

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038651**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.29

(21) Номер заявки
201990312

(22) Дата подачи заявки
2017.07.18

(51) Int. Cl. *A61B 5/05* (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01)
A61B 18/14 (2006.01)
A61B 18/18 (2006.01)
A61N 1/40 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)
G21K 1/00 (2006.01)

**(54) СИСТЕМЫ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЦЕЛЕВОЙ ГЛУБОКОЙ ГИПЕРТЕРМИИ
РАЗДЕЛЯЕМЫМИ ВО ВРЕМЕНИ РАДИОЧАСТОТНЫМИ ИНДУКТИВНЫМИ
АППЛИКАТОРАМИ**

(31) **62/363,795**

(32) **2016.07.18**

(33) **US**

(43) **2019.07.31**

(86) **PCT/US2017/042676**

(87) **WO 2018/017618 2018.01.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НЕОТЕРМА ОНКОЛОДЖИ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Андерсон, мл. Чарльз Эрик, Уонделл
Майкл Джордж, Джонс Рендэлл Вэйн
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-20110118722**
US-A1-20100253348
US-A1-20120190912
US-A-5186181
US-A1-20150360057
US-B2-9333369
US-B2-8073551

(57) Настоящее раскрытие обеспечивает, среди прочего, систему и способы целевой гипертермии, выполненные с возможностью дифференциально нагревать органы-мишени. В некоторых вариантах осуществления упомянутая система и/или способ использует одну или более пар индуктивных аппликаторов, связанных с одним или более РЧ-генераторами и выполненных с возможностью доставлять радиочастотное излучение в представляющую интерес область на основе набора конфигурируемых параметров.

B1**038651****038651****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Эта заявка на патент заявляет преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 62/363795, поданной 18 июля 2016, которая полностью включена в настоящую заявку по ссылке.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к динамически возбуждаемой целевой глубокой гипертермии с увеличенной избирательностью и специфичностью вследствие разделения по времени множественных радиочастотных (РЧ) катушек индуктивности.

Предпосылки изобретения

Целевая глубокая гипертермия для применений, таких как лечение рака, удаление опухолей и лечение других заболеваний, основана на воздействии на пациента радиочастотным (РЧ) излучением на различных частотах, например 13,56 МГц, которое обеспечивает нагрев целевых клеток (например, опухолевых/раковых клеток) и их последующее избирательное разрушение само по себе или в комбинации с одним или более видами противораковой терапии или комбинаций разных видов терапии, таких как лучевая терапия, и/или химиотерапия, и/или иммунотерапия. Обычно такие технологии требуют использования аппликатора, который доставляет РЧ-излучение в требуемую представляющую интерес область. Например, такие аппликаторы включают в себя механический корпус, который окружает необходимые аппаратные компоненты и обычно прикладывается к пациенту для обеспечения нагрева требуемой области согласно принципам емкостной связи (например, изменение электрического тока, возбуждаемого электрическим полем), резистивного нагрева и излучательной решетки. Дополнительно для обеспечения того, чтобы не было длительного повреждения окружающей здоровой ткани, эти технологии требуют постоянного теплового контроля, а также дополнительных аппаратных средств (например, водонаполненного болюса, воздушных вентиляторов, и т.д.), которые смягчают любые проблемы, относящиеся к избыточному нагреву, такому как, например, опасный нагрев тканей за пределами области, содержащей новообразование.

Целевая глубокая гипертермия, возбуждаемая РЧ-излучением, может обеспечить терапевтическое средство для различных связанных с раком видов терапии посредством избирательного нагрева и, таким образом, разрушения раковых клеток при минимизации любых возможных воздействий на окружающую здоровую ткань, или она может быть использована в комбинации с существующими видами противораковой терапии (например, лучевая терапия, химиотерапия, иммунотерапия и т.д.) для увеличения их эффективности. Технологии возбуждаемой РЧ-излучением гипертермии уровня техники, однако, могут быть неэффективными для глубокого нацеливания на раковые клетки и солидные опухоли или могут обеспечивать неадекватные резервы безопасности без инвазивного контроля температуры или систематических попыток и охлаждения пациента. Например, технологии, которые основаны на емкостной связи, требуют дополнительных аппаратных средств для минимизации нагрева окружающей ткани, а также для постоянного контроля температуры посредством датчиков (например, инвазивных термометров), и/или диагностических устройств (например, магнитно-резонансной томографии), которые требуют больших временных затрат, не интегрированы в терапевтический процесс и в результате могут снизить эффективность лечения.

Сущность изобретения

В некоторых вариантах осуществления обеспечены системы и способы целевой глубокой гипертермии разделяемыми во времени индуктивными РЧ-аппликаторами. Конкретно технологии целевой глубокой гипертермии позволяют разрушать злокачественную ткань (например, раковые клетки) посредством избирательного нагрева представляющей интерес области без риска повреждения окружающей здоровой ткани, посредством использования, например, одной или более пар катушек индуктивности, которые управляются в таком режиме, который позволяет переключаться между упомянутыми одной или более парами для обеспечения разделяемого во времени процесса. Такие системы и способы позволяют оптимально доставлять энергию в требуемую область терапии и при этом предотвращают нагрев незлокачественной ткани и обеспечивают целевую и эффективную терапию раковых клеток и опухолей с использованием теплового контроля в реальном времени и контроля параметров излучения посредством автоматического обеспечения обратной связи и настройки конфигурируемых элементов пар индуктивных аппликаторов. В результате такие системы и способы обеспечивают как независимую терапию для разрушения злокачественной ткани, так и вспомогательную терапию в комбинации с химиотерапией, лучевой терапией и другими видами противораковой терапии посредством множественных путей, например посредством увеличения циркуляции крови из-за нагрева, уменьшения гипоксии (например, увеличения уровней кислорода в представляющей интерес области), создания положительных иммунных ответов, ингибирования репарации ДНК и других клеточных механизмов.

В некоторых вариантах осуществления такие пары индуктивных аппликаторов используют гибридное возбуждение, которое позволяет использовать локально излучаемые электрические поля (например, Е-поля), а также использовать индуктивно связанные электрические поля и магнитные поля (например, Н-поля), которые генерируются резонансными витками магнитного поля (например, катушками). В некоторых вариантах осуществления такими парами катушек индуктивности управляют в режиме разделения по времени, посредством которого выбирают, когда следует включить и/или выключить индуктив-

ные аппликаторы для обеспечения целевого нагрева в представляющей интерес области (например, злокачественной ткани) и/или минимизации поверхностного нагрева за пределами представляющей интерес области (например, здоровой ткани). Дополнительно в некоторых вариантах осуществления такие аппликаторы включают в себя резонансные витки магнитного поля разных размеров и/или из разных материалов для обеспечения разных глубин целевого облучения.

В некоторых вариантах осуществления технологии целевой глубокой гипертермии с РЧ-возбуждением используют катушки Гельмгольца (в разных плоскостях и конфигурациях) посредством расположения противоположных пар витков магнитного поля (например, катушек) вокруг представляющей интерес области для создания индуктивно связанного магнитного поля, что позволяет обеспечить глубокое проникновение электрического поля. В некоторых вариантах осуществления упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов подключены непостоянно и могут независимо управляться любой доступной катушкой для направления энергии в некоторое местоположение, не центрированное внутри собственных пар катушек. В некоторых вариантах осуществления упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов могут быть выбраны таким образом, чтобы они были немного смещены от оси. Например, такое смещение от оси прицеливание может быть обеспечено посредством варьирования разных пар индуктивных аппликаторов и/или их соответствующих размеров, обеспечения временного переключения (например, разделения по времени), обеспечения модуляции мощности (амплитуды) и механического смещения. Дополнительно в некоторых вариантах осуществления одной или более парам индуктивных аппликаторов позволяют перекрываться, например, под углом 90° или под любым другим подходящим значением угла для увеличения диаметра индуктивного витка и, таким образом, глубины нагрева.

В некоторых вариантах осуществления упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов включают в себя один или более отражающих экранов для обеспечения однородности возбуждаемого электрического поля (например, Е-поля) независимо от глубины местоположения облучения посредством модификации профилей доставки электрических и магнитных полей. Конкретно такие отражающие экраны могут быть включены в гибкие шарнирные соединения индуктивных аппликаторов для обеспечения согласованного контакта с пациентом, повышения комфорта пациента и обеспечения меньшей настройки параметров излучения (например, мощности, частоты и т.д.).

В некоторых вариантах осуществления системы для целевой глубокой гипертермии с РЧ-возбуждением приводятся в действие единственным РЧ-генератором и делителем мощности, которые могут быть разнесены по фазе на 0° или 180° . В некоторых вариантах осуществления используются два РЧ-генератора, которые могут быть разнесены по фазе на 0° или 180° . В некоторых вариантах осуществления может быть использован один или два РЧ-генератора и выбор их фазового угла может происходить с использованием электронного переключения, управляемого подобно управлению выбором катушек индуктивности. Например, в таких случаях целевая гипертермия обеспечивается выбором пары индуктивных аппликаторов с использованием электронных переключателей и последующим обеспечением РЧ-излучения с использованием либо синфазных, либо несинфазных генераторов, которые изменяют SAR-профиль в мишени.

Дополнительно в некоторых вариантах осуществления системы для целевой глубокой гипертермии с РЧ-возбуждением автоматизируют с использованием магнитно-резонансной (МР) термометрии в реальном времени посредством, например, обеспечения объединенных МРТ-катушек индуктивности на резонансных частотах поддерживаемой МРТ-системы. Конкретно такие системы включают в себя объединенные МР-катушки, которые обеспечивают термометрическую обратную связь в реальном времени или почти в реальном времени для обеспечения эффективного нагрева раковой ткани и минимизации любых возможных побочных эффектов и/или дискомфорта пациента. В некоторых вариантах осуществления индуктивные аппликаторы и МР-катушки могут быть расположены в одном и том же механическом корпусе и/или в отдельных механических корпусах, которые могут перекрываться для обеспечения разных размеров, которые однозначно приспособляются к разным пациентам. Кроме того, такие объединенные системы могут включать в себя МР-совместимые твердотельные переключатели для обеспечения переключения по индуктивным аппликаторам для минимизации проблем, связанных с согласованием кабелей (например, рассеяние мощности), и/или включать в себя твердотельные переключатели, расположенные в помещении для МРТ, для минимизации использования оборудования (например, кабелей), проходящего через операционные панели (например, экранированные коммутационные панели).

В некоторых вариантах осуществления объединенные с МР индуктивные аппликаторы включают в себя МР-катушки и индуктивные аппликаторы гипертермии (например, катушки), которые выполнены прозрачными друг для друга вследствие геометрии и/или настройки блокирующих схем для предотвращения интерференции и утечки тока. В некоторых вариантах осуществления такие объединенные системы могут деактивировать один или более индуктивных аппликаторов, которые не используются во время гипертермической терапии с РЧ-возбуждением. Дополнительно в некоторых вариантах осуществления термометрический контроль в реальном времени может быть обеспечен посредством использования и/или добавления встроенных тепловых зондов.

В некоторых вариантах осуществления системы для объединенной с МР целевой глубокой гипер-

термии с РЧ-возбуждением включают в себя программное средство для автоматического обучения и настройки профилей доставки тепла с использованием МР обратной связи в реальном времени. Например, такое программное средство может включать в себя технологии машинного обучения (например, SVM, нейронные сети, и т.д.) и/или любой другой подходящий алгоритм обучения. Конкретно индивидуализированная тепловая карта пациента может контролироваться в реальном времени с использованием объединенной системы, и для оставшейся части терапии может создаваться настроенный по времени план для пар индуктивных аппликаторов и их соответствующей мощности. В некоторых вариантах осуществления исходная тепловая карта может быть получена с использованием оценок совокупности и/или существующих моделей и затем настроена с использованием возможностей контроля в реальном времени объединенной системы. В некоторых вариантах осуществления такие индивидуализированные карты могут быть переданы с использованием одного или более приемопередатчиков и/или серверов к производителю для обеспечения данных для улучшения терапии.

Согласно некоторым вариантам осуществления упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов дополнительно содержат по меньшей мере шесть полуплоских витков индуктивности, равномерно разнесенных по окружности вокруг пациента и выполненных переключаемыми по времени для обеспечения целевого нагрева или минимизации поверхностного нагрева за пределами представляющей интерес области.

Согласно некоторым вариантам осуществления система является эффективной для нагрева по меньшей мере одного из органов пациента до температуры, которая по меньшей мере на $0,5^{\circ}\text{C}$ выше температуры другого органа пациента. В некоторых вариантах осуществления система является эффективной для поддержания разности температур по меньшей мере $0,5^{\circ}\text{C}$ между двумя или более органами пациента в течение по меньшей мере 40 мин.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одна пара индуктивных аппликаторов является эффективной для дифференциального нагрева по меньшей мере одного органа пациента относительно другого органа. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна пара индуктивных аппликаторов является эффективной для дифференциального нагрева по меньшей мере одного внутреннего органа относительно другого внутреннего органа пациента. В некоторых вариантах осуществления система является эффективной для дифференциального нагрева почки пациента относительно по меньшей мере одного другого внутреннего органа. В некоторых вариантах осуществления система выполнена с возможностью дифференциально нагревать поджелудочную железу пациента относительно по меньшей мере одного другого внутреннего органа.

Согласно некоторым вариантам осуществления система является эффективной для дифференциального поддержания температуры почки пациента по меньшей мере на $0,5^{\circ}\text{C}$ выше температуры по меньшей мере одного другого внутреннего органа.

Согласно некоторым вариантам осуществления система является эффективной для дифференциального поддержания температуры поджелудочной железы пациента по меньшей мере на $0,5^{\circ}\text{C}$ выше температуры по меньшей мере одного другого внутреннего органа.

Согласно некоторым вариантам осуществления используется один или более РЧ-генераторов, и выбор их фазового угла осуществляется посредством использования электронного переключения.

Определения:

МР=магнитный резонанс;

МРТ=магнитно-резонансная томография;

Е-поле=электрическое поле;

Н-поле=магнитное поле;

SNR=отношение сигнал-шум;

РЧ=радиочастотный;

SAR=удельная поглощенная мощность.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1А показывает диаграмму магнитного поля (Н-поля) вида сбоку в поперечном сечении устройства согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения (например, фиг. 4А, фиг. 6F). Катушки индуктивности (показаны не все) являются витками 22-24 см, причем 3 из них находятся в основании и один находится в каждой секции верхней части. Диаграмма переходит от желтого цвета (наибольшая напряженность) к розовому цвету (средняя напряженность) и к синему цвету (наименьшая напряженность), что демонстрирует Н-поля, которые излучают катушки. Показанная внутренняя структура является моделированной однородной структурой с электрическими свойствами, соответствующими 85% мышечной ткани человека и 15% жира.

Фиг. 1В показывает диаграмму SAR усредненной по времени модели 8-катушечного аппликатора, где пары катушек совместно используются в течение равных выделенных интервалов времени, и результирующее горячее пятно является расположенным по центру.

Фиг. 1С показывает диаграмму SAR усредненной по времени модели системы с 8-катушечным аппликатором, где пары катушек совместно используются в течение несимметричных выделенных интервалов времени, и сами пары выбираются в виде смещенных от оси пар, что обеспечивает в результате

смещенное от оси горячее пятно.

Фиг. 1D показывает диаграмму магнитного поля (Н-поля) вида спереди в поперечном сечении устройства фиг. 1А. Катушки индуктивности (не показаны) являются витками 22-24 см, причем 3 из них находятся в основании и один находится в каждой секции верхней части. Диаграмма переходит от желтого цвета (наибольшая напряженность) к розовому цвету (средняя напряженность) и к синему цвету (наименьшая напряженность), что демонстрирует Н-поля, которые излучают катушки. Показанная внутренняя структура является формованной однородной структурой с электрическими свойствами, соответствующими 85% мышечной ткани человека и 15% жира.

Фиг. 1E показывает МРТ-изображение туловища человека, совмещенное с предполагаемым изображением усредненной по времени тепловой карты согласно одному возможному варианту осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 2 является примером резонирующих пар индуктивных аппликаторов и результирующей диаграммы Е-поля для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением.

Фиг. 3 является примером системы, в которой все аппликаторы являются активными одновременно, причем все электронные переключатели закорочены. Результирующая тепловая карта создает широкую общую гипертермию, возбуждаемую РЧ-излучением.

Фиг. 4А является иллюстрацией разделяемых во времени пар индуктивных аппликаторов для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением.

Фиг. 4В является примером единственного индуктивного аппликатора для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением.

Фиг. 4С показывает изображение в перспективе одного примера пар индуктивных аппликаторов, объединенных в систему аппликаторов для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением.

Фиг. 5 является механическим чертежом объединенного индуктивного аппликатора и МР-катушки для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением, и термометрического контроля.

Фиг. 6А и В являются механическими иллюстрациями объединенной системы аппликаторов, использующей разделяемые по времени индуктивные аппликаторы для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением, и МР-катушки для термометрии в реальном времени.

Фиг. 6С показывает изображение в перспективе одного примера объединенной системы аппликаторов, использующей разделяемые по времени индуктивные аппликаторы для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением, и МР-катушки для термометрии в реальном времени.

Фиг. 6D показывает различные виды (вид сверху, вид снизу, вид слева, вид справа, вид спереди и изображение в перспективе) одного примера объединенной системы аппликаторов, использующей разделяемые по времени индуктивные аппликаторы для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением, и МР-катушки для термометрии в реальном времени.

Фиг. 6Е показывает вид спереди примеров с различными размерами объединенной системы аппликаторов, использующей разделяемые по времени индуктивные аппликаторы для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением, и МР-катушки для термометрии в реальном времени.

Фиг. 6F показывает индуктивный аппликатор согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения (справа) и плату твердотельных переключателей, которая может быть встроена в систему аппликаторов (слева). Показанные (справа) катушки являются витками 22-24 см, причем 3 из них находятся в основании и один находится в каждой секции верхней части (показаны не все катушки). Это устройство было использовано для получения данных животных, показанных на фиг. 8А и В, описанных ниже.

Фиг. 6G показывает допустимую для МРТ плату твердотельных переключателей, которая может быть встроена в систему аппликаторов согласно некоторым вариантам осуществления раскрытого изобретения.

Фиг. 7 является примером объединенной системы, использующей разделяемые во времени индуктивные аппликаторы для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением.

Фиг. 8А показывает дифференциальный нагрев ткани, получаемый в результате переключения мощности между тремя разными парами катушек индуктивных аппликаторов (каждая пара противоположна по расположению на 180°) согласно одному варианту осуществления раскрытого изобретения.

Фиг. 8В показывает дифференциальный нагрев ткани, получаемый в результате линейного увеличения температуры при большой мощности, и время удержания температуры при малой мощности, с использованием индуктивных аппликаторов согласно одному варианту осуществления раскрытого изобретения.

Подробное описание

Раскрытый предмет изобретения относится к системам и способам для целевой глубокой гипертермии посредством разделяемых во времени индуктивных РЧ-аппликаторов. Конкретно индуктивные РЧ-аппликаторы способны обеспечивать целевое излучение для выбранной ткани и при этом минимизировать тепловое воздействие на окружающую здоровую ткань, а также позволяют интегрировать в реальном времени термометрический контроль.

Целевое и избирательное излучение может быть обеспечено с использованием индуктивных аппликаторов, которые используют гибридное возбуждение и основываются на генерировании прямо связанных Е-полей и связанных магнитных полей, которые создают возбуждаемые токи (например, вихревые

токи). Например, такое гибридное возбуждение позволяет использовать локальные Е-поля и связанные Е-поля и Н-поля, генерируемые парами резонансных витков магнитного поля (например, катушками). Конкретно резонансные витки магнитного поля могут быть выполнены в виде производной пар Гельмгольца, обеспечивающих однородность магнитного поля в области между ними. Кроме того, такие пары индуктивных аппликаторов, независимо управляемые и деактивируемые при неиспользовании, обеспечивают как аксиальное, так и смещенное от оси прицеливание. Дополнительно такие индуктивные аппликаторы могут быть объединены с МР-термометрией в реальном времени для обеспечения настраиваемых и изучаемых профилей распределения температур, которые адаптируются для каждого пациента и/или области прицеливания для обеспечения эффективного глубокого прицеливания для гипертермической терапии. Также могут быть использованы композиции катушек с разными ориентациями (например, один аппликатор, содержащий множественные спиральные катушки, которые расположены соответственно перпендикулярно вертикальной оси пациента, и катушки, которые расположены по окружности относительно вертикальной оси), что позволяет системе иметь дополнительные способы, которыми нацеливают терапию.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящее раскрытие обеспечивает технологии целевой глубокой гипертермии, использующие разделяемые во времени индуктивные РЧ-аппликаторы, которыми можно независимо управлять для нагрева требуемых представляющих интерес областей при минимизации теплового воздействия на окружающие области и которые могут быть также объединены с термометрическим контролем в реальном времени.

Такие эффективные технологии основываются на аппаратных и программных компонентах, включающих в себя одну или более пар индуктивных РЧ-аппликаторов, которыми можно управлять, для обеспечения персонализированных планов терапии, использующих термометрический контроль в реальном времени, посредством, например, объединения с диагностическим устройством, таким как устройство магнитно-резонансной томографии (МРТ). Конкретно эти индуктивные РЧ-аппликаторы возбуждаются одним или более РЧ-генераторами и образуются посредством расположения противоположно друг другу резонансных витков магнитного поля (например, катушек), которыми можно независимо управлять таким образом, чтобы они обеспечивали как аксиальное, так и смещенное от оси целевое излучение. Дополнительно такие индуктивные аппликаторы могут иметь разные размеры и могут перекрываться для обеспечения более эффективного прицеливания излучения для гипертермической терапии. Дополнительно индуктивные аппликаторы могут быть объединены с МР-катушками и использованы вместе с МРТ для обеспечения термометрического контроля в реальном времени, посредством чего создается система обратной связи, в результате чего измеряемая температура может быть обеспечена в форме тепловой карты для настройки одного или более параметров индуктивных аппликаторов (например, временно-го переключения, мощности и т.д.) для обеспечения эффективного и глубокого прицеливания, например, в злокачественную ткань (например, раковую ткань) (см. фиг. 1В). Дополнительно такая система обратной связи может быть использована в отношении предварительно планируемой тепловой карты (например, тепловой карты, получаемой на основании оценок совокупности/моделей) для оптимальной настройки одного или более параметров индуктивных аппликаторов и обеспечения индивидуализированной терапии.

В нижеследующем описании ссылка делается на сопутствующие чертежи, которые образуют его часть и в которых для иллюстрации показаны конкретные варианты осуществления, в которых могут быть применены на практике принципы настоящего изобретения. Следует понимать, что могут быть использованы другие варианты осуществления и могут быть реализованы структурные изменения, не выходя за рамки объема раскрытого предмета настоящего изобретения.

Со ссылкой на чертежи, в которых одинаковые ссылочные позиции представляют одинаковые или подобные элементы, фиг. 1А показывает одну резонирующую пару индуктивных аппликаторов (не показаны, расположены сверху и внизу) и результирующее Н-поле для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением. Эта диаграмма Н-поля ясно иллюстрирует потенциал глубокого нагрева, вызванного вихревыми токами, получаемыми благодаря резонирующим катушкам. Индуктивные аппликаторы могут иметь любой размер и/или форму (например, поверхностные катушки, катушки с кольцеобразным телом и т.д.). Посредством использования 8 разных катушек и разных конфигураций разделения по времени результирующая SAR может содержать горячее пятно SAR, которое является расположенным по центру (фиг. 1В) или не расположенным по центру (фиг. 1С). Другие конфигурации катушек и выделенных интервалов разделения по времени могут быть выполнены с возможностью перемещать горячее пятно в местоположения, отличные от местоположений, показанных на фиг. 1С. Предполагаемое изображение усредненной по времени тепловой карты множественных пар катушек, переключаемых с равными выделенными интервалами, наложенное на МРТ-изображение человеческого тела, показано на фиг. 1Е.

Фиг. 2 показывает диаграмму 200 Е-поля для двух пар активированных индуктивных аппликаторов 102. Конкретно диаграмма 200 ясно показывает, что Е-поле, генерируемое вследствие активации противоположных индуктивных аппликаторов, является большим по напряженности, окружающей аппликаторы, и, таким образом, демонстрирует слабость системы с единственной парой, а также позволяет обеспе-

чить целевую глубокую гипертермическую терапию посредством разделения по времени множественных пар катушек. С помощью использования множественных аппликаторов, подобных показанному аппликатору, усредненная по времени доставка энергии может быть обеспечена в центре (при равных выделенных интервалах времени) или не в центре (при неравных выделенных интервалах времени).

Фиг. 3 показывает диаграмму 300 Е-поля для четырех пар активированных индуктивных аппликаторов 102. Конкретно диаграмма 300 ясно показывает, что Е-поле, генерируемое вследствие активации всех катушек индуктивности, приводит к значительному нагреву в широкой области между катушками и, таким образом, обеспечивает обширную гипертермическую терапию. В некоторых вариантах осуществления активация более чем одной пары индуктивных аппликаторов 102 в конкретном режиме разделения по времени может быть использована в зависимости от потребностей пациента (например, области терапии, тепловой карты пациента и т.д.).

Фиг. 4А показывает индуктивный РЧ-аппликатор с разделением по времени для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением. Конкретно индуктивный аппликатор образован катушками 102, которые перекрываются. В некоторых вариантах осуществления перекрытие может быть при 90° и/или может находиться в любом другом подходящем диапазоне. Такое перекрытие позволяет обеспечить больший диаметр и, таким образом, более глубокий нагрев во время активации пар.

Фиг. 4В показывает единственную катушку индуктивности для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением. Катушки 102 индуктивности могут быть образованы с использованием любого подходящего проводящего материала и могут иметь любую подходящую форму. В некоторых вариантах осуществления катушки 102 индуктивности могут быть поверхностными катушками и/или катушками с круглым телом.

Фиг. 4С показывает несколько индуктивных аппликаторов для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением, расположенных по окружности в устройстве согласно одному варианту осуществления раскрытого изобретения. Эта фигура также показывает электронные твердотельные переключатели, которые являются допустимыми для МРТ и расположены в основании корпуса.

Фиг. 5 показывает сечение объединенного индуктивного аппликатора 102, используемого вместе с термометрическим контролем в реальном времени с использованием диагностического устройства, такого как МРТ-устройство. Конкретно показан механический корпус 502, окружающий один или более аппаратных компонентов, которые способны доставлять РЧ-излучение для целевого нагрева представляющей интерес области пациента. В некоторых вариантах осуществления механический корпус 502 может быть выполнен посредством шарнирных соединений из любого подходящего материала таким образом, чтобы он мог включать в себя перекрывающиеся приемные катушечные элементы МРТ, аппликаторы, пакеты-болусы, схемы возбуждения, соединительные кабели и любые другие аппаратные компоненты. Например, индуктивный аппликатор 102 может быть отделен от РЧ приемных катушек 504 отражающим РЧ-экраном 506, чтобы воспрепятствовать любой интерференции Н-полей и рассеянию мощности во время гипертермической терапии и контроля температуры. В некоторых вариантах осуществления такой корпус 502 представляет собой объединенный корпус для МРТ и гипертермической терапии. Дополнительно механический корпус 502 может включать в себя охлаждающий пакет 508 (например, болус), который обеспечивает смягчение действия локальных Е-полей, которые могут нанести вред пациенту после контакта с аппликатором.

Фиг. 6А показывает вид спереди объединенного механического корпуса 502, включающего в себя четыре пары катушек 102. Эти пары размещены противоположно для резонирования в режиме Гельмгольца и возбуждения глубокой целевой гипертермии.

Фиг. 6В показывает вид сбоку объединенного механического корпуса 502, включающего в себя четыре пары катушек 102 индуктивности и РЧ приемные катушки МРТ, используемые для термометрического контроля в реальном времени.

Фиг. 6С и D показывают изображение в перспективе, вид сбоку, вид спереди, вид сверху и вид снизу объединенного механического корпуса согласно одному варианту осуществления, включающего в себя четыре пары индуктивных аппликаторов и РЧ приемные катушки МРТ (не показаны) для термометрического контроля в реальном времени.

Фиг. 6Е показывает вид спереди объединенных механических корпусов разных размеров.

Фиг. 6F показывает индуктивный аппликатор согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения (справа) и плату твердотельных переключателей, которая может быть встроена в систему аппликаторов (слева). Показанные (справа) катушки являются витками 22-24 см, причем 3 из них находятся в основании и один находится в каждой секции верхней части (показаны не все катушки). Это устройство использовалось для получения данных животных, показанных на фиг. 8А и В, описанных ниже.

Фиг. 7 показывает объединенную с термометрией систему 700, использующую разделяемые во времени индуктивные аппликаторы для целевой глубокой гипертермии, возбуждаемой РЧ-излучением. Объединенная система 700 включает в себя помещение 702 для оборудования, помещение 704 контроля и лечебное помещение 706.

Помещение 702 для оборудования включает в себя источник 708 питания переменного тока, который питает энергией один или более генераторов 710 РЧ-сигналов, которые генерируют РЧ-сигналы с

частотой 13,56 МГц. Измеритель 712 мощности измеряет мощность сигналов, генерируемых одним или более РЧ-генераторами 710, и затем эти сигналы подаются в сеть 714 активного согласования, которая обеспечивает согласование полных сопротивлений для обеспечения того, чтобы отражение сигналов было минимальным, в то время как передача мощности была максимальной.

Трансформатор с отводом от средней точки обмотки и/или делитель 716 мощности используют в зависимости от числа РЧ-генераторов, обеспечивающих РЧ-сигналы для объединенной системы гипертермии, расположенной в лечебном помещении 706. Дополнительно преобразователь 718 переменного тока в постоянный ток (AC/DC) используют для питания энергией оптического и электрического преобразователей 720. Дополнительно сеть 714 активного согласования обменивается данными с управляющими элементами (например, элементами вывода РЧ-сигнала, переключения и т.д.) и портативным персональным компьютером 722 и затем обеспечивает данные для помещения 704 контроля.

Помещение 704 контроля включает в себя устройства 724 ввода (например, компьютерную мышь, клавиатуру, монитор и т.д.), посредством которых оператор системы гипертермии может обеспечивать необходимые входные данные управления для системы и может просматривать измеренные данные посредством пользовательского интерфейса. Помещение 704 контроля также включает в себя индикатор 726 вызова пациента и переключатель 728 прекращения работы, который прекращает работу системы 700.

Лечебное помещение 706 включает в себя температурные зонды 730, которые могут обеспечивать измерения температуры для помещения для оборудования для управления параметрами РЧ-генераторов 710. Дополнительно лечебное помещение 706 включает в себя индуктивные РЧ-аппликаторы 102, охлаждающие компоненты 732 и РЧ-катушки 734, используемые МРТ-устройством, которые размещены в объединенном корпусе 736. Данные и сигналы передаются между помещением 702 для оборудования, помещением 704 контроля и лечебным помещением 706 с использованием экранированных коммутационных панелей 738.

Следует отметить, что система с фиг. 7 предназначена только для демонстрации иллюстративного варианта осуществления операционной среды, и ее не следует толковать как какое-либо ограничение. Конкретная конфигурация с фиг. 7 может быть изменена многими способами, не выходя за рамки принципов, изложенных здесь. Например, индуктивные РЧ-аппликаторы 102 и РЧ-катушки 504 могут размещаться отдельно.

Нижеследующие примеры приведены для дополнительной иллюстрации способов по настоящему изобретению. Эти примеры являются только иллюстративными и не предназначены для какого-либо ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1.

Как видно на фиг. 8А, были получены данные, показывающие целевую гипертермию в экспериментальной модели на животном-свинье с использованием одного варианта осуществления устройства, раскрытого здесь (например, фиг. 4А, фиг. 6F, фиг. 6G). Мощность 600 Вт подавали на особь свиньи весом 90 фунтов с хирургически имплантированными волоконно-оптическими температурными зондами. Три пары катушек индуктивных аппликаторов (обозначенные 2В, 1С и 3А) были разнесены под углами примерно 60° вокруг окружности устройства (и по окружности относительно субъекта-свиньи), причем в каждой паре катушки были расположены под углом 180° друг относительно друга. Пара 2В состоит из верхней центральной и нижней центральной катушек, пара 1С состоит из верхней левой (если смотреть снизу) и нижней правой катушек (см. фиг. 6F, которая показывает нижнюю центральную катушку (катушка В), нижнюю правую катушку (катушка С) и нижнюю левую катушку (катушка А); верхние катушки 1, 2 и 3 не показаны). Мощность переключали между упомянутыми тремя разными парами катушек с интервалами 60 с. Волоконно-оптические температурные зонды были расположены в подкожной жировой клетчатке (SubQ) между левыми катушками (зонд SubQ1А) и правыми катушками (зонд SubQ3С), а также в печени, поджелудочной железе, почке, смежно с левой долей печени/стенкой брюшной полости, смежно с правой долей печени/стенкой брюшной полости и в прямой кишке.

Как показано на графике фиг. 8А, разные пары катушек приводят к нагреву разных областей субъекта в течение 9-минутного линейного увеличения температуры. Например, почка субъекта реагирует на конфигурации 2В и 3А катушек, но не реагирует на конфигурацию 1С. Это видно по увеличениям температуры температурного зонда почки в течение односторонних интервалов, когда энергия подводилась к парам 2В и 3А катушек, и по минимальным увеличениям температуры, когда энергия подводилась к паре 1С катушек. Напротив, другие органы, такие как печень и поджелудочная железа, демонстрировали значительно меньшие увеличения температуры во время этого конкретного цикла пар катушек, и они реагировали на другие пары (температура поджелудочной железы легче всего увеличивалась парой 3А). Таким образом, не ограничиваясь теорией, местоположение почки относительно усредненного во времени горячего пятна пар катушек и/или электрические свойства почки (например, высокая диэлектрическая проницаемость, хорошая удельная электропроводность) позволили нагреть почку больше всего, за ней в порядке уменьшения температуры следовали поджелудочная железа и печень в этом конкретном варианте осуществления.

Пример 2.

Как видно на фиг. 8В, также были получены данные, показывающие целевую гипертермию в экспе-

риментальной модели на животном-свинье, при линейном увеличении температуры, за которым следовало поддержание увеличенной температуры в течение общего периода времени, равного 70 мин, с использованием одного варианта осуществления устройства, раскрытого здесь (например, фиг. 4А, фиг. 6F, фиг. 6G). В этом примере сначала во время линейного увеличения температуры подавали мощность 600 Вт до тех пор, пока температурный зонд поджелудочной железы (зеленая линия) не достиг температуры 39,5°C (около 7 мин). Мощность циклически подавали на пары катушек (как описано выше) с 30-секундными интервалами (см. короткие падения мощности, приблизительно каждые 30 с, указывающие на переключения). Все температурные зонды контролировались, и мощность была уменьшена, когда температура зонда поджелудочной железы достигла целевой температуры, находящейся в диапазоне 39,5-43°C, и при этом предотвращалась более высокая температура в других местоположениях (т.е. выше 44°C). В этом примере мощность уменьшили вручную, когда температура зонда поджелудочной железы достигла 41°C (около 21 мин) и подавали мощность "поддержания", равную 300 Вт, в течение приблизительно 1 ч, что привело к стабильным показаниям температуры зонда поджелудочной железы, составляющим около 41,5°C. Мощность могла бы дополнительно уменьшаться или увеличиваться с целью поддержания постоянной температуры поджелудочной железы. В этом примере снятие показаний и подачу мощности приостанавливали каждые 15 мин для наблюдения признаков жизни субъекта-свиньи. Температурные зонды разместили в особи свиньи весом 125 фунтов в поджелудочной железе, в левосторонней и правосторонней подкожной жировой клетчатке (SubQ) на глубине около 1 см, в почке, в печени, в прямой кишке и прямо на поверхности кожи с небольшим количеством геля для теплопередачи.

Как видно по графику фиг. 8B, целевая гипертермия привела к поддержанию специфических для органов разностей температур в течение длительного периода времени. Поджелудочную железу поддерживали при самой высокой температуре, за ней в порядке уменьшения температуры следовали почка, печень и прямая кишка.

Варианты осуществления, описанные в настоящем раскрытии, могут быть объединены различными способами. Любой аспект или признак, который описан для одного варианта осуществления, может быть включен в любой другой вариант осуществления, упомянутый в настоящем раскрытии. Кроме того, любые из вариантов осуществления, описанных здесь, могут быть основаны на аппаратном средстве, на программном средстве и/или могут содержать комбинацию как аппаратных, так и программных элементов. Соответственно в то время как различные новые признаки принципов настоящего изобретения были показаны, описаны и указаны как применимые к конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что различные опущения и замены и изменения в форме и деталях описанных и показанных систем и способов могут быть реализованы специалистами в данной области техники, не выходя за рамки сущности настоящего изобретения. Среди прочего, этапы любых описанных способов могут быть выполнены в другом порядке во многих случаях, когда это целесообразно. Специалистам в области техники будет понятно на основе приведенного выше раскрытия и осознания идей принципов настоящего изобретения, что конкретные аппаратные средства и устройства, которые являются частью системы, описанной здесь, и общая функциональность, обеспечиваемая ими и включенная в них, могут изменяться в разных вариантах осуществления принципов настоящего изобретения. Соответственно конкретные системные компоненты предназначены для иллюстрации и должны облегчать полное и всестороннее понимание и осознание различных аспектов и функциональности конкретных вариантов осуществления принципов настоящего изобретения, реализованных в вариантах осуществления его систем и способов. Специалистам в данной области техники будет понятно, что принципы настоящего изобретения могут быть применены на практике не так, как в описанных вариантах осуществления, которые представлены с целью иллюстрации, а не ограничения.

Ниже приведено приложение, которое обеспечивает дополнительные чертежи, относящиеся к принципам настоящего изобретения, описанным в настоящем раскрытии. Конкретно чертеж 2 является видом сверху помещения для оборудования, помещения контроля и лечебного помещения и чертежи 3А-С являются примерами гибких шарнирных соединений, которые включают в себя объединенные катушки. Это приложение прямо и полностью включено в настоящее описание по ссылке. В случае конфликта между идеями настоящего описания и идеями включенного документа, идеи настоящего описания имеют приоритет.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Система для целевой гипертермии, содержащая

один или более радиочастотных (РЧ) генераторов; одну или более пар индуктивных аппликаторов, связанных с упомянутыми одним или более РЧ-генераторами и выполненных с возможностью доставлять радиочастотное излучение в представляющую интерес область на основе набора конфигурируемых параметров, причем упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов дополнительно содержат один или более полуплоских витков индуктивности, которые выполнены переключаемыми по времени для обеспечения целевого нагрева; устройство измерения температуры, связанное с упомянутыми одной или более парами индуктивных аппликаторов; и аппаратный процессор, выполненный с возмож-

ностью принимать измерения температуры от устройства измерения температуры и вызывать изменение в наборе конфигурируемых параметров упомянутых одной или более пар индуктивных аппликаторов на основе принятых измерений температуры.

2. Система по п.1, причем упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов используют гибридное возбуждение посредством использования локального прямого Е-поля и Е-поля, связанного с Н-полем.

3. Система по п.1, причем упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов работают в режиме Гельмгольца и ориентированы в противоположные стороны, что вызывает связь Н-полей и глупое проникновение Е-поля.

4. Система по п.1, причем упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов дополнительно содержат один или более полуплоских витков индуктивности, которые выполнены переключаемыми по времени для минимизации поверхностного нагрева за пределами представляющей интерес области.

5. Система по п.1, причем упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов дополнительно содержат один или более полуплоских витков индуктивности, которые выполнены переключаемыми по времени для усиления целевого нагрева.

6. Система по п.1, причем упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов дополнительно содержат один или более полуплоских витков индуктивности и выполнены с возможностью перекрытия так, чтобы увеличивать диаметр упомянутых одного или более полуплоских витков индуктивности.

7. Система по п.1, причем упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов дополнительно содержат один или более полуплоских витков индуктивности разных размеров.

8. Система по п.1, причем упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов задействованы с использованием двух РЧ-генераторов, работающих с разностью фаз 180° друг относительно друга, посредством схемы, и упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов являются выбираемыми посредством электронных переключателей.

9. Система по п.1, причем набор конфигурируемых параметров для упомянутых одного или более индуктивных аппликаторов включает в себя амплитудную модуляцию, электронное переключение и время для модификации зоны целевой терапии.

10. Система по п.1, дополнительно содержащая механический корпус, окружающий упомянутые одну или более пар индуктивных аппликаторов и объединенную МР-катушку, включенную в устройство измерения температуры.

11. Система по п.1, причем устройство измерения температуры является устройством магнитно-резонансной томографии (МРТ).

12. Система по п.11, дополнительно содержащая совместимые с магнитным резонансом (МР) твердотельные переключатели, которые переключаются в местоположении упомянутых одного или более индуктивных аппликаторов, для минимизации проблем, связанных с согласованием кабелей.

13. Система по п.11, дополнительно содержащая совместимые с магнитным резонансом (МР) твердотельные переключатели, которые переключаются внутри помещения для МРТ, для минимизации числа кабелей, которые должны проходить через экранированную коммутационную панель.

14. Система по п.11, причем упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов и набор МР-катушек МРТ-устройства являются прозрачными друг для друга вследствие геометрии и настройки блокирующих схем.

15. Система по п.14, причем геометрия и настройка блокирующих схем включают в себя отражающие плавающие экраны.

16. Система по п.1, причем работа упомянутых одного или более индуктивных аппликаторов завершается на основе использования упомянутых одной или более пар индуктивных аппликаторов.

17. Система по п.1, причем аппаратный процессор выполнен с возможностью автоматически извлекать и обновлять предварительно планируемые профили доставки тепла с использованием МР обратной связи в реальном времени.

18. Система по п.17, причем предварительно планируемые профили доставки тепла получены с использованием оценок совокупности.

19. Система по п.17, причем аппаратный процессор выполнен с возможностью генерировать настроенный по времени план для упомянутых одной или более пар индуктивных аппликаторов и мощности для оставшейся части терапии с использованием МР обратной связи.

20. Система по п.1, причем упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов ориентированы в непротивоположных местоположениях с умеренной связью для направления энергии со смещением от оси.

21. Система по п.1, дополнительно содержащая одно или более гибких шарнирных соединений, окружающих упомянутые одну или более пар индуктивных аппликаторов так, чтобы обеспечить согласованный контакт с пациентом для ограничения требуемого диапазона настройки и комфорта пациента.

22. Система по п.21, причем упомянутые одно или более гибких шарнирных соединений перекрываются, создавая широкий спектр размеров пациента, которые могут быть адаптированы для единственной катушки.

23. Система по п.1, причем упомянутые одна или более пар индуктивных аппликаторов дополнительно содержат по меньшей мере шесть полуплоских витков индуктивности, равномерно разнесенных по окружности вокруг пациента и выполненных переключаемыми по времени для обеспечения целевого нагрева или минимизации поверхностного нагрева за пределами представляющей интерес области.

24. Система по п.1, причем система является эффективной для нагрева по меньшей мере одного из органов пациента до температуры, которая по меньшей мере на $0,5^{\circ}\text{C}$ больше температуры другого органа пациента.

25. Система по п.1, причем система является эффективной для поддержания разности температур по меньшей мере $0,5^{\circ}\text{C}$ между двумя или более органами пациента в течение по меньшей мере 40 мин.

26. Система по п.23, причем упомянутая по меньшей мере одна пара индуктивных аппликаторов является эффективной для дифференциального нагрева по меньшей мере одного органа пациента относительно другого органа.

27. Система по п.23, причем по меньшей мере одна пара индуктивных аппликаторов является эффективной для дифференциального нагрева по меньшей мере одного внутреннего органа относительно другого внутреннего органа пациента.

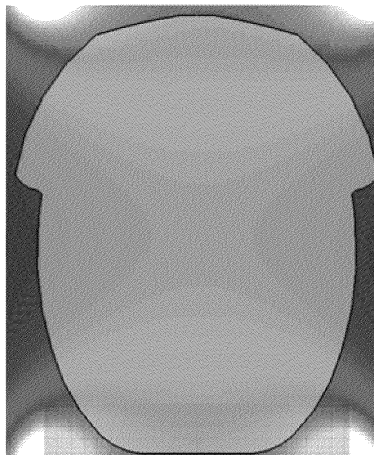
28. Система по п.23, причем система является эффективной для дифференциального нагрева почки пациента относительно по меньшей мере одного другого внутреннего органа.

29. Система по п.23, причем система является эффективной для дифференциального нагрева поджелудочной железы пациента относительно по меньшей мере одного другого внутреннего органа.

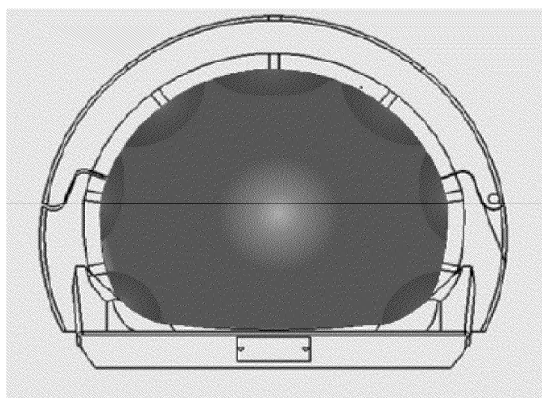
30. Система по п.23, причем система является эффективной для дифференциального поддержания температуры почки пациента по меньшей мере на $0,5^{\circ}\text{C}$ выше температуры по меньшей мере одного другого внутреннего органа.

31. Система по п.23, причем система является эффективной для дифференциального поддержания температуры поджелудочной железы пациента по меньшей мере на $0,5^{\circ}\text{C}$ выше температуры по меньшей мере одного другого внутреннего органа.

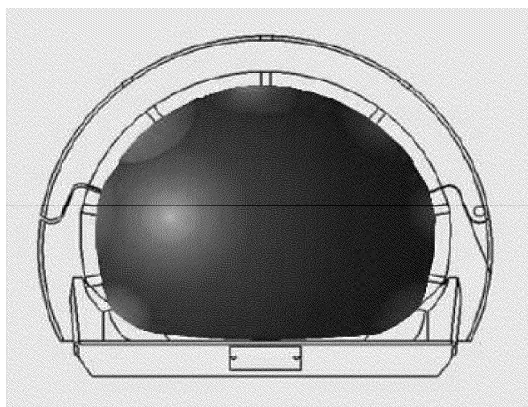
32. Система по п.1, причем используются упомянутые один или более РЧ-генераторов, и выбор их фазового угла осуществляется посредством использования электронного переключения.



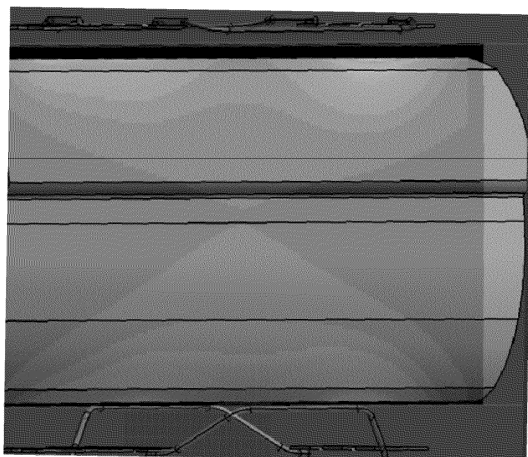
Фиг. 1А



Фиг. 1В



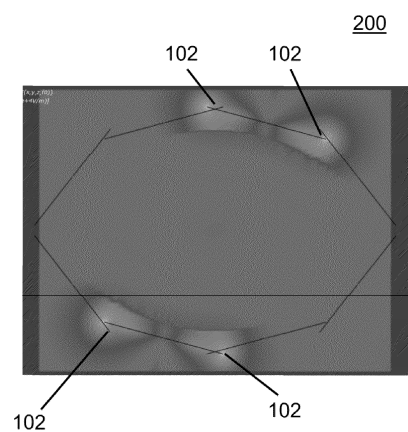
Фиг. 1С



Фиг. 1D

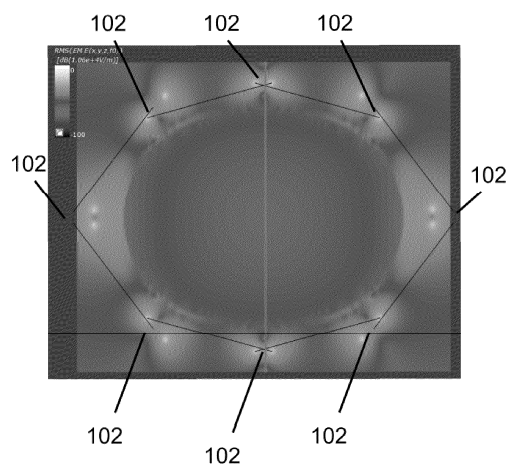


Фиг. 1Е



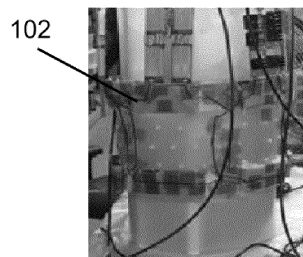
Фиг. 2

300

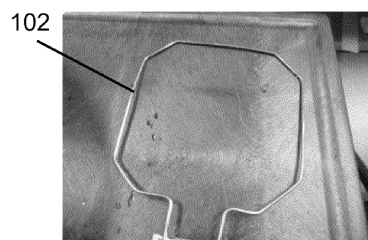


Фиг. 3

400



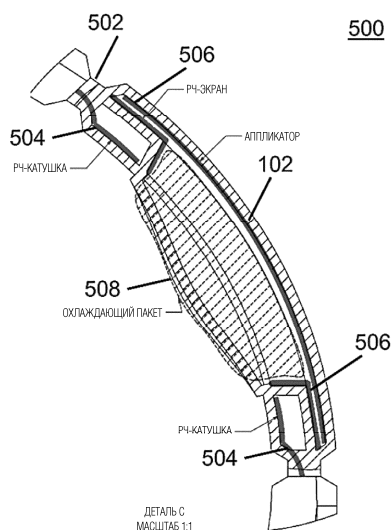
Фиг. 4А



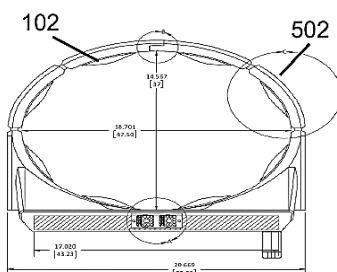
Фиг. 4В



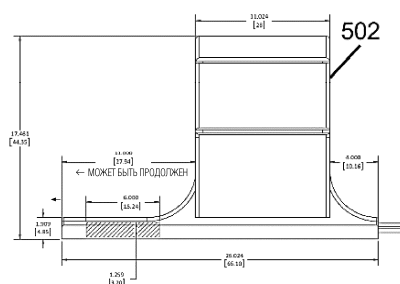
Фиг. 4С



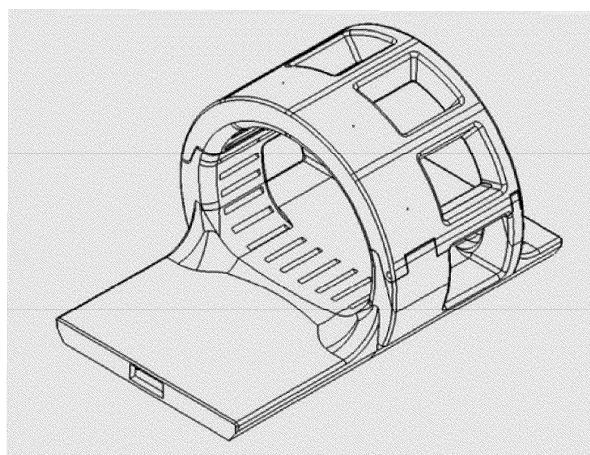
Фиг. 5



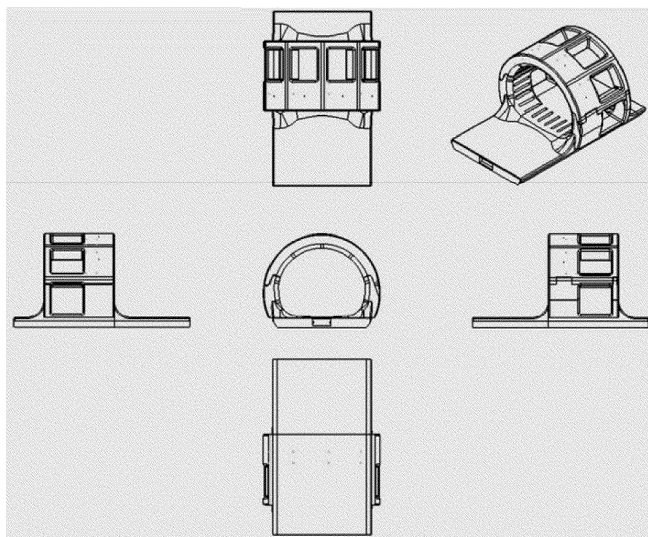
Фиг. 6А



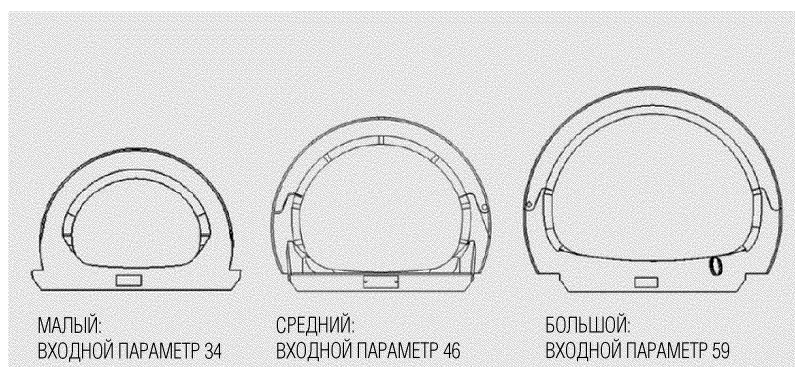
Фиг. 6В



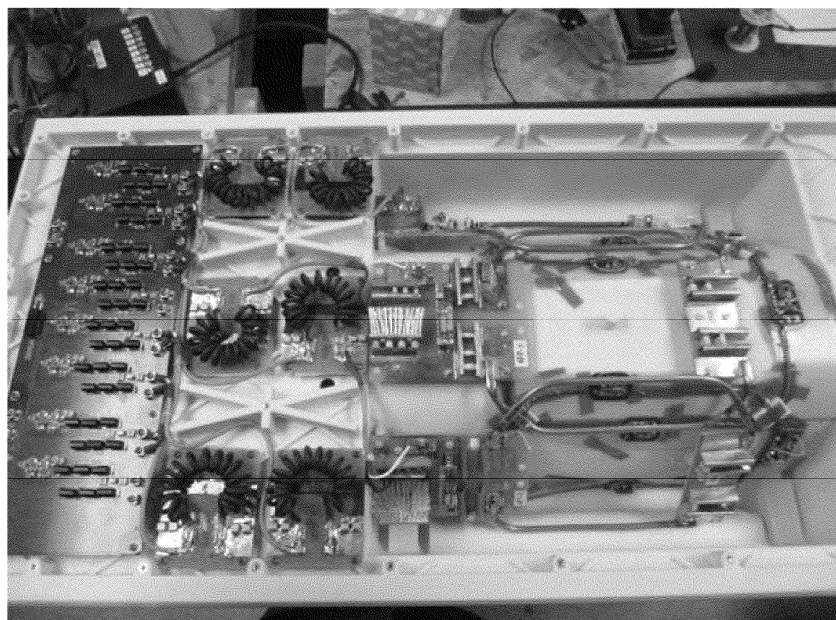
Фиг. 6С



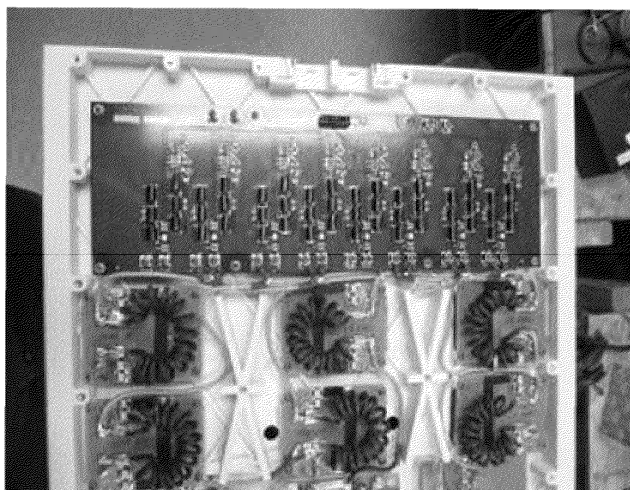
Фиг. 6D



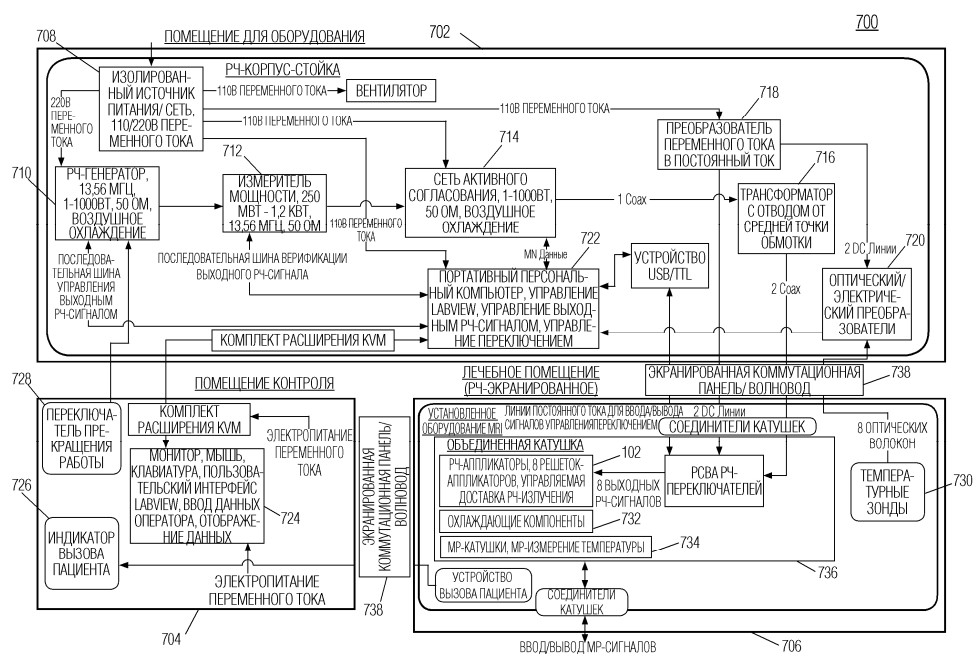
Фиг. 6E



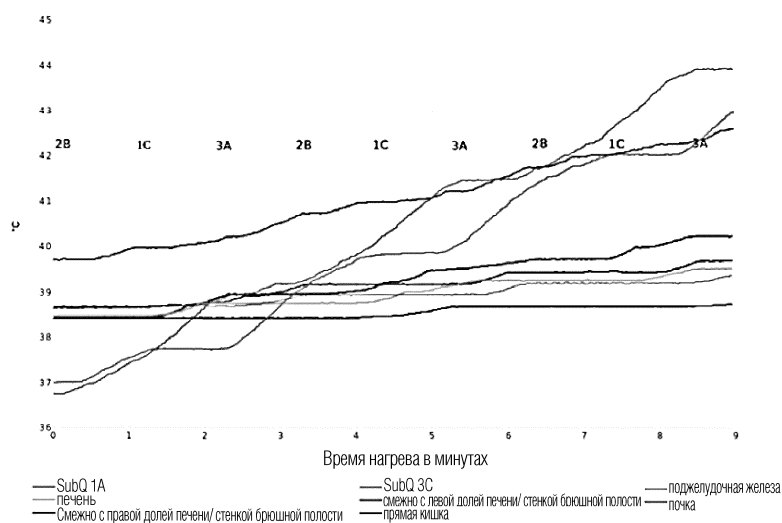
Фиг. 6F



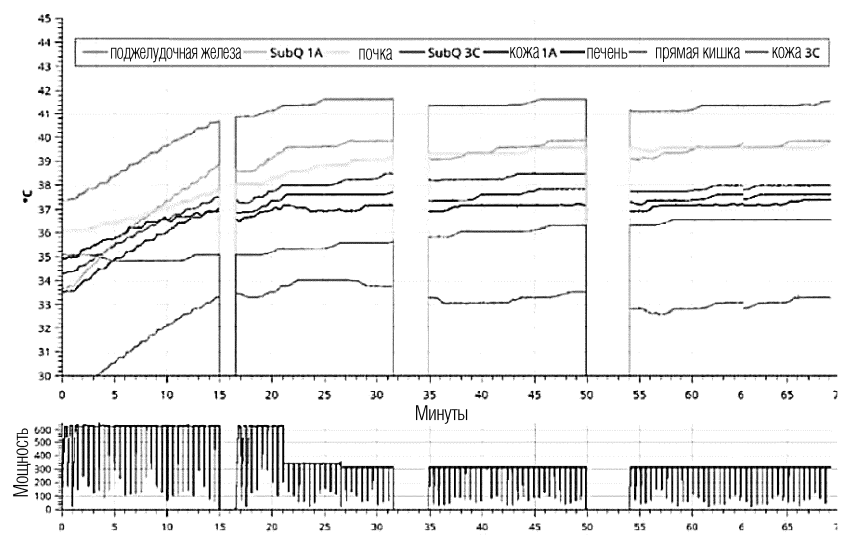
Фиг. 6G



Фиг. 7



Фиг. 8A



Фиг. 8В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2