへの損傷の開始を誘起することに先立って、臨床医によって有意ではないと見なされる、組織に対する所望されない効果（時として、所望の効果の欠如）を有することを意味する。本明細書全体を通した「一実施例」、「ある実施例」、「一実施形態」、または「ある実施形態」の言及は、実施例と関連して説明される特定の特徴、構造、または特性が、本技術の少なくとも1つの実施例に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体を通した種々の箇所における語句「一実施例では」、「ある実施例では」、「一実施形態」、「または「ある実施形態」の出現は、必ずしも全てが同一の実施例を指すわけではない。さらに、特定の特徴、構造、ルーチン、ステップ、または特性は、本技術の1つ以上の実施例において任意の好適な様式で組み合わせられてもよい。本明細書に提供される見出しは、便宜上のためだけのものであり、請求される技術の範囲または意味を限定または解釈することを意図していない。

本発明は、例えば、以下を提供する。

（項目1）

集束超音波の源を使用して、着目組織領域内の少なくとも1つの標的BBB領域の処置のためのプロトコルをコンピュータ的に生成する方法であって、前記方法は、

（a）（i）前記集束超音波の源を使用して前記標的BBB領域に超音波処理の少なくとも1つのシーケンスを印加するための少なくとも1つの超音波処理パラメータの設定と、（ii）前記標的BBB領域の中に投与されるように選択されるマイクロバブルの特性とを規定するステップと、

（b）少なくとも部分的に、前記超音波処理の少なくとも1つのシーケンスをコンピュータ的に実行し、前記特性を有する前記マイクロバブルをコンピュータ的に投与することによって、前記規定された超音波処理パラメータ設定およびマイクロバブル特性による処置を電子的にシミュレートするステップと、

（c）前記処置の前記シミュレーションに基づいて、前記処置からもたらされる前記標的BBB領域の組織破綻の程度をコンピュータ的に予測するステップと、

（d）少なくとも部分的に、前記予測された組織破綻の程度に基づいて、前記プロトコルを生成するステップとを含む、方法。

（項目2）

前記組織破綻の程度は、時間の関数として予測される、項目1に記載の方法。

（項目3）

前記少なくとも1つの超音波処理パラメータは、前記超音波処理のシーケンスにおける少なくとも1つの超音波処理の振幅、周波数、ビーム形状、位相、または方向のうちの少なくとも1つを含む、項目1に記載の方法。

（項目4）

（e）前記予測された組織破綻の程度を標的目的と比較するステップと、

(f) 前記予測された組織破綻の程度が前記標的目的から逸脱する場合、前記処置プロトコルを改変し、前記改変された処置プロトコルに関してステップ (b) - (e) を繰り返すステップと

をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記標的目的は、前記標的 B B B 領域の開放、前記標的 B B B 領域における標的灌流速度、前記標的 B B B 領域における標的組織浸透性、前記標的 B B B 領域と関連付けられる安全閾値、または前記標的 B B B 領域の外側の組織と関連付けられる安全閾値のうちの少なくとも 1 つを含む、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記処置プロトコルは、超音波処理の複数のシーケンスを規定し、前記方法はさらに、

(e) 前記予測された組織破綻の程度を標的目的と比較するステップと、

(f) 前記予測された組織破綻の程度が前記標的目的から逸脱する場合、(i) 超音波処理の後続シーケンスにおける前記超音波処理パラメータまたは (i i) 前記マイクロバブル特性のうちの少なくとも 1 つを改変し、ステップ (b) - (e) を繰り返すステップと

を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記処置プロトコルは、超音波処理の複数のシーケンスを規定し、前記超音波処理パラメータは、連続的超音波処理シーケンスの間の時間間隔である、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記標的 B B B 領域の少なくとも一部のデジタル画像を取得し、前記標的 B B B 領域の一部に対応する 3 D ボクセルのセットをコンピュータ的に識別するステップをさらに含み、前記処置プロトコルは、前記識別された 3 D ボクセルに基づいて作成される、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

複数の標的 B B B 領域が、前記画像内で識別され、前記処置プロトコルは、それぞれが前記標的 B B B 領域のうちの 1 つに対応する複数の超音波処理シーケンスを規定する、項目 8 に記載の方法。

(項目 1 0)

ステップ (b) において、前記複数の超音波処理シーケンスは、実質的に同時に前記標的 B B B 領域に印加される、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 1)

ステップ (b) において、前記複数の超音波処理シーケンスは、ラウンドロビン方式で前記標的 B B B 領域に連続的に印加される、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 2)

ステップ (b) はさらに、前記コンピュータ的に実行された超音波処理からもたらされるマイクロバブルキャビテーションをコンピュータ的に予測するステップを含み、ステップ (c) において、前記標的 B B B 領域の組織破綻の程度は、少なくとも部分的に、前記予測されたマイクロバブルキャビテーションに基づいて予測される、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

第 2 の標的 B B B 領域に印加される第 2 の超音波処理シーケンスと関連付けられる前記超音波処理パラメータの設定は、少なくとも部分的に、前記予測されたマイクロバブルキャビテーションまたは第 1 の標的 B B B 領域に以前に印加された第 1 の超音波処理シーケンスからもたらされる前記組織破綻の程度のうちの少なくとも 1 つに基づいて決定される、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

複数の組織タイプが、前記画像の標的 B B B 領域内で識別され、前記処置プロトコルは、それぞれが前記標的 B B B 領域の 1 つの組織タイプに対応する複数の超音波処理シーケ

ンスを規定する、項目 8 に記載の方法。

(項目 15)

前記組織破綻の程度は、前記標的 B B B 領域の中への M R I 造影剤の投与およびその拡散をコンピュータ的にシミュレートすることによって予測される、項目 1 に記載の方法。

(項目 16)

前記マイクロバブルの特性は、作用物質タイプ、サイズ、濃度、用量、投与速度またはタイミング、または注入部位の場所のうちの少なくとも 1 つを規定する、項目 1 に記載の方法。

(項目 17)

(e) 超音波トランスデューサを使用して、前記処置プロトコルにおける設定に従って、超音波処理の少なくとも 1 つのシーケンスを送信するステップと、

(f) 前記超音波処理からもたらされる処置効果を実験的に監視するステップと、

(g) 前記実験的に監視された処置効果を前記コンピュータ的に予測された組織破綻の程度と比較するステップと、

(h) 前記実験的に監視された処置効果と前記予測された組織破綻の程度との間の不一致の検出に応じて、前記処置プロトコルにおける前記超音波処理パラメータまたは前記マイクロバブル特性のうちの少なくとも 1 つを調節するステップと

をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 18)

前記標的 B B B 領域の中に治療剤をコンピュータ的に投与し、前記治療剤からもたらされる前記組織領域の処置効果をコンピュータ的に予測するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 19)

前記組織領域に放射線量をコンピュータ的に印加し、前記放射線量からもたらされるその処置効果をコンピュータ的に予測するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 20)

集束超音波の源を使用して、着目組織領域内の少なくとも 1 つの標的 B B B 領域の処置のためのプロトコルをコンピュータ的に生成するためのシステムであって、前記システムは、

プロセッサと、

処置プロトコルを記憶するメモリであって、前記処置プロトコルは、(i) 前記集束超音波の源を使用して、前記標的 B B B 領域に超音波処理の少なくとも 1 つのシーケンスを印加するための少なくとも 1 つの超音波処理パラメータの設定と、(ii) 前記標的 B B B 領域の中に投与されるように選択されるマイクロバブルの特性と、(iii) 命令とを規定し、前記命令は、前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、

(a) 少なくとも部分的に、前記超音波処理の少なくとも 1 つのシーケンスをコンピュータ的に実行し、前記特性を有する前記マイクロバブルをコンピュータ的に投与することによって、前記規定された超音波処理パラメータ設定およびマイクロバブル特性による処置を電子的にシミュレートすることと、

(b) 前記処置の前記シミュレーションに基づいて、前記処置からもたらされる前記標的 B B B 領域の組織破綻の程度をコンピュータ的に予測することと、

(c) 少なくとも部分的に、前記予測された組織破綻の程度に基づいて、前記プロトコルをコンピュータ的に生成することと

を行わせる、メモリと

を備える、システム。

(項目 21)

前記プロセッサはさらに、時間の関数として前記組織破綻の程度を予測するように構成される、項目 20 に記載のシステム。

(項目 22)

前記少なくとも 1 つの超音波処理パラメータは、前記超音波処理のシーケンスにおける

少なくとも1つの超音波処理の振幅、周波数、ビーム形状、位相、または方向のうちの少なくとも1つを含む、項目20に記載のシステム。

(項目23)

前記プロセッサはさらに、

(d) 前記予測された組織破綻の程度を標的目的と比較することと、

(e) 前記予測された組織破綻の程度が前記標的目的から逸脱する場合、前記処置プロトコルを改変し、前記改変された処置プロトコルに関して(a) - (d)を繰り返すことと

を行うように構成される、項目20に記載のシステム。

(項目24)

前記標的目的は、前記標的BBB領域の開放、前記標的BBB領域における標的灌流速度、前記標的BBB領域における標的組織浸透性、前記標的BBB領域と関連付けられる安全閾値、または前記標的BBB領域の外側の組織と関連付けられる安全閾値のうちの少なくとも1つを含む、項目23に記載のシステム。

(項目25)

前記処置プロトコルは、超音波処理の複数のシーケンスを規定し、前記プロセッサはさらに、

(d) 前記予測された組織破綻の程度を標的目的と比較することと、

(e) 前記予測された組織破綻の程度が前記標的目的から逸脱する場合、(i) 超音波処理の後続シーケンスにおける前記超音波処理パラメータまたは(ii) 前記マイクロバブル特性のうちの少なくとも1つを改変し、(a) - (d)を繰り返すことと

を行うように構成される、項目20に記載のシステム。

(項目26)

前記処置プロトコルは、超音波処理の複数のシーケンスを規定し、前記超音波処理パラメータは、連続的超音波処理シーケンスの間の時間間隔である、項目20に記載のシステム。

(項目27)

前記標的BBB領域の少なくとも一部のデジタル画像を取得するための撮像デバイスをさらに備え、前記プロセッサはさらに、前記標的BBB領域の一部に対応する3Dボクセルのセットをコンピュータ的に識別し、前記識別された3Dボクセルに基づいて、前記処置プロトコルを生成するように構成される、項目20に記載のシステム。

(項目28)

複数の標的BBB領域が、前記画像内で識別され、前記処置プロトコルは、それぞれが前記標的BBB領域のうちの1つに対応する複数の超音波処理シーケンスを規定する、項目27に記載のシステム。

(項目29)

前記プロセッサはさらに、前記複数の超音波処理シーケンスを前記標的BBB領域に実質的に同時に印加するように構成される、項目28に記載のシステム。

(項目30)

前記プロセッサはさらに、前記複数の超音波処理シーケンスを前記標的BBB領域にラウンドロビン方式で連続的に印加するように構成される、項目28に記載のシステム。

(項目31)

前記プロセッサはさらに、前記コンピュータ的に実行された超音波処理からもたらされるマイクロバブルキャビテーションをコンピュータ的に予測し、少なくとも部分的に、前記予測されたマイクロバブルキャビテーションに基づいて、前記標的BBB領域の組織破綻の程度を予測するように構成される、項目30に記載のシステム。

(項目32)

前記プロセッサはさらに、少なくとも部分的に、(i) 前記予測されたマイクロバブルキャビテーションまたは(ii) 第1の標的BBB領域に以前に印加された第1の超音波処理シーケンスからもたらされる前記組織破綻の程度のうちの少なくとも1つに基づいて

、第2の標的BBB領域に印加される第2の超音波処理シーケンスと関連付けられる前記超音波処理パラメータの設定を決定するように構成される、項目31に記載のシステム。

(項目33)

前記プロセッサはさらに、前記画像の標的BBB領域内で複数の組織タイプを識別し、それぞれが前記識別された組織タイプのうちの1つに対応する複数の超音波処理シーケンスを規定する前記処置プロトコルを生成するように構成される、項目27に記載のシステム。

(項目34)

前記プロセッサはさらに、前記標的BBB領域の中へのMRI造影剤の投与およびその拡散をコンピュータ的にシミュレートすることによって、前記組織破綻の程度を予測するように構成される、項目20に記載のシステム。

(項目35)

前記マイクロバブルの特性は、作用物質タイプ、サイズ、濃度、用量、投与速度またはタイミング、または注入部位の場所のうちの少なくとも1つを規定する、項目20に記載のシステム。

(項目36)

検出システムをさらに備え、前記プロセッサはさらに、

(d) 超音波トランスデューサに、前記処置プロトコルにおける設定に従って、超音波処理の少なくとも1つのシーケンスを伝送させることと、

(e) 前記検出システムに、前記超音波処理からもたらされる実際の処置効果を監視させることと、

(f) 前記実験的に監視された処置効果を前記コンピュータ的に予測された組織破綻の程度と比較することと、

(g) 前記監視された処置効果と前記予測された組織破綻の程度との間の不一致の検出に応じて、前記処置プロトコルにおける前記超音波処理パラメータまたは前記マイクロバブル特性のうちの少なくとも1つを調節することと

を行うように構成される、項目20に記載のシステム。

(項目37)

治療剤を前記標的BBB領域の中に投与するための投与システムをさらに備える、項目20に記載のシステム。

(項目38)

前記治療剤は、ブスルファン、チオテパ、CCNU(ロムスチン)、BCNU(カルムスチン)、ACNU(ニムスチン)、テモゾロミド、メトトレキサート、トポテカン、シスプラチン、エトポシド、イリノテカン/SN-38、カルボプラチン、ドキシソルビシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、プロカルバジン、パクリタキセル、フォテムスチン、イホスファミド/4-ヒドロキシイホスファミド/アルドイホスファミド、ベバシズマブ、5-フルオロウラシル、プレオマイシン、ヒドロキシウレア、ドセタキセル、またはシタラビン(シトシンアラビノシド、ara-C)/ara-Uのうちの少なくとも1つを含む、項目37に記載のシステム。

(項目39)

前記組織領域に放射線量を印加するための放射線デバイスをさらに備える、項目20に記載のシステム。

(項目40)

処置のために少なくとも1つの標的BBB領域を含む標的組織を破綻させるためのシステムであって、前記システムは、

超音波トランスデューサと、

前記標的BBB領域にマイクロバブルを導入するための投与システムと、

プロセッサであって、前記プロセッサは、

(a) 少なくとも部分的に、(i) 前記標的BBB領域に超音波処理の少なくとも1つのシーケンスを印加するための少なくとも1つの超音波処理パラメータの設定と、(i

i) 前記標的 B B B 領域の中に投与されるように選択されるマイクロバブルの特性とを規定することによって、処置プロトコルを生成することと、

(b) 少なくとも部分的に、前記超音波処理の少なくとも 1 つのシーケンスをコンピュータ的に実行し、前記特性を有する前記マイクロバブルをコンピュータ的に投与することによって、前記規定された超音波処理パラメータ設定およびマイクロバブル特性による処置をシミュレートすることと、

(c) 前記標的 B B B 領域のシミュレートされた処置効果が標的目的を達成するかどうかを決定することと、

(d) 該当する場合、前記特性を有する前記マイクロバブルを前記標的 B B B 領域に導入させ、前記超音波処理パラメータの設定に従って前記超音波トランスデューサをアクティブ化することと

を行うように構成される、プロセッサと
を備える、システム。

(項目 4 1)

前記プロセッサはさらに、時間の関数として前記処置効果をシミュレートするように構成される、項目 4 0 に記載のシステム。

(項目 4 2)

前記少なくとも 1 つの超音波処理パラメータは、前記超音波処理のシーケンスにおける少なくとも 1 つの超音波処理の振幅、周波数、ビーム形状、位相、または方向のうちの少なくとも 1 つを含む、項目 4 0 に記載のシステム。

(項目 4 3)

前記プロセッサはさらに、

前記標的目的からの前記シミュレートされた処置効果の逸脱が閾値を超えるかどうかを決定することと、

該当する場合、前記処置プロトコルにおける前記超音波処理パラメータの設定または前記マイクロバブルの特性のうちの少なくとも 1 つを改変し、前記逸脱が前記閾値を下回るまで (b) および (c) を繰り返すことと

を行うように構成される、項目 4 0 に記載のシステム。

(項目 4 4)

前記処置プロトコルは、超音波処理の複数のシーケンスを規定し、前記プロセッサはさらに、

前記標的目的からの前記シミュレートされた処置効果の逸脱が閾値を超えるかどうかを決定することと、

該当する場合、超音波処理の後続シーケンスにおける前記超音波処理パラメータの設定または前記マイクロバブル特性のうちの少なくとも 1 つを改変し、(b) および (c) を繰り返すことと

を行うように構成される、項目 4 0 に記載のシステム。

(項目 4 5)

前記標的目的は、前記標的 B B B 領域の開放、前記標的 B B B 領域における標的灌流速度、前記標的 B B B 領域における標的組織浸透性、前記標的 B B B 領域と関連付けられる安全閾値、または前記標的 B B B 領域の外側の組織と関連付けられる安全閾値のうちの少なくとも 1 つを含む、項目 4 0 に記載のシステム。

(項目 4 6)

前記処置プロトコルは、超音波処理の複数のシーケンスを規定し、前記超音波処理パラメータは、連続的超音波処理シーケンスの間の時間間隔である、項目 4 0 に記載のシステム。

(項目 4 7)

前記標的 B B B 領域の少なくとも一部のデジタル画像を取得するための撮像デバイスをさらに備え、前記プロセッサはさらに、前記標的 B B B 領域の一部に対応する 3 D ボクセルのセットをコンピュータ的に識別し、前記識別された 3 D ボクセルに基づいて、前記処

置プロトコルを生成するように構成される、項目 4 0 に記載のシステム。

(項目 4 8)

複数の標的 B B B 領域が、前記画像内で識別され、前記処置プロトコルは、それぞれが前記標的 B B B 領域のうちの 1 つに対応する複数の超音波処理シーケンスを規定する、項目 4 7 に記載のシステム。

(項目 4 9)

前記プロセッサはさらに、前記複数の超音波処理シーケンスを前記標的 B B B 領域に実質的に同時に印加するように構成される、項目 4 8 に記載のシステム。

(項目 5 0)

前記プロセッサはさらに、前記複数の超音波処理シーケンスを前記標的 B B B 領域にラウンドロビン方式で連続的に印加するように構成される、項目 4 8 に記載のシステム。

(項目 5 1)

前記プロセッサはさらに、前記コンピュータ的に実行された超音波処理からもたらされるマイクロバブルキャビテーションをコンピュータ的に予測し、少なくとも部分的に、前記予測されたマイクロバブルキャビテーションに基づいて、前記標的 B B B 領域の処置効果をシミュレートするように構成される、項目 5 0 に記載のシステム。

(項目 5 2)

前記プロセッサはさらに、少なくとも部分的に、(i) 前記予測されたマイクロバブルキャビテーションまたは (i i) 第 1 の標的 B B B 領域に以前に印加された第 1 の超音波処理シーケンスからもたらされる前記処置効果のうちの少なくとも 1 つに基づいて、第 2 の標的 B B B 領域に印加される第 2 の超音波処理シーケンスと関連付けられる前記超音波処理パラメータの設定を決定するように構成される、項目 5 1 に記載のシステム。

(項目 5 3)

前記プロセッサはさらに、前記画像の標的 B B B 領域内で複数の組織タイプを識別し、それぞれが前記識別された組織タイプのうちの 1 つに対応する複数の超音波処理シーケンスを規定する前記処置プロトコルを生成するように構成される、項目 4 7 に記載のシステム。

(項目 5 4)

前記プロセッサはさらに、前記標的 B B B 領域の中に M R I 造影剤をコンピュータ的に投与し、その中で拡散を引き起こすことによって、前記処置効果をシミュレートするように構成される、項目 4 0 に記載のシステム。

(項目 5 5)

前記マイクロバブル特性は、作用物質タイプ、サイズ、濃度、用量、投与速度またはタイミング、または注入部位の場所のうちの少なくとも 1 つを規定する、項目 4 0 に記載のシステム。

(項目 5 6)

検出システムをさらに備え、前記プロセッサはさらに、

(e) 前記超音波トランスデューサに、前記処置プロトコルにおける設定に従って、超音波処理の少なくとも 1 つのシーケンスを伝送させることと、

(f) 前記検出システムに、前記超音波処理からもたらされる実際の処置効果を監視させることと、

(g) 前記監視された処置効果を前記シミュレートされた処置効果と比較することと、

(h) 前記監視された処置効果と前記シミュレートされた処置効果との間の不一致の検出に応じて、前記超音波処理パラメータまたは前記マイクロバブル特性のうちの少なくとも 1 つを調節することと

を行うように構成される、項目 4 0 に記載のシステム。

(項目 5 7)

前記投与システムはさらに、治療剤を前記標的 B B B 領域の中に導入するように構成される、項目 4 0 に記載のシステム。

(項目 5 8)

前記治療剤は、ブスルファン、チオテパ、CCNU（ロムスチン）、BCNU（カルムスチン）、ACNU（ニムスチン）、テモゾロミド、メトトレキサート、トポテカン、シスプラチン、エトポシド、イリノテカン／SN-38、カルボプラチン、ドキソルビシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、プロカルバジン、パクリタキセル、フォテムスチン、イホスファミド／4-ヒドロキシイホスファミド／アルドイホスファミド、ペバシズマブ、5-フルオロウラシル、プレオマイシン、ヒドロキシウレア、ドセタキセル、またはシタラビン（シトシンアラビノシド、ara-C）／ara-Uのうちの少なくとも1つを含む、項目57に記載のシステム。

（項目59）

前記組織領域に放射線量を印加するための放射線デバイスをさらに備える、項目40に記載のシステム。

（項目60）

集束超音波の源を使用して、少なくとも1つの標的BBB領域を含む標的組織を破綻させる方法であって、前記方法は、

（a）少なくとも部分的に、（i）前記集束超音波の源を使用して前記標的BBB領域に超音波処理の少なくとも1つのシーケンスを印加するための少なくとも1つの超音波処理パラメータの設定と、（ii）前記標的BBB領域の中に投与されるように選択されるマイクロバブルの特性とを規定することによって、処置プロトコルを生成するステップと

（b）少なくとも部分的に、前記超音波処理の少なくとも1つのシーケンスをコンピュータ的に実行し、前記特性を有する前記マイクロバブルをコンピュータ的に投与し、前記標的BBB領域における処置効果をコンピュータ的に予測することによって、前記規定された超音波処理パラメータ設定およびマイクロバブル特性による処置を電子的にシミュレートするステップと、

（d）前記標的BBB領域における前記予測された処置効果が標的目的を達成するかどうかを決定するステップと、

（e）該当する場合、前記特性を有する前記マイクロバブルを前記標的BBB領域に導入させ、前記超音波処理パラメータに従って前記超音波処理の少なくとも1つのシーケンスを印加するステップと

を含む、方法。

（項目61）

前記標的組織の中に治療剤を投与するステップをさらに含む、項目60に記載の方法。

（項目62）

前記治療剤は、ブスルファン、チオテパ、CCNU（ロムスチン）、BCNU（カルムスチン）、ACNU（ニムスチン）、テモゾロミド、メトトレキサート、トポテカン、シスプラチン、エトポシド、イリノテカン／SN-38、カルボプラチン、ドキソルビシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、プロカルバジン、パクリタキセル、フォテムスチン、イホスファミド／4-ヒドロキシイホスファミド／アルドイホスファミド、ペバシズマブ、5-フルオロウラシル、プレオマイシン、ヒドロキシウレア、ドセタキセル、またはシタラビン（シトシンアラビノシド、ara-C）／ara-Uのうちの少なくとも1つを含む、項目60に記載の方法。