



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103889498 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 25

(21) 申请号 201280047126. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 09. 27

A61M 37/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61B 8/00 (2006. 01)

61/540, 572 2011. 09. 29 US

A61N 7/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 03. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/055146 2012. 09. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/046143 EN 2013. 04. 04

(71) 申请人 皇家飞利浦有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 B·I·拉朱 C·S·霍尔 R·塞普

T·N·埃尔佩丁

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 刘瑜 王英

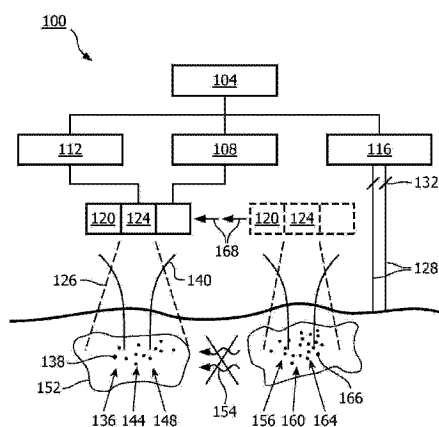
权利要求书2页 说明书8页 附图4页

(54) 发明名称

具有关键器官保护的超声介导的递送

(57) 摘要

一种用于物质(144)的递送的设备,其使用能量以在激活的部位对抗另一种物质(156)的副作用,所述另一种物质在另一部位已被递送、正被递送、和/或将被递送。激活可以为无创的、远程的,并且能量束(140)可以为超声束。所述物质中的第一种能够以特定能量水平被激活,并且第二种则以较低水平被激活,使得在第二种物质的激活期间,不会无意间激活携带第一种物质的颗粒群。所述设备可以包括控制施加能量的水平的系统。



1. 一种设备,包括:

能量束施用器(108),其被配置用于在一部位激活物质的递送,以对抗另一种物质的副作用,所述另一种物质在另一部位被进行以下中的至少一种:已被递送、正被递送、以及将被递送,

所述设备被配置用于检测当前能量相关参数超过物质激活能量区分阈值(228、268),并响应于超过所述阈值的所述检测而进行介入(S360)。

2. 如权利要求1所述的设备,所述阈值基于激活这样的物质的递送所需要的能量束水平(212、252);所述物质的递送能以两个水平中的较高者被激活。

3. 如权利要求2所述的设备,所述施用器被配置用于通过发出包括超声的能量束进行所述激活,所述参数对应于所述施用器的当前能量束水平设置,所述阈值提供在所述设置与所述所需要的能量束水平之间至少0.1兆帕(MPa)的差(224、264)。

4. 如权利要求1所述的设备,所述参数对应于所述施用器的当前能量束水平设置(步骤S348),所述介入包括以下至少一种:自动改变所述设置,以及要求在释放对系统运行的保持之前改变所述设置。

5. 如权利要求1所述的设备,被配置用于以针对所述激活的各自水平发出能量束(140),使得以两个所述水平中的较高者的所述发出被约束在先于这样的物质的施予的时段内:所述物质的递送能以所述两个水平中的较低者被激活。

6. 如权利要求1所述的设备,所述另一种物质包括治疗剂(156),所述副作用包括在身体中的医疗副作用,在所述身体中执行所述递送。

7. 一种方法,包括:

无创地激活物质的递送,以在所述激活的部位(148)对抗另一种物质的副作用,所述另一种物质在另一部位(160)被进行以下中的至少一种:已被递送、正被递送、以及将被递送。

8. 如权利要求7所述的方法,所述激活包括远程激活。

9. 如权利要求7所述的方法,所述激活包括施加能量束(140)。

10. 如权利要求7所述的方法,在两个部位的递送均经受激活,所述方法包括配置针对两种物质的递送载体(404、408、448、452),以通过以下中至少一项在所述两个部位的所述激活之间进行区分:a)激活所需要的各自频率(416、420),以及b)激活所需要的各自累积热效应。

11. 如权利要求7所述的方法,所述物质和部位分别为第一种物质和第一部位,所述另一种物质和所述另一部位分别为第二种物质(156)和第二部位(160),激活在所述第一部位的所述递送包括无创地激活被设置在所述第一部位的第一颗粒的群体。

12. 如权利要求11所述的方法,在所述第二部位的激活包括无创地激活被设置在所述第二部位的第二颗粒的群体(164)。

13. 如权利要求12所述的方法,所述方法还包括利用各自的激活阈值配置两个群体,所述各自的激活阈值的特征在于,令所述两个群体激活相应所需的声压,并且服从以两个阈值中的较低者(216、256)施加的所述声压太低而不能激活具有所述两个阈值中的较高者的群体。

14. 如权利要求13所述的方法,对所述两个群体的所述激活相应地令所述第一中物质

和所述第二种物质释放(S324)。

15. 如权利要求 13 所述的方法,还包括按最高激活阈值的顺序,相继注射(128)所述第一种物质和所述第二种物质。

16. 如权利要求 15 所述的方法,第一种颗粒和第二种颗粒的群体分别为第一群体和第二群体(136、164),所述方法还包括按所述顺序执行对所述第一群体和所述第二群体的激活。

17. 如权利要求 16 所述的方法,对所述第一群体的所述激活是在所述第一种物质的所述注射(S316)之后执行的,对所述第二群体的所述激活是在所述第二种物质的所述注射之后执行的。

18. 如权利要求 17 所述的方法,还包括施加所述压力以至少满足所述两个阈值中的较高者,所述施加被约束在先于这样的两种物质中的一种的所述注射的时段内:所述两种物质的第一群体和第二群体中的对应一个群体以所述两个阈值中的较低者被激活(S356、S316)。

19. 如权利要求 12 所述的方法,还包括施加所述压力以至少满足所述两个阈值中的较高者,所述施加被约束在先于这样的两种物质中的一种的所述注射的时段内:所述两种物质的第一群体和第二群体中的对应一个群体以所述两个阈值中的较低者被激活(S356、S316)。

20. 如权利要求 7 所述的方法,所述另一种物质包括治疗剂,所述副作用包括身体中的医疗副作用(154),在所述身体中执行所述递送。

21. 一种用于物质递送设备的计算机可读介质,所述介质包括可由处理器执行以实施一系列动作的指令,所述一系列动作中包括以下动作:

由所述设备(100)在一部位激活物质的递送,以对抗另一种物质的副作用,所述另一种物质在另一部位被进行以下中的至少一种:已被递送、正被递送、以及将被递送;

由所述设备检测当前能量相关参数超过物质激活能量区分阈值;并且

响应于超过所述阈值的所述检测,由所述设备进行介入。

22. 一种信号,被配置用于发射、由设备接收,并且用于令所述设备:在一部位激活物质的递送,以对抗另一种物质的副作用,所述另一种物质在另一部位被进行以下中的至少一种:已被递送、正被递送、以及将被递送;检测当前能量相关参数超过物质激活能量区分阈值;并且响应于超过所述阈值的所述检测,进行介入(S360)。

23. 一种用于生成如权利要求 22 所述的信号的方法,包括改变被施加到以下中的至少一个的电流:a)到所述设备的导线输入端;以及 b)用于发射的天线,从而通过所述改变来生成所述信号。

具有关键器官保护的超声介导的递送

技术领域

[0001] 本发明涉及激活物质的递送,并且更具体而言涉及激活,以在所述激活的部位对抗在另一部位处递送的另一种物质的副作用。

背景技术

[0002] 当化疗用于处置癌细胞时,进行测量以限制副作用,否则副作用可能影响身体中与癌症没有关联的部分。化疗剂的范例包括以下:烷化剂,例如顺铂和卡铂,其化学修饰细胞的 DNA,最终导致细胞凋亡;蒽环类药物,例如阿霉素,其抑制 DNA 和 RNA 合成并防止快速生长的癌细胞的复制;植物生物碱,例如紫杉醇和多西紫杉醇,其通过干扰细胞分裂期间的正常微管形成而起作用。

[0003] 不想要的副作用可能是短期的、长期的或永久的,甚至是死亡。化疗能够造成对其他器官(例如心、肝、肾、肺、以及生殖器官)的永久损害。例如,心脏中毒是基于蒽环类药物的处置的常见问题,并且是由多种因素造成的,例如心脏中的自由基形成或蒽环类药物的代谢产物在心脏中的累积。来自化疗的其他副作用包括疼痛、腹泻、便秘、口腔溃疡、脱发、恶心和呕吐,以及血液相关的副作用。

[0004] 化学保护剂保护健康组织对抗抗癌药物的毒性作用。例如,心脏保护剂(例如右雷佐生)能够用于减少心脏中毒的作用。另一范例为 S-2-[3- 氨丙基胺] 乙基硫代磷酸,通常称作氨磷汀™。它是在 1995 年由联邦药物管理局(FDA)批准的。它通过对烷化剂的骨髓抑制,帮助降低利用化疗处置的癌症患者中的肾损伤水平。

[0005] 药物、遗传物质以及其他治疗剂的超声介导的递送是有前途的超声治疗的应用。在这些途径中,颗粒(纳米颗粒、脂质体、微囊、微泡等)在表面上、外包衣内、颗粒的核内、或者在颗粒附近并入治疗剂。空间局部化的处置通过利用特定靶向配体的部位靶向递送得以实现,但也通过组织体积的暴露以激活超声能而得以实现。靶向配体使得能够结合到特定的病理表位,并且能够通过抗生物素蛋白-生物素键合、化学或静电相互作用被并入到颗粒表面上。之后引入超声,以增强药物的释放。超声介导的递送的机制取决于颗粒的类型以及超声暴露,但大体上能够表征为机械作用(压力、辐射力、声空化)或热作用。

[0006] 对其他组织和器官的损害是诸如化疗的许多处置方法中不想要的副作用。所有的化疗方法均通过减少白细胞、红细胞和血小板计数而导致对免疫系统的抑制。脂质体和部位靶向的制剂具有减小的副作用,因为化疗药物的递送被局部化到身体中施加超声的部位上。然而,副作用尽管被减小,但没有被消除。严重副作用之一的心脏中毒常常表现为 EKG 改变或心律失常,或者表现为导致充血性心衰竭的心肌病,有出现在处置多年之后。由于这点,存在有患者能够被施予的一生最大累积剂量。通常在到达特定蒽环类药物的最大累积剂量后停止处置。化疗处置要求利用放射性核素血管造影对心脏功能进行仔细监测。要求患者多次到诊所或医院进行处置。

[0007] 尽管化学保护剂能够用于减小副作用,药物和化学保护剂不能被同时施予,这是因为它们旨在对细胞有相反的作用。

[0008] 阿霉素的毒性作用存在几个小时,这有助于在肿瘤部位达到足够的细胞死亡水平;然而,这也造成对其他关键器官的延长的暴露。

发明内容

[0009] 本文中提出的方案旨在解决以上问题中的一个或多个。在化疗剂被递送到预期的癌症部位的同时或之后立即保护诸如心脏的关键器官将会是高度期望的。因此,需要具有一种药物递送方法和装置,其能够同时地或在短时段(例如几分钟)内,选择性地递送两种组分到各自的组织。这样的方法将使得能够在减少对其他器官的毒性的同时,递送要求剂量的化疗药物。

[0010] 蛋白外壳和聚合物外壳的微泡能够被配置为在特定的声强度或压力阈值处破裂,以释放它们携带的药物。所述阈值随着所述微泡的大小和外壳厚度以及随着外壳的材料而变化。

[0011] 这些种类微泡尤其在循环中持续几分钟,并且针对一些聚合物外壳的泡甚至更久。

[0012] 因此,这将是期望的:选择性地局部递送微泡的药物有效荷载,使得其能够为了保护作用被局部摄取,而不会无意间对已留存的、洗入的以及携带针对潜在疾病诱发相反作用的药物的微泡这样做。类似地,这将是期望的:选择性地局部递送保护剂有效荷载,而不会在针对潜在疾病的药物被释放到其各自地点的时间和位置,将留存的那些微泡无意地激活递送。

[0013] 在本发明的一方面中,一种设备包括能量束施用器,所述能量束施用器被配置用于在一部位激活物质的递送,以对抗另一种(或“第二种”)物质的副作用,所述另一种物质在另一(或“第二”)部位被进行以下中的至少一种:已被递送、正被递送、以及将被递送。所述设备被配置用于检测当前能量相关参数超过物质激活能量区分阈值,并且响应于所述阈值被超过的所述检测而进行介入。

[0014] 在一个子方面中,所述阈值基于激活这样的物质的递送所需要的能量束水平:所述物质的递送能以两个水平中的较高者被激活。

[0015] 在另外的子方面中,所述施用器被配置用于通过发出包括超声的能量束进行所述激活。所述参数对应于所述施用器的当前能量束水平设置。所述阈值提供在所述设置与上文描述的所需要的能量束水平之间至少 0.1 兆帕(MPa) 的差。

[0016] 在备选的子方面中,所述参数对应于所述施用器的当前能量束水平设置,并且所述介入包括自动改变所述设置和/或在释放对系统运行的保持之前要求改变所述设置。

[0017] 在额外的子方面中,所述设备被配置用于以各自水平发出能量束以用于所述激活,使得以较高水平的所述发出被约束在先于这样的物质的施予的时段内:所述物质的递送能以较低水平被激活。

[0018] 在一个另外的子方面中,所述第二种物质包括治疗剂,并且副作用包括在身体中的医疗副作用,在所述身体中执行所述递送。

[0019] 本发明在具体方面中,无创地激活物质的递送,以在所述激活的部位对抗另一种(或“第二种”)物质的副作用,所述另一种物质在另一(或“第二”)部位被进行以下中的至少一种:已被递送、正被递送、以及将被递送。

- [0020] 在备选的或补充的子方面中,所述激活包括远程激活。
- [0021] 在另一备选的或补充的子方面中,所述激活可以包括施加能量束。
- [0022] 在另一实施例中,在两个部位处的递送均经受激活。针对所述两种物质的递送载体被配置用于通过以下中的至少一种在所述两个部位处的所述激活之间进行区分:a)激活所需要的各自频率,以及 b) 激活所需要的各自累积热效应。
- [0023] 在另一备选的或补充的子方面中,在所述第一部位的激活递送包括无创地激活位于所述第一部位的第一颗粒的群体。
- [0024] 在上述子方面中,在所述第二部位的激活类似地包括无创地激活位于所述第二部位的第二颗粒的群体。
- [0025] 作为另一子方面,两个群体利用各自的激活阈值被配置。所述各自的激活阈值的特征在于,令所述两个群体激活相应所需的声压,并且服从以两个阈值中的较低者施加的所述声压太低而不能激活具有所述两个阈值中的较高者的群体。
- [0026] 作为又一子方面,对所述两个群体的激活相应地令所述第一种物质和所述第二种物质释放。
- [0027] 备选地或额外地,所述第一种物质和所述第二种物质按最高激活阈值的顺序被相继注射。
- [0028] 在这点的子版本中,对所述第一群体和所述第二群体的激活是按上文指示的顺序,即最高激活阈值的顺序执行的。
- [0029] 作为另一子版本,对所述第一群体的激活是在所述第一种物质的注射之后执行的。类似地,在一些实施例中,对所述第二群体的激活是在所述第二种物质的注射之后执行的。
- [0030] 在又一子版本中,施加所述压力以至少满足所述两个阈值中的较高者。所述施加被约束在先于这样的两种物质中的一个的注射的时段内:所述两种物质的第一群体和第二群体中的对应一个群体以所述两个阈值中的较低者被激活。
- [0031] 下面借助于附图(未按比例绘制)进一步阐述基于无创递送的物质的新颖副作用保护的细节。

附图说明

- [0032] 图 1 为对抗副作用的无创激活保护的示范性系统的示意图;
- [0033] 图 2 为使用图 1 中的所述系统的两个可能实施例的概念图;
- [0034] 图 3 流程图,其提供了使用图 1 的所述系统,根据图 2 的操作能够如何进行的更多细节;以及
- [0035] 图 4A、4B 为概念图,其提供了能够如何针对不同的释放机制配置递送载体的范例。

具体实施方式

- [0036] 图 1 描绘了用于对抗副作用的无创激活保护的示范性系统 100。要避免的或者为其寻求缓解的副作用可以显现在诸如心、肝、肾、肺以及生殖器官的身体器官中。
- [0037] 系统 100 包括控制器 104、能量束施用器(例如超声治疗系统 108)、超声成像系统

112 以及配药器(例如注射系统 116)。系统 100 还包括受治疗系统 108 控制的超声治疗换能器 120, 以及受超声成像系统 112 控制的超声成像换能器 124。两个换能器 120、124 可以被共焦布置, 如在图 1 中所示, 或者为另一种布置。处置区域(其在聚焦或弱聚焦治疗换能器的情况中可以对应于焦斑)在成像换能器 124 的视场 126 内。或者, 单个换能器能够被设计为用作成像和治疗功能。配药器 116 包括两条静脉注射(IV)线 128, 以及各自的物质贮存容器(未示出)。一条线 128 和容器针对在潜在治疗中使用的物质。另一条线 128 和容器针对用于对抗副作用的物质。配药器 116 还具有调节器 132, 调节器 132 用于调节每条线 128 中的流量。如在下面声明的设备可以被实施为系统 100、控制器 104、或者体现用于激活保护的算法的一个或多个集成电路。所述算法能够驻留在任意种类的只读存储器(ROM)或随机存取存储器(RAM)中, 并且可以由控制器 104 通过导线输入端, 或者经由天线并从远程发射天线无线地接收。在任一情况中, 要被发射的信号是通过适当改变电流而生成的。其他控制信息, 或数据能够类似地嵌入到所述信号内。

[0038] 颗粒 138 (例如微泡) 的群体 136 (下文称作“第一群体”) 在图 1 中被示为由能量束 140 激活。这里, 束 140 为超声束, 但也能够利用另一类型的束, 例如磁、电磁或热束。第一群体 136 的颗粒 138, 以及下文讨论的第二群体的颗粒, 能够为微泡, 但也可以为例如纳米颗粒、脂质体或者微囊。

[0039] 声波作用激活第一群体 136, 由此令颗粒释放它们的有效荷载物质, 以用于局部摄取并且抵抗副作用。这里, 所述物质被称作“第一种物质”144。其是由第一群体 136 的颗粒承载或是以其他方式在第一群体 136 的颗粒附近。所述激活的以及第一群体 136 被设置在其中的部位 148 被称作“第一部位”。第一部位 148 可以位于例如身体器官 152 内。治疗换能器 120 因此远程地, 并且无创地充分激活第一群体 136, 以导致第一种物质 144 的局部递送。

[0040] 第一种物质 144 为保护剂, 其被施予以避免或缓解先前施予的第二种物质 156 的副作用 154 (在图 1 中以通过它们的“X”示出)。

[0041] 第二种物质 156 (其用于处置潜在的疾病) 在第二部位 160 被递送。在第二部位 160, 颗粒 166 (其携带所述第二种物质或以其他方式在所述第二种物质附近) 的第二群体 164 被设置并被激活以用于递送。此时, 通常安装在探头中的治疗换能器 120 对准第二部位 160。换能器 120 已被例如手动地移动(如由箭头 168 指示的)到当前(即第一)部位 148。或者, 移动能够以机械方式进行, 或者借助于切换到具有其自己各自的治疗 / 成像换能器的不同探头而“虚拟地”进行。

[0042] 尽管第一种物质 144 和第二种物质 156 经由各自的 IV 线 128 的施予可以由控制器 104 管理, 但或者其可以经由线或针注射而手动执行。

[0043] 图 2 中示出了用于对抗副作用的无创激活保护的两个可能的实施例 204、208。

[0044] 在第一实施例 204 中, 用于处置潜在疾病的药物 156 的递送先于保护剂 144 的递送。第二群体 164 能以相对高的声压 212 (或者“高激活阈值”)被激活, 声压 212 即激活第二群体 164 以递送药物 156 所需要的声压。高声压 212 高于激活第一群体 136 以递送保护剂 144 所需要的相对低的声压 216 (或者“低激活阈值”)。第一群体 136 和第二群体 164 的颗粒在大小、外壳厚度和外壳组成方面被配置以用于在各自阈值 216、212 的递送激活。在 Bohmer 等人的题为“Methods for Preparing Polymer Particles”的共同转让的美国专利

公开 No. 2010/0209525 中公开了用于形成分开的微泡的群体的方法,所述微泡基本上是均匀的并且因此可被配置用于以分开的设置声能量水平进行破坏,所述专利公开的公开内容通过引用被整体并入本文。阈值 212、216 随外壳厚度直接变化,随半径相反地变化,并且依赖于壳组成。

[0045] 高激活阈值 212 的上限 220 受最大能量暴露的医学考虑约束。

[0046] 被施加于激活第二群体 164 以进行递送的能量束(其在这里为超声)的实际水平的上限可以类似地受高激活阈值 212 的上限 220 限制。

[0047] 出于安全考虑,被施加于激活第一群体 136 以进行递送的实际声压的上限被预设压差 224 限制为在高激活阈值 212 以下。落在高激活阈值 212 以下预设压差 224 的该点被称作“物质激活能区分阈值”228。压差 224 至少为 0.1 兆帕(MPa),如在图 2 中所指示的。针对被施加以满足低激活阈值 216 和高激活阈值 212 的声压的样本范围分别为 0.3 至 0.4MPa 和 0.6 至 0.8MPa,具有在 0.3 与 0.4MPa 之间的压差 236。

[0048] 实际上,作为安全问题,系统 100 可以被配置为针对两种递送,限制发出的能量束的各自水平,使得两个水平中的较低者不足以激活这样的物质的递送:所述物质的递送能以两个水平中的较高者被激活。

[0049] 在该实施例中,这意味着在递送保护剂 144 的同时,防止来自超声治疗换能器 120 的声压达到高激活阈值 212。否则,对保护剂 144 的这种激活可能无意间激活现在存在于“保护性”激活部位 148 的药物 156 (其是针对潜在疾病而施予的)中的任意,并由此减弱保护作用。

[0050] 而且,为了提供安全裕量以及如本文上面所提及的,在递送保护剂 144 的同时,防止声压进入高激活阈值 212 的特定范围,所述范围的长度为压差 224。

[0051] 设备 110 将在检测到当前能量相关参数(例如当前能量束水平设置)超过物质激活能量区分阈值 228 时介入。所述介入可能需要自动改变(即降低)所述设置,或在释放对系统运行的保持之前要求改变所述设置。

[0052] 第二实施例 208 不同于第一实施例 204,在于用于处置潜在疾病的药物 156 的递送发生在保护剂 144 的递送之后,而不是之前。这能够在图 1 中被表示为箭头 168 方向的逆转。因此,在第二实施例中,携带保护剂 144 或以其他方式在保护剂 144 附近的是第一群体 136,其具有高激活阈值 252;相反地,携带潜在疾病处置药物 156 或以其他方式在潜在疾病处置药物 156 附近的是第二群体 164,其具有低激活阈值 256。高激活阈值 252 受上限 260 限制。低激活阈值 256 小于物质激活能量区分阈值 268 至少压差 264。出于与上文相对于第一实施例 204 讨论的那些类似的原因,压差 264(类似地针对第二实施例 208)为至少 0.1 兆帕(MPa)。同样,可以在递送针对潜在疾病的药物 156 的同时,防止声压进入高激活阈值 252 的特定范围内,所述范围的长度为压差 264。上文针对第一实施例指出的介入针对第二实施例类似地运行。

[0053] 图 3 通过说明性且非限制性的范例,详述了对抗副作用的无创激活保护的程序 300。操作上,构成第一群体 136 和第二群体 164 的颗粒 138、166 的类型每种均以合适的尺寸和组成参数被配置,使得各自的激活阈值 212、216 能够适应所要求的压差 224、264 (步骤 S304)。利用物质激活能量区分阈值 228、268 初始化系统 100,物质激活能量区分阈值比高激活阈值 212、252 小各自的压差 224、264 (步骤 S308)。选择具有高激活阈值 212、252

的物质 156、144 (步骤 S312)。这在根据各自的物质 156、144 定制群体参数的程度上,对应于在前面的步骤 S304 中可能已固有地在两个实施例 204、208 之间做出选择。现在开始所选择的物质 156、144 的注射,物质 156、144 包括携带所述物质或以其他方式在所述物质附近的颗粒 138、166 (步骤 S316)。在由成像系统 112 提供的实施图像的引导下,自动地并且无需用户介入地进行在当前部位 148、160 (成像和治疗被导向到所述当前部位) 的递送的激活(步骤 S320)。具体而言,针对当血管中的血流进入当前部位 148、160 中时将激活群体 136、164 以进行输送,监测开始。在题为“Automated Ultrasound Mediated Delivery”的共同转让的专利申请中更详细地描述了示范性监测/激活技术。递送的激活释放了当前物质 144、156 以进行局部递送(步骤 S324)。当前物质 144、156 的剂量在该点处可能是不完整的。首先,在激活的单个实例(即脉冲或脉冲序列)中,局部释放的用于由局部身体组织摄取的当前物质 144、156 的总量可能不能以足够的量获得。因此,可能需要在当前部位 148、160 处进行多个迭代,迭代之间有等待以补给被激活能量破坏的颗粒 138、166。其次,当前正经历(潜在或保护性)治疗的身体器官 152 (在聚焦或弱聚焦束的情况中)可能没有完全被焦斑覆盖。在该事件中,所述束被电子地、机械地或手动地重新导向到下一焦斑,以此类推。

[0054] 如果针对当前物质 144、156 的剂量不完整(步骤 S328),则处理返回到步骤 S320 的分支,如果需要并且在需要时,可能适当地具有能量束焦点平移。自动的处置计划可以连续地估计累积剂量,并且如果存在多于一个处置位置,如在聚焦或弱聚焦超声的情况中,则保持对处置位置的追踪。

[0055] 同时,当在步骤 S316 中开始注射时,对当前物质 144、156 以及携带所述物质或以其他方式在所述物质附近的颗粒 138、166 的流入的连续调节过程开始(步骤 S332)。具体而言并且以举例的方式,在图像引导下实时操作配药器 116,以在各自的 IV 线 128 中调节当前物质 144、156 以及相关联的颗粒 136、164 的流率,使得所述颗粒在预期的时段内进入成像视场 126 内。或者能够手动调节所述流入。

[0056] 当针对当前物质的剂量根据步骤 328 为完整时(步骤 S336),则停止流入(步骤 S340)。

[0057] 现在进行询问,两种物质 144、156 之一是否尚未被施予(步骤 S344)。在自动的处置计划的情况中,系统 100 知道针对当前部位 148、160 的处置何时完成,以及更多处置留待执行。处置现在正过渡到迄今仍未处置的部位 148、160 的其他指示包括在步骤 S340 中流入的停止,以及借助于内部运动传感器检测到的探头的可能充分的横向运动。

[0058] 如果两种物质 144、156 均已被施予(步骤 S344),则程序 300 已完成,并且处理分支到步骤 S340。

[0059] 否则,如果两种物质 144、156 之一尚未被施予(步骤 S344),则进行询问当前能量相关参数(例如治疗换能器 120 的能量束水平设置)是否超过各自的预存储的物质激活能量区分阈值 228、268 (步骤 S348)。

[0060] 如果没有超过各自的阈值 228、268 (步骤 S348),则现在将对当前物质 144、156 的选择切换到较低激活阈值 216、256 的一个(步骤 S352)。当针对治疗换能器 120 设置治疗焦点时(步骤 S356),处理返回到步骤 S316。所述治疗焦点将由临床医师手动设置,此时用于当前选择的物质 144、156 的递送部位 148、160。

[0061] 否则,如果超过各自的阈值 228、268 (步骤 S348),则出于安全的原因,系统 100 的

介入可以发生。如果所述介入不是借助于置于系统运行上的保持(步骤 S360),则系统 100 进行介入以自动降低声压设置(步骤 S364),并且处理之后返回到步骤 S348。如果另一方面,介入借助于保持(步骤 S360),则对临床医师做出例如听觉或视觉的指示,例如错误消息(步骤 S368)。系统 100 置于保持状态(步骤 S372)。当临床医师改变设置时(步骤 S376),处理返回到步骤 S348。

[0062] 任选地并且备选地作为第三个实施例,能够同时注射两种试剂。首先激活具有较低激活阈值的试剂,即由其群体以较低阈值被激活的颗粒承载的试剂。这发生在需要处置的部位,以处置潜在疾病。然而,所述处置持续直到携带该试剂的颗粒全部用尽。在该点,所有剩下的均为较高激活阈值的颗粒。治疗点被移动到在其中寻求保护的各自部位。之后增加声压,以激活剩余颗粒。或者,较低阈值的试剂能够为保护剂,而非治疗剂。相反,在该情况中,较高阈值的试剂将是治疗剂。

[0063] 因此更一般地,本文中提出的方案涉及在一部位激活物质的递送以对抗另一物质的副作用,所述另一物质在另一部位已被递送(如在第一实施例中)、正被递送(如在第三个实施例中的在各自部位的同时激活)、和/或将被递送(如在第二实施例中)。能够执行第三实施例,使得在激活保护的时间,所述治疗物质为以下的任意组合:已被递送、正被递送以及将被递送。

[0064] 图 4A、图 4B 描绘除声压以外的各自释放机制。

[0065] 在图 4A 中,针对两种物质的递送载体 404、408 被配置用于在两个部位处的激活之间进行区分。具体而言,一个群体的递送载体,即诸如微泡的颗粒,被设计为相对地大。这些微泡倾向于利用相对低的激发频率 416 的超声而破裂 412。相反,另一个群体的微泡被设计为相对低小,并因此倾向于利用相对高激发频率 420 的超声而破裂 412。两个频率 416、420 可以例如相距 0.5MHz。这两个群体能够如在前面的实施例中地被相继注射,或者共同注射,因为以一个频率 416、420 的激活(在任何显著的程度)将不会激活另一个群体。因此能够以任意顺序,或者同时地执行对两个群体的激活。同时激活的优点在于,在立即实现保护作用的同时(如当保护剂先于治疗剂时),要求相对小剂量的保护剂来对抗给定的治疗剂量。

[0066] 图 4B 中的递送机制是基于热的。一种试剂被包封在具有例如为 39℃ 的释放温度的热敏脂质体 448 中,并且第二种试剂被包封在具有为 41℃ 的释放温度的脂质体 452 中。所应用的超声加热并融化脂质体 448、452,由此释放 456 试剂。这里的方案类似于利用声压作为释放机制的前三个实施例中的每个,除了在这里释放机制基于累积的热效应。因此,用于执行所述方法的设备可以使用治疗束施加的当前持续时间(作为当前能量相关参数)作为对在部位处的温度的指示。所述介入将涉及对治疗束施加的立即切断。

[0067] 针对图 4A、图 4B 中的递送机制的示范性监测技术在题为“Assays for Ultrasound Mediated Delivery”的共同转让的专利申请中得以公开。

[0068] 激活针对物质的递送,以在所述激活的部位对抗另一种物质的副作用,所述另一种物质保护抵抗,所述另一物质在另一部位已被递送、正被递送和/或将被递送。所述激活可以是无创的、远程的并且是通过诸如超声束的能量束的施加进行的。物质中的第一种能够以特定能量水平被激活,并且第二种之后以较低的水平被激活,使得在第二种物质的激活期间,不会无意间激活携带第一种物质的颗粒的群体。能量束施用器可以被配置用于发

出所述束,并且能够为这样的设备的一部分:所述设备被配置用于检测当前能量束水平设置超过物质激活能量区分阈值,并且响应于超过所述阈值的所述检测,关于改变所述设置进行介入。所述阈值可以基于激活这样的物质的递送所需要的能量束水平:所述物质的递送能以两个水平中的较高者被激活。

[0069] 应用包括化疗以及在其中要通过保护剂使副作用最小化的任意其他处置方法。

[0070] 尽管已在附图和前面的描述中详细说明和描述了本发明,但这样的说明和描述被认为是说明性或示范性的而非限制性的;本发明不限于所公开的实施例。

[0071] 例如,介入能够包括探头的振动,任选地伴随有听觉和/或视觉反馈。

[0072] 通过研究附图、说明书以及权利要求书,本领域技术人员在实践要求保护的本发明时能够理解并实现对所公开实施例的其他变型。在权利要求书中,词语“包括”不排除其他元件或步骤,并且量词“一”或“一个”不排除多个。权利要求书中的任何附图标记不得被解释为对范围的限制。

[0073] 计算机程序能够被短暂地、临时地或更长期地存储在合适的计算机可读介质上,例如光学存储介质或固态介质。这样的介质仅在不是瞬时性传播信号的意义上为非暂态的,而是包括其他形式的计算机可读介质,例如寄存器存储器、处理器缓存、RAM 以及其他易失性存储器。

[0074] 单个处理器或其他单元可以履行权利要求书中记载的若干项目的功能。互不相同的从属权利要求中记载了特定措施并不指示不能有利地使用这些措施的组合。

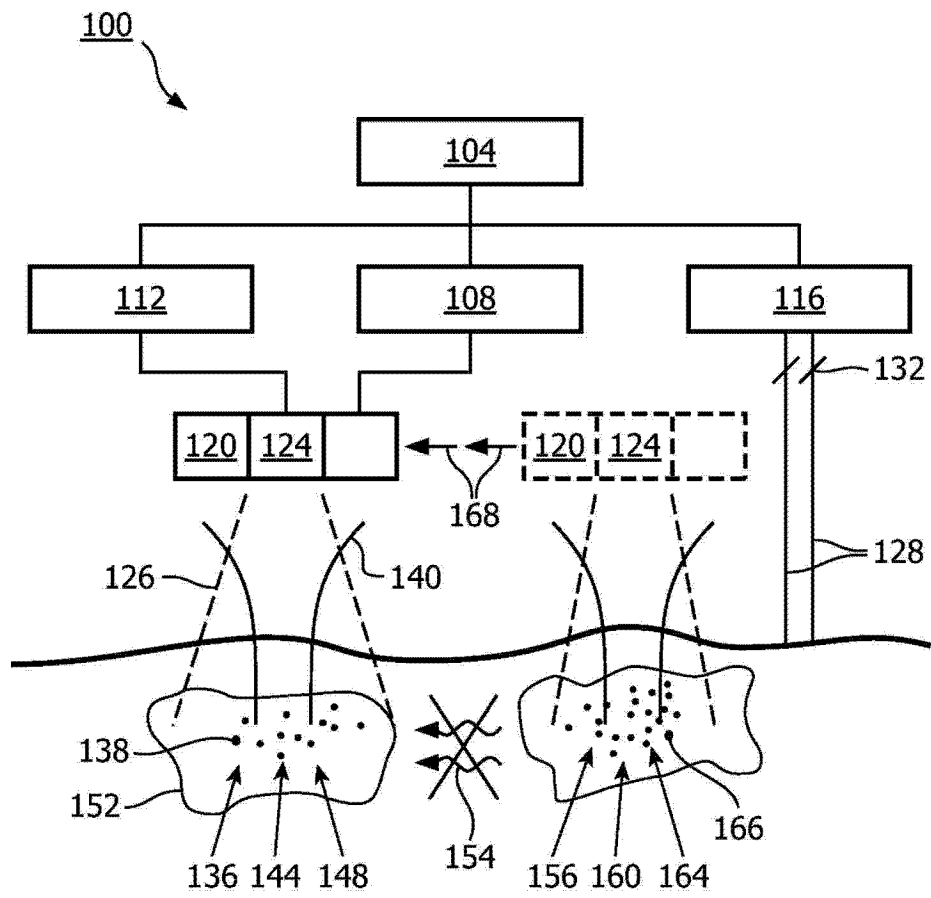


图 1

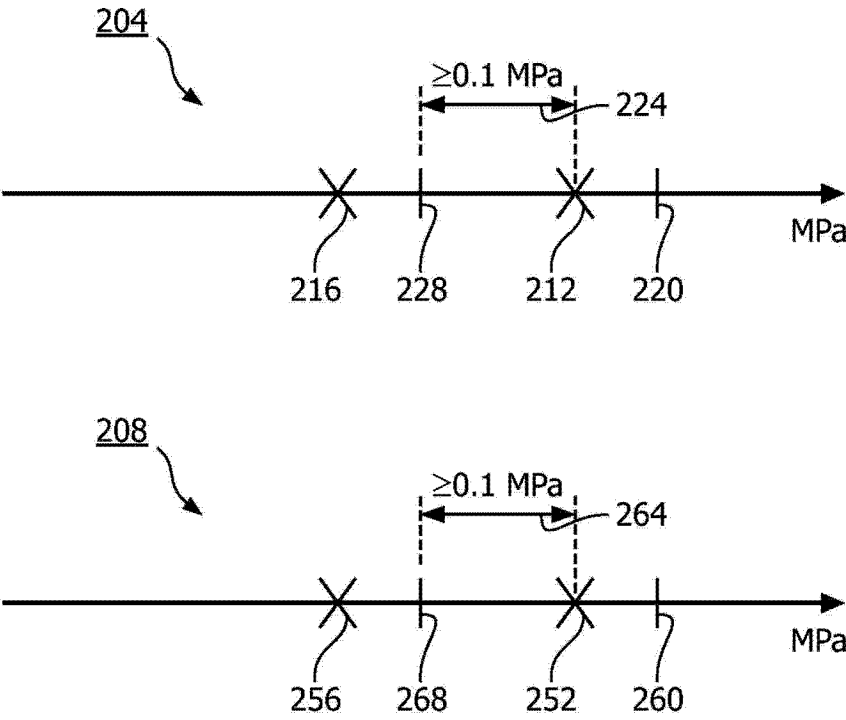


图 2

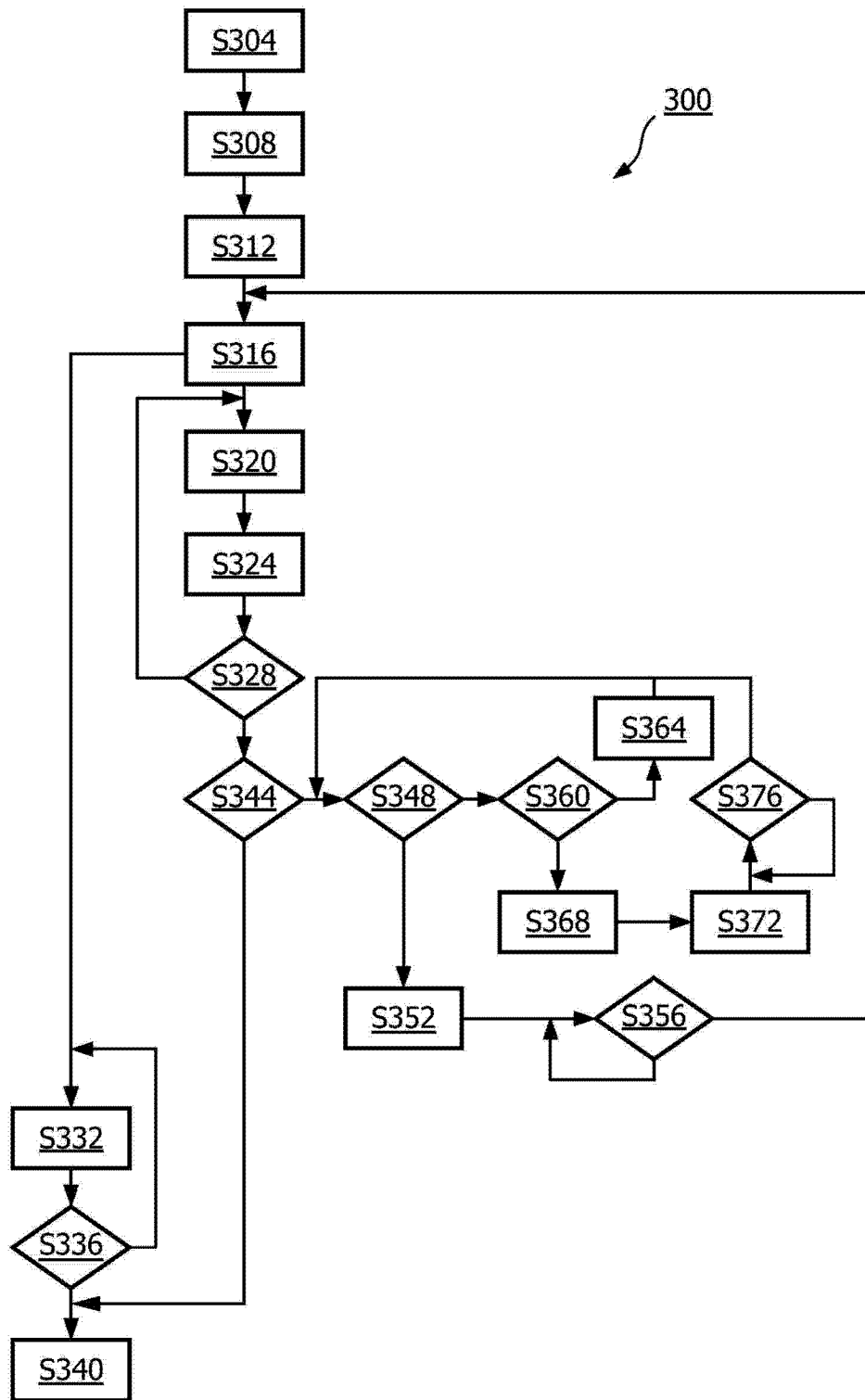


图 3

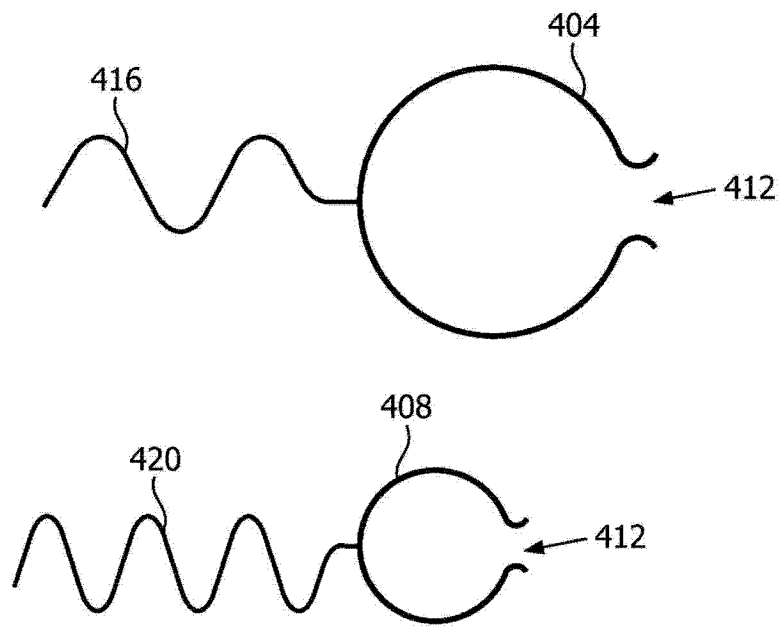


图 4 A

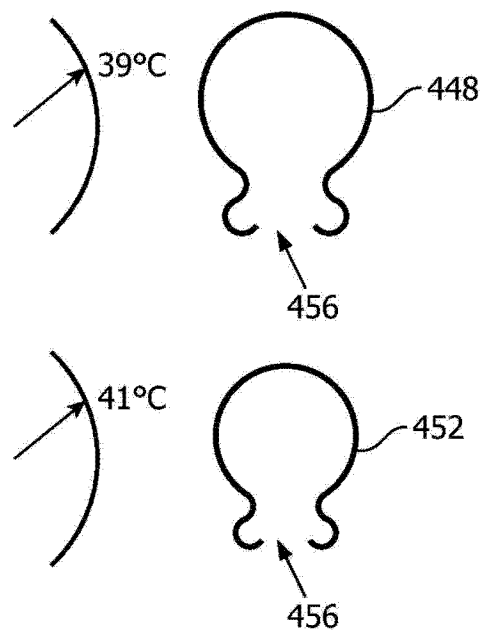


图 4 B

专利名称(译)	具有关键器官保护的超声介导的递送		
公开(公告)号	CN103889498A	公开(公告)日	2014-06-25
申请号	CN201280047126.3	申请日	2012-09-27
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦有限公司		
[标]发明人	BI拉朱 CS霍尔 R塞普 TN埃尔佩丁		
发明人	B·I·拉朱 C·S·霍尔 R·塞普 T·N·埃尔佩丁		
IPC分类号	A61M37/00 A61B8/00 A61N7/00		
CPC分类号	A61M37/0092 A61M2037/0007		
代理人(译)	刘瑜 王英		
优先权	61/540572 2011-09-29 US		
其他公开文献	CN103889498B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种用于物质 (144) 的递送的设备, 其使用能量以在激活的部位对抗另一种物质 (156) 的副作用, 所述另一种物质在另一部位已被递送、正被递送、和/或将被递送。激活可以为无创的、远程的, 并且能量束 (140) 可以为超声束。所述物质中的第一种能够以特定能量水平被激活, 并且第二种则以较低水平被激活, 使得在第二种物质的激活期间, 不会无意间激活携带第一种物质的颗粒群。所述设备可以包括控制施加能量的水平的系统。

