

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880007749.1

[51] Int. Cl.

A61B 8/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 49/22 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010年1月20日

[11] 公开号 CN 101631501A

[51] Int. Cl. (续)

G01S 15/89 (2006.01)

[22] 申请日 2008.3.3

[21] 申请号 200880007749.1

[30] 优先权

[32] 2007.3.9 [33] US [31] 60/893,916

[86] 国际申请 PCT/IB2008/050763 2008.3.3

[87] 国际公布 WO2008/110958 英 2008.9.18

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.9

[71] 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

[72] 发明人 N·迪米特罗瓦 C·S·霍尔

C·T·陈

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 龚海军 谭祐祥

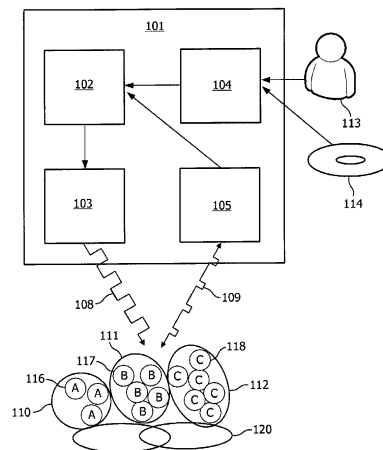
权利要求书4页 说明书14页 附图6页

[54] 发明名称

控制由超声敏感粒子携带的材料的释放的方法

[57] 摘要

本发明涉及控制由超声敏感粒子携带的材料的释放的方法和装置，所述释放是由利用超声脉冲照射超声敏感粒子引起的，所述超声脉冲具有选定的声学性质以便与所述超声敏感粒子相互作用，由此引起材料的释放。所述超声敏感粒子包括超声敏感粒子的子组，相同子组内的超声敏感粒子具有它们各自的声学性质，使得各个子组独立地与所述声波相互作用。



1、一种控制由超声敏感粒子（116-118）携带的材料的释放的方法，所述释放是通过利用超声脉冲（108）照射所述超声敏感粒子（116-118）引起的，所述超声脉冲具有选定的声学性质以便与所述超声敏感粒子（116-118）相互作用，由此引起所述材料的释放，其中所述超声敏感粒子（116-118）包括超声敏感粒子的子组（110-112），相同的子组（110-112）内的超声敏感粒子具有它们各自的声学性质，使得各个子组独立地与所述超声脉冲（108）相互作用。

2、根据权利要求1所述的方法，其中，超声敏感粒子的相同子组（110-112）内的超声敏感粒子（116-118）携带相同类型的材料。

3、根据权利要求1所述的方法，其中，超声敏感粒子（116-118）的子组（110-112）包括其中包含所述类型的材料的微泡。

4、根据权利要求1所述的方法，其中，超声敏感粒子的子组（110-112）包括具有其中包含所述类型的材料的壳体结构的微泡。

5、根据权利要求4所述的方法，其中，相同子组内的壳体结构具有相似的物理性质，所述性质对于相应的声学性质是特征性的。

6、根据权利要求5所述的方法，其中，所述物理性质选自：

- 壳体厚度，
- 壳体大小，
- 壳体的直径，
- 壳体的几何形状，
- 泡中的气体的过充满或未充满，
- 相对于泡的数目的治疗或惰性材料的量，
- 壳体的化学成分，
- 粒子的数目密度，和
- 它们的组合。

7、根据权利要求1所述的方法，其中，超声敏感粒子的子组（110-112）选自：

- 具有其中包含所述类型的材料的壳体结构的微泡，
- 其中包含所述类型的材料的微泡，
- 在其中包含所述类型的材料的溶液中的微泡，

- 纳米粒子,
- 脂质体,
- 热激蛋白质, 和
- 它们的组合。

8、根据权利要求1所述的方法,其中,由超声敏感粒子(116-118)携带的材料是生物材料,并且该生物材料选自:

- 药物材料,
- 多糖,
- 脂质,
- 脂肪酸,
- 类固醇,
- 蛋白质,
- 酶,
- 脱氧核糖核酸(DNA),
- 核糖核酸(RNA),
- 小干扰核糖核酸(siRNA),
- 无机人工构造,
- 纳米粒子,
- 纳米机器,
- 预期改变粒子的现有子组的成分或几何结构的化学品,
- 生物化学粒子, 和
- 它们的组合。

9、根据权利要求1所述的方法,其中,相同子组内的超声敏感粒子(116-118)的各自的声学性质是共同的共振频率或共振频率范围。

10、根据权利要求1所述的方法,其中,所述超声脉冲(108)的声学性质选自:

- 与子组中的一个或多个的共振频率对应的频率,
- 超声脉冲的压力幅度,
- 超声脉冲的持续时间,
- 任意波形, 和
- 它们的组合。

11、根据权利要求1所述的方法,其中,所述材料的释放是通过

将所述材料从超声敏感粒子的子组(110-112)中的至少一个释放而在目标组织或细胞(120)中或在其附近本地执行的。

12、根据权利要求1所述的方法,其中,在活体内或在细胞培养中执行所述方法,所述方法还包括:

a.接收指示至少一个空间投递区域的至少一个命令(807),每个命令指示要以特定比率被释放的至少一种类型的材料,

b.将所述超声敏感粒子的空间分布成像(809),所述成像产生表示所述超声敏感粒子的空间分布的数据,并且响应于所述空间数据,

c.利用超声脉冲照射所述至少一个投递区域中的超声敏感粒子(813),控制所述超声脉冲的性质以使得在所述至少一个投递区域中的材料的释放根据所述至少一个接收到的命令进行,

d.对于每个后续的命令重复步骤b)-c),直到已经完成接收到的命令。

13、根据权利要求12所述的方法,其中,所述命令还包括有关要在给定投递区域被投递的材料的量或要在给定投递区域被投递的材料的混合或要被释放的材料的信息,以便修改剩余超声敏感粒子(116-118)的声学性质。

14、一种用于控制由超声敏感粒子(116-118)携带的材料的释放的设备(101),包括:

-控制单元(102),适于释放控制信号,

-超声换能器(103),适于耦接到所述控制单元(102),用于响应于来自所述控制单元(102)的控制信号利用超声脉冲(108)来照射所述超声敏感粒子(116-118),所述超声脉冲具有选定的声学性质以便与超声敏感粒子相互作用,由此引起所述材料的释放,

其中所述超声敏感粒子包括超声敏感粒子(116-118)的子组(110-112),每一个子组具有它们各自的声学性质,所述超声换能器(103)适于利用具有子组的声学性质的超声脉冲(108)照射所述超声敏感粒子。

15、根据权利要求14所述的设备,还包括输入装置(104),用于接收指令,所述指令指示至少一个空间投递区域和要在所述至少一个空间投递区域被释放的材料类型。

16、根据权利要求15所述的设备,还包括:

成像装置(105),适于耦接到所述控制单元(102),用于对所述超声敏感粒子(116-118)的空间分布进行成像,所述成像产生表示所述超声敏感粒子的空间分布的数据,其中响应于空间数据,所述控制单元(102)指示所述超声换能器(103)利用超声脉冲(108)照射位于所述至少一个空间投递区域(120)附近的超声敏感粒子(116-118),控制所述超声脉冲的声学性质以使得根据接收到的指令释放在所述至少一个空间投递区域的材料。

17、超声敏感粒子(116-118),包括携带材料的超声敏感粒子的子组(110-112),相同子组内的超声敏感粒子具有它们各自的声学性质。

18、根据权利要求17所述的超声敏感粒子,其中,超声敏感粒子的直径小于100nm,例如小于50nm,例如小于25nm,例如小于10nm,例如小于5nm。

19、根据权利要求17所述的超声敏感粒子,其中,相同组内的粒子携带相同类型的材料。

20、根据权利要求17所述的超声敏感粒子用于将材料投递到细胞或组织中的用途。

控制由超声敏感粒子携带的材料的释放的方法

技术领域

本发明涉及用于控制由超声敏感粒子携带的材料的释放的方法和设备。

背景技术

超声提供将能量远程注入到难以接近的人体组织用于治疗目的的唯一机会。过去，这样的方法已经使用两种机制中的一种来激活治疗干预。超声地注入的能量可以通过热量而显示出来，用于激活热激蛋白质(C. Rome, F. Couillaud 和 C. T. W. Moonen, *Spatial and temporal control of expression of therapeutic genes using shock protein promoters*. *Methods*, 2005. 35 (2): 188-198 页)或其它温度敏感治疗。此外，通过静脉或动脉内注射而施加的超声敏感粒子可以通过将特定药物或基因材料合并到该粒子中或者粒子壳上以及通过使用特别设计的单超声脉冲来远程激活而被使用(R. Bekeredjian, P. A. Grayburn 和 R. V. Shohet, *Use of ultrasound contrast agents for gene or drug delivery in cardiovascular medicine*, *Journal of the American College of Cardiology*, 2005. 45 (3): 329-335 页)。

典型的超声敏感粒子由稳定的微泡组成。这些微泡的直径通常小于5微米，利用由蛋白质、脂质和/或聚合物组成的壳而使之稳定，且其内部具有气体。这些微泡具有在典型的诊断成像频率范围内通过共振行为与超声场相互作用的能力。共振行为可以用于将气泡从其中气泡的运动是稳定的共振状态驱动到其中气泡猛烈且瞬间膨胀并且破裂的状态。在两种情况下，已经观察到，当气泡在该气泡上、气泡内甚至在非常接近于气泡之处合并遗传和药物材料时，可以使用超声将该材料投递到周围的组织。

但是，这些现有技术方法存在这样的困难：不可能控制由微泡携带的材料的释放速率和释放的材料的空间位置。举例来说，可能需要将材料A投递到特定组织，随后是材料B。这样的操作利用现存的技术

是不可能的。此外，当在活体内或在细胞培养中使用借助超声的基因投递技术时，在过去，一直都不可能想象特定指令集的存在和执行以及此指令集的指定结果。

发明内容

本发明的目的是提供一种能够选择要被释放的材料的方法和设备。有利地，控制释放的速率和释放的空间位置。

根据一个方面，本发明涉及一种控制由超声敏感粒子携带的材料的释放的方法，该释放是由利用超声脉冲照射超声敏感粒子引起的，所述超声脉冲具有选定的声学性质以便与超声敏感粒子相互作用，由此引起材料的释放，

其中超声敏感粒子包括超声敏感粒子的子组，相同的子组内的超声敏感粒子具有它们各自的声学性质，使得各个子组独立地与该超声脉冲相互作用。

由于超声敏感粒子包括具有不同的声学性质的子组，因此可以让超声敏感粒子以“被编程的方式”起作用，或者作为基本的图灵机 (Turing machine)。因此，粒子的子组对应于“数据事件”，所述“数据事件”可以利用特定的一个或多个频率、幅度及其它参数的超声起作用，以进行计算步骤。这意味着相同子组内的粒子可以被激活，因而由该粒子携带的材料可以基于超声脉冲的声学性质被释放，而其他子组不被激活。因此，通过改变超声脉冲的声学性质，可以改变要被释放的材料类型。因此超声可以用来控制材料的投递 (delivery)。在对计算系统的模拟中，超声充当获取“指令”的存储控制器，即，投递具有特定声学性质的超声以引起激活，即数据处理，其中数据是生物/基因材料。

在一个实施例中，超声敏感粒子的相同子组内的超声敏感粒子携带相同类型的材料。

因而，可以例如通过释放子组 A 中的材料，或者通过首先释放子组 A 中的材料接着释放子组 B 中的材料，来准确控制特定材料的释放。

在一个实施例中，超声敏感粒子的子组包括其中包含该材料的微泡。

使用这样的微泡是有利的，因为可以利用超声场的性质的明智选

择来有选择地激活它们。

在另一个实施例中，超声敏感粒子的子组包括具有其中包含该材料的壳体结构的微泡。

该壳体结构被制造为具有非常窄的尺寸分布，其例如在窄频率范围内共振。因而，通过使用这样的具有这种壳体结构的微泡，可以产生许多具有不同的声学性质（例如不同的共振频率）的微泡子组。

在一个实施例中，相同子组内的壳体结构具有相似的物理性质，该性质对于相应的声学激活性质是特征性的。

因而，可以选择超声脉冲的性质以使得它每次仅与特定组相互作用。

在一个实施例中，该物理性质选自：

- 壳体厚度，
- 壳体大小，
- 壳体的直径，
- 壳体的几何形状，
- 粒子的数目密度，
- 泡中的气体的过充满或未充满，
- 相对于泡的数目的治疗或惰性材料的量，
- 壳体的化学成分，和
- 它们的组合。

在一个实施例中，超声敏感粒子的子组选自：

- 具有其中包含所述类型的材料的壳体结构的微泡，
- 其中包含所述类型的材料的微泡，
- 在其中包含该类型的材料的溶液中的微泡，
- 纳米粒子，
- 脂质体，
- 热激蛋白质，和
- 它们的组合。

在一个实施例中，由超声敏感粒子携带的材料是生物材料，并且其选自：

- 药物材料，
- 多糖，

- 脂质,
- 脂肪酸,
- 类固醇,
- 蛋白质,
- 酶,
- 脱氧核糖核酸 (DNA),
- 核糖核酸 (RNA),
- 小干扰核糖核酸 (siRNA),
- 无机人工构造,
- 纳米粒子,
- 纳米机器,
- 预期改变粒子的现有子组的成分或几何结构的化学品,
- 生物化学粒子, 和
- 它们的组合。

在一个实施例中, 相同子组内的超声敏感粒子的相应的声学激活性质是共同的共振频率或共振频率范围。

在一个实施例中, 声波的声学性质选自:

- 与子组中的一个或多个的共振频率对应的频率,
- 超声脉冲的压力幅度,
- 超声脉冲的持续时间,
- 任意波形, 和
- 它们的组合。

在一个实施例中, 材料的释放是通过将该材料从超声敏感粒子的子组中的至少一个释放而在目标组织或细胞中或在其附近被本地执行的。

因而, 例如, 通过首先将由例如子组 a 携带的材料 A 释放到该组织中接着释放由例如子组 b 携带的材料 B, 可以将该材料或预先定义的材料组合直接投递到例如该组织中。

因而, 存在不同的可能性来激活超声敏感粒子以引起材料的释放。举例来说, 如果超声敏感粒子是具有壳体结构的微泡, 则该壳体结构可以被制成为使得微泡在窄频率范围内共振以及易于在急剧的压力阈值下破裂。

在一个实施例中，在活体内或在细胞培养中执行该方法，该方法还包括：

-接收包括指示至少一个空间投递区域的至少一个命令的程序，每个命令指示要以特定比率被释放的至少一种类型的材料，

-将超声敏感粒子的空间分布成像，该成像产生指示超声敏感粒子的空间分布的数据，并且响应于该空间数据，

-利用超声脉冲照射该至少一个投递区域中的超声敏感粒子，控制该超声脉冲的性质以使得在该至少一个投递区域中的材料的释放是根据该至少一个接收到的命令进行的，

-对于每个后续的命令重复步骤 b) - c)，直到已经完成接收到的命令。

通过将超声敏感粒子的空间分布进行成像，可以检测在预期的空间投递区域中的各个子组的存在。举例来说，如果在特定投递区域（例如细胞或组织），假定子组 c 携带的材料 C 要被投递到该特定投递区域，但是该成像显示有过多的属于子组 c 的超声敏感粒子剩下，则将使得该照射继续直到该成像显示子组 c 的指定量被释放。因而，提供迭代过程以确保材料的精确投递。由于各个子组内的超声敏感粒子可以被认为是“指令”集，例如相同组内的超声敏感粒子携带相同的指令集，因此此迭代可以被认为是逐步监视该“指令”的执行的方法。

在一个实施例中，该命令还包括有关要在给定投递区域被投递的材料的量或要在给定投递区域被投递的材料的混合或要被释放的材料的信息，以便修改剩余超声敏感粒子的声学性质。

因而，命令可以例如包括：组 c 内的超声敏感粒子的仅仅一半将在给定投递区域被投递。此外，所述命令可以包括随后在相同的投递区域中释放另一种类型的材料。

所述命令可以被解释为等效于编程语言中的“赋值”语句：例如 $A = b$ 。根据本发明，粒子可以是浮动的，并且粒子携带的材料还未被释放。当这样的简单命令被发出时，超声脉冲引起材料的释放。因此，材料可以被认为是被吸收到组织/环境中（类似于赋值语句 - 该组织“得到”新值）。

命令可以是‘有条件的’，意思是存在评价命令，即“if”条件，并且基于读出数据，只有当此为真时，才执行超声脉冲以激活例如 A

粒子，否则，该系统执行B命令，激活B粒子。

命令也可以是‘循环的’，意思是表示基于读出/成像，在条件保持真的同时，执行一个命令、或一组命令（诸如赋值或条件）或其它循环命令。

根据另一个方面，本发明涉及用于控制由超声敏感粒子携带的材料的释放的设备，包括：

-控制单元，适于释放控制信号，

-超声换能器，适于耦接到该控制单元，用于响应来自于该控制单元的控制信号利用超声脉冲来照射超声敏感粒子，所述超声脉冲具有选定的声学性质以便与超声敏感粒子相互作用，由此引起材料的释放，

其中超声敏感粒子包括超声敏感粒子的子组，每一个子组具有它们各自的声学性质，该超声换能器适于利用具有子组的声学性质的超声脉冲照射超声敏感粒子。

因而，提供一种允许以控制方式或以“编程”方式执行材料的释放的设备。

在一个实施例中，该设备还包括输入装置，用于接收指示至少一个空间投递区域和要在该至少一个空间投递区域被释放的材料的类型的指令。

因而，如果所述指令（其例如可以是简单命令、条件和循环命令）是手动指令，则该设备的操作员可以手动地输入该材料要被释放的期望位置和要在不同的空间位置被释放的材料的量或组合。如果通过软件代码指定该指令，则提供非常先进的方式来控制材料的释放，其中对空间位置以及在某些位置处的各种材料的量和/或混合提供完全控制。通过按照定义的语法指示意味着预先指定的方式，其中编程的构造可以被组合成合法的“程序”。

在一个实施例中，该设备还包括：

成像装置，耦接到该控制单元，用于对超声敏感粒子的空间分布进行成像，该成像产生表示超声敏感粒子的空间分布的数据，其中响应于空间数据，该控制单元指示超声换能器利用超声脉冲照射位于该至少一个空间投递区域附近的超声敏感粒子，控制该超声脉冲的性质以使得在该至少一个空间投递区域的材料的释放根据与接收到的指令一致的指令进行。

因而，具有相同的声学性质的超声敏感粒子可以被认为是抽象指令单元，其与特定声学性质的相同的超声脉冲同时地相互作用。

根据另一个方面，本发明涉及超声敏感粒子，其包括携带材料的超声敏感粒子的子组，相同子组内的超声敏感粒子具有它们各自的声学性质。

在一个实施例中，超声敏感粒子的直径小于100nm，例如小于50nm，例如小于25nm，例如小于10nm，例如小于5nm。

但是，对于某些应用，可能优选地使用具有更大直径的粒子。

在一个实施例中，相同组内的粒子携带相同类型的材料。

根据又一个方面，本发明涉及超声敏感粒子的用于将材料投递到细胞或组织中的用途。

本发明的各方面中的每一个都可以与其它方面中的任何一个组合。通过参考下面描述的实施例，本发明的这些及其它方面将显而易见并被阐明。

附图说明

下面将参考附图仅仅通过实例的方式来描述本发明的实施例，其中：

图1示出了根据本发明的用于控制超声敏感粒子携带的材料的释放的设备，

图2-4描绘了由用户接收到的命令包括将超声敏感粒子携带的材料投递到组织或细胞的情况，

图5(a)和(b)示出了在扫描电子显微照片中检测并且利用粒度分级器测量的单分散的微泡，

图6示出了作为超声压力幅度的函数的被破坏的微泡数，

图7示出了对于三个不同的子群，“破坏”且投递有效负载需要的力，和

图8示出了根据本发明的方法的一个实施例的流程图。

具体实施方式

图1示出了根据本发明的用于控制由超声敏感粒子116-118携带的材料的释放的设备101，包括控制单元102和耦接到控制单元102

的超声换能器 103。响应于来自于控制单元 102 的控制信号，超声换能器 103 利用具有选定的声学性质的超声脉冲 108 来照射超声敏感粒子 110-112，以便与超声敏感粒子相互作用，由此引起材料的释放。超声敏感粒子被分成超声敏感粒子的子组 (sub-group) 110-112，子组 110-112 中的每一个具有它们各自的声学性质。如这里所图示的，子组的数目是三个，其中相同的子组内的超声敏感粒子用字母“A”、“B”和“C”来标示。

根据本发明的材料可以是无机材料，例如基于硅的纳米机器 (nanomachine)，或者可以是选自药物材料、蛋白质、脱氧核糖核酸 (DNA)、核糖核酸 (RNA)、小干扰核糖核酸 (siRNA) 等等的有机材料或生物材料。微泡或粒子投递剂内的材料可以被认为是到细胞的“指令”，以执行例如制造蛋白质或抑制特定蛋白质或代谢途径的功能。因此，通过将多个“指令”合并到不同组的微泡上，其中每组具有它自己的激活条件，可以设计由复杂指令集组成的“程序”，可以使用具有空间和时间控制这两者的超声来“执行”该程序。

该设备可以被应用在细胞培养中、在活体外、在活体内或在例如用于医疗或非医疗治疗的细胞培养中。

响应于来自于控制单元 102 的控制信号，超声换能器 103 发出选定的特定声学性质的声波，以使得其与超声敏感粒子 (USP) 116-118 的特定组 110-112 相互作用。该相互作用引起此特定组内的超声敏感粒子变为激活的，从而引起此特定组内的超声敏感粒子 116-118 携带的材料的释放。举例来说，超声脉冲 108 的声学性质可以是脉冲 108 的频率，并且不同组的性质可以是不同的共振频率。因而，来自于控制单元 102 的控制信号可以是将超声换能器 103 的频率调谐到对应于特定组 (例如组 B) 的共振频率的频率。代替使用共振频率作为性质，性质也可以是超声脉冲的 (工作循环) 的持续时间或压力幅度。

因此，上述过程可以被认为是生物计算，其中超声声学性质和超声敏感粒子可以被认为是计算指令，其中软件和生化粒子 (BCP) 材料可以被认为是“数据”。因而，通过投递超声脉冲以激活并且因此释放 BCP 材料，使用超声敏感粒子是启用硬件。因此，生物计算由利用超声脉冲的投递激活不同的超声敏感粒子组成。

开始示例:

输入

指令: 被编码为与超声敏感粒子相互作用的具有多个声学性质的超声脉冲的组合效应: 频率 (F)、占空比 (D)、压力幅度 (P)、波形 (W)、位置 (L)、USP 粒子。“指令”是四元的: $I=(F, D, P, W, L, USP)$ 。

数据: 生物化学有效负载、BCP。对于给定生物粒子, 存在可以携带该负载或可以很接近于 BCP 的 USP 的范围。

输出

输出: 读取输出是使用成像设备执行的, 该成像设备是整个超声生物计算系统的一部分。该读取可以使用超声成像模式以及光学成像模式。一个可能性是具有荧光示踪的分子, 其被激活作为指示器构造的一部分。

此方法产生人工基因构造, 其将所关注的转录 (transcript) 的调节区域耦接到光可激发的生物发光 (荧光) 蛋白质的编码序列。它们“报告”或充当用于表达该转录的代理, 该转录的调节区域已被融合到对于荧光蛋白质编码的 DNA 序列。可以间接地推断出特定基因的转录裕度, 因为蛋白质产物的数量被理解为指示转录裕度。如果存在更多的转录, 则存在更多的蛋白质, 其导致更多的荧光。通过在利用适当波长的光激发之后测量荧光的强度, 我们具有可读的 (在成像意义上) 数据, 其反映本来的基因在细胞内的条件下如何运转。

编程结构

起始语句

这是编程指令集中的第一指令的执行。在很多情况下, 不需要特定的起始指令。

一个可能性是具有特定的初始化语句。其目标是通过执行验证系统是可行的 (F, D, P, W, L, USP) 来方便释放第一组 BCP 类型的粒子。

赋值语句

因此, 引起 BCP 的释放和激活的特定 (F, D, P, W, L, USP) 处的超声脉冲的单释放等价于 “A=value” 形式的基本 “赋值语句”。在这种情

况下，F 代表特定频率，D 代表占空比，P 代表幅度压力，W 代表特定波形，L 代表超声要被投递的位置，USP 代表超声敏感粒子-具体的分子种类。

条件语句

条件语句具有通用形式：

if (A)，则

执行 (B)

else

执行 (C)

end

这里，条件语句 A 可以是释放 BCP，其引起生物响应，其中报告分子被激活并且可用于读出。条件语句 A 可以由用于化验的指示器基因组成，以表达所关注的基因（例如 ErbB2）。想要获得 ErbB2 阳性病人的活体内诊断，来代替采取活体检查并且执行荧光原位杂化法并且单独地获得乳腺的超声成像诊断试验。

使用直接附着于所关注的基因以产生基因融合的构造：GFP+ErbB2。融合的基因将要处于相同的促进剂下并且被转录在一起。产物是单个多肽链。优选的是，两蛋白质被适当地转化并且形成适当地折叠成活性构造的蛋白质。还假定，即使两蛋白质是融合蛋白质的一部分，两蛋白质也将是活性的，并且以它们的基质相接。在我们的情况下，当建立 DNA 构造时，插入一段 DNA，其对于 GFP 和 ErbB2 之间的灵活多肽连接器区域编码。用这样的方式，指示器 (GFP) 和基因产物 (ErbB2) 将以最小的方式相互作用。

执行条件语句 A，然后在读取 GFP 指示器构造的结果时，将知道 ErbB2 是否是过多的。已知来自于 ErbB2 的生长促进信号被有组织地发送—促进细胞的侵入、存活和血管生成。如果是，则执行语句 B：释放对于 B-BCP 物种的有效负载。该有效负载可以是抵消 ErbB2 的过表达的药物：Trastuzumab，还已知为商标名称 Herceptin（著名的乳腺癌药物）。这是对 HER2/neu(erbB2) 受体发生作用的人化的单克隆抗体。否则，通过语句 C 的激活释放一般的药物。重要的是，要知道应该释放 herceptin 还是另一种药物，因为它是非常昂贵的药物，并且仅仅

大约 30%的病人对它有反应。

循环结构

While 循环: 语句形式:

While (D)

执行 (E)

end

这类语句可以被给定为多个超声脉冲,其执行(一个或多个)E 语句直到指令(语句 D)的读出结果评价为真。

一个例子是执行 E 中的指令类型,该指令对应于管理特定药物的投递直到出现诊断分子(即 D 评价为真)。

停止结构

重要的是,具有这样的指令:如果某个读出结果指示处理过程没有产生预期结果,则将停止任何类型的计算,并且中断程序的整体执行。可以结合以普遍存在的方式起作用的生物化学粒子利用特定的(F, D, P, W, L, USP)来执行此指令。

结束示例

在一个实施例中,设备 101 还包括输入装置 104 和成像装置 105。输入装置 104 可以包括用于从用户 113 接收关于例如期望的空间投递区域和要在该期望的空间投递区域 120 被释放的材料类型的命令的装置。这可以通过例如键盘命令或通过鼠标命令或通过语音识别系统等来完成。输入装置 104 也可以包括盘驱动器、硬盘等,其中存储有软件代码或从例如 CD 盘接收预编程的指令 114,用于指示控制单元 102 执行各个空间区域处的材料的释放。这些指令可以例如包括要被投递到给定空间位置的材料的量、要被在给定位置处给出的不同材料的混合等等。

这些命令码然后被实现为到控制单元 102 的控制命令。成像装置 105 用来检测超声敏感粒子的空间分布,其中该检测可以基于较低的机械指标(低压)超声的使用。这些空间数据将被用作控制单元 102 的输入数据,以便提供可信的控制,即知道超声敏感粒子 116-118 是否位于所述给定位置 120 处。因而,如果来自于用户的命令说组 B(超声

敏感粒子 B) 携带的材料 B 将在区域 X 被释放, 随后是组 A (超声敏感粒子 A) 携带的材料 A, 则成像装置 105 将最初使用唯一的信号 109 检测这两组的超声敏感粒子是否位于区域 X 120 处。如果回答为是, 则超声换能器 103 利用具有例如与组 B 的共振频率对应的 (或在窄频率间隔内) 频率的超声脉冲照射位于区域 X 120 附近的超声敏感粒子, 以及在例如所有的材料 A 已被释放之后, 控制单元 102 指示超声换能器 103 将它的频率调谐到与组 A 的共振频率对应的频率。显然, 这要求不同的子组内的超声敏感粒子已被构造为具有预先定义的性质, 以使得例如组 A 内的超声敏感粒子具有“性质 A” (例如, 优选较窄的给定频率范围内的共振频率), 组 B 内的超声敏感粒子具有“性质 B”等等。

在一个实施例中, 成像装置 105 连续地监视是否已经遵循命令。参考上述例子, 成像装置 105 将监视组 B 内的所有超声敏感粒子是否已被分解 (假定所述命令指定投递区域 X 处的所有粒子 B 将被分解)。直到来自于成像装置 (Im-M) 105 的数据表明组 B 内的所有超声敏感粒子都已被分解, 控制单元才指示超声换能器 103 将它的频率调谐到与组 A 的共振频率对应的频率。

图 2-4 描述上面提到的情形, 其中所述命令包括将材料投递到例如组织或细胞 120。图 2 示出了三个组位于组织/细胞 120 附近, 图 3 示出了组 B 携带的材料已被投递到该组织, 以及图 4 示出了组 A 携带的材料随后已被投递到该组织。

超声敏感粒子可以是单分散的微泡。使用这样的粒子的优点是它们可以被制作成具有非常窄的大小分布。(Shi WT, Böhmer M, de Winter S, Steenbakkens J, Emmer M, van Wamel A, de Jong N, Hall CS. Ultrasonic characterization of novel monodispersed contrast agents. Proceedings of 2006 IEEE Ultrasonics Symposium. 第 301-304 页 (Session 2D-5).

图 5a 和 b 示出了在扫描电子显微镜照片 (图 5a) 中检测的并且利用粒度分级器 (图 5b) 测量的单分散的微泡, 其中 x 轴指示粒子直径。示出了微泡的两种不同的制备, 使用 Shi WT 等人的参考文献中描述的方法制备的 plga 微泡, 以及已被冷冻干 (冻干) 且在溶液中复原的类似的微泡群。因此, 图 5 (a) 中的粒子直径或粒子大约为 12-13 μm 。

此单分散性导致微泡群在窄频率范围内共振。因而，通过产生具有不同大小的不同的组，可以定义所述具有不同性质的子组，即在此特定情况下具有不同的共振频率的子组。第二优点是对微泡的壳体厚度的精细控制。通过精细地控制大小分布并且含有规定量的壳体材料，可以控制壳体厚度并且构成非常紧密的容差（参见 Shi WT 等人的文献）。然后壳体的厚度控制其中整个微泡群急剧地从稳定转变为毁坏（即，材料的释放）的外部施加的压力的阈值。

图 6 示出了作为超声压力幅度的函数而被毁坏的微泡的数目（x 轴是脉冲的机械指标，y 轴是事件计数）。如这里所示，微泡示出了特定压力下的急剧转变。

图 7 示出了作为环绕壳体的厚度的函数的“破坏”且投递三个不同的微泡子群（一个用圆圈标示，一个用三角形标示，一个用正方形标示）的有效负载所需的力。注意，通过仔细选择壳体厚度，可以选择离散的超声压力场从而投递有效负载。因此，微泡的毁坏则可以用来将例如任何相关的药物或基因材料投递到特定的投递区域（例如组织）。因而，超声可以用于管理对微泡子组的随时间变化的压力场，以控制例如任何附着治疗的指定空间和时间投递。

图 8 示出了根据本发明的方法的一个实施例的流程图。

在此实施例中，步骤 (S1) 801-(S2) 803 可以被认为是制备超声敏感粒子的子组，其中步骤 (S1) 801 涉及提供所述超声敏感粒子的子组，其中相同子组内的粒子优选地共享共同的声学性质，步骤 (S2) 803 涉及将材料“附着”或“合并”到超声敏感粒子，优选地使得相同子组内的粒子携带相同类型的材料。在一个实施例中，超声敏感粒子是具有壳体结构的微泡，其中微泡的物理性质选自壳体厚度、壳体大小、壳体的直径、壳体的几何形状、粒子的数目密度及其组合。超声敏感粒子也可以选自纳米粒子、脂质体、热激蛋白质等等。超声敏感粒子携带的材料可以是生物材料，其选自药物材料、蛋白质、脱氧核糖核酸 (DNA)、核糖核酸 (RNA)、小干扰核糖核酸 (siRNA) 及其组合。其它材料可以包括人工构造，例如纳米粒子、纳米结构、或者自治的或制导的纳米机器。

在一个实施例中，相同子组内的超声敏感粒子的各自的声学激活性质是共同的共振频率或共振频率范围。因而，特定频率或有限频率

范围内的超声敏感粒子的声学激活性质对应于可以根据预先指定的“程序”给出的指令代码。存在已定义的包括这种编程范例的语法和语义的语法。在编程语言中，语法是指可以组合符号以产生形式良好的程序的方式。语法提供构成适当的指令的各种表达的结构描述。在此特定情况下，语法将指通过预先定义的超声敏感粒子的性质和超声脉冲的性质适当形成指令。语义描述执行程序时的计算机的行为。可以通过程序的输入和输出之间的关系来描述此行为，并且我们将进一步在该文本中提供一个例子。

在步骤(S3) 805中，如果在活体内使用该方法的话，则或者一起管理超声敏感粒子，或者在随后的管理中例如通过静脉内或动脉注射来管理。

在步骤(S4) 807中，从用户接收到命令，该命令指示至少一个空间投递区域和要在该至少一个空间投递区域被释放的材料类型。

在步骤(S5) 809中，将超声敏感粒子的空间分布成像。当成像数据指示超声敏感粒子位于空间投递区域附近时，根据接收到的命令辐射超声敏感粒子(S6) 811。

执行迭代813，其中使用成像来检查命令是否已被完成。成像设备可以从超声以及从光学读数中接收图像，如同在光声成像的情况下一样。例如，如果用户命令指定材料B将被投递到给定投递区域的目标组织，随后是材料A(参见图2-4)，则该成像将示出是否仍然存在一些包括剩下的材料B的超声敏感粒子。如果存在一些剩下的，则重复步骤(S6) 811，否则第一命令集已被完成(S7) 815，并且执行接收到的随后的命令集，例如将材料A投递到目标区域(也参见图4)。

阐述公开的实施例的某些特定细节是为了说明而不是限制的目的，以便提供对本发明的清晰且彻底的理解。但是，本领域技术人员应该理解，在不明显脱离本发明的范围的情况下，可以以不精确遵循这里阐述的细节的其它实施例来实践本发明。此外，在此上下文中，为了简明清楚，公知设备、电路和方法的详细描述已被省去以避免不必要的细节和可能的混淆。

权利要求中包括附图标记，但是，包括附图标记仅仅是为了清楚的目的，并且不应该将其理解为限制权利要求的范围。

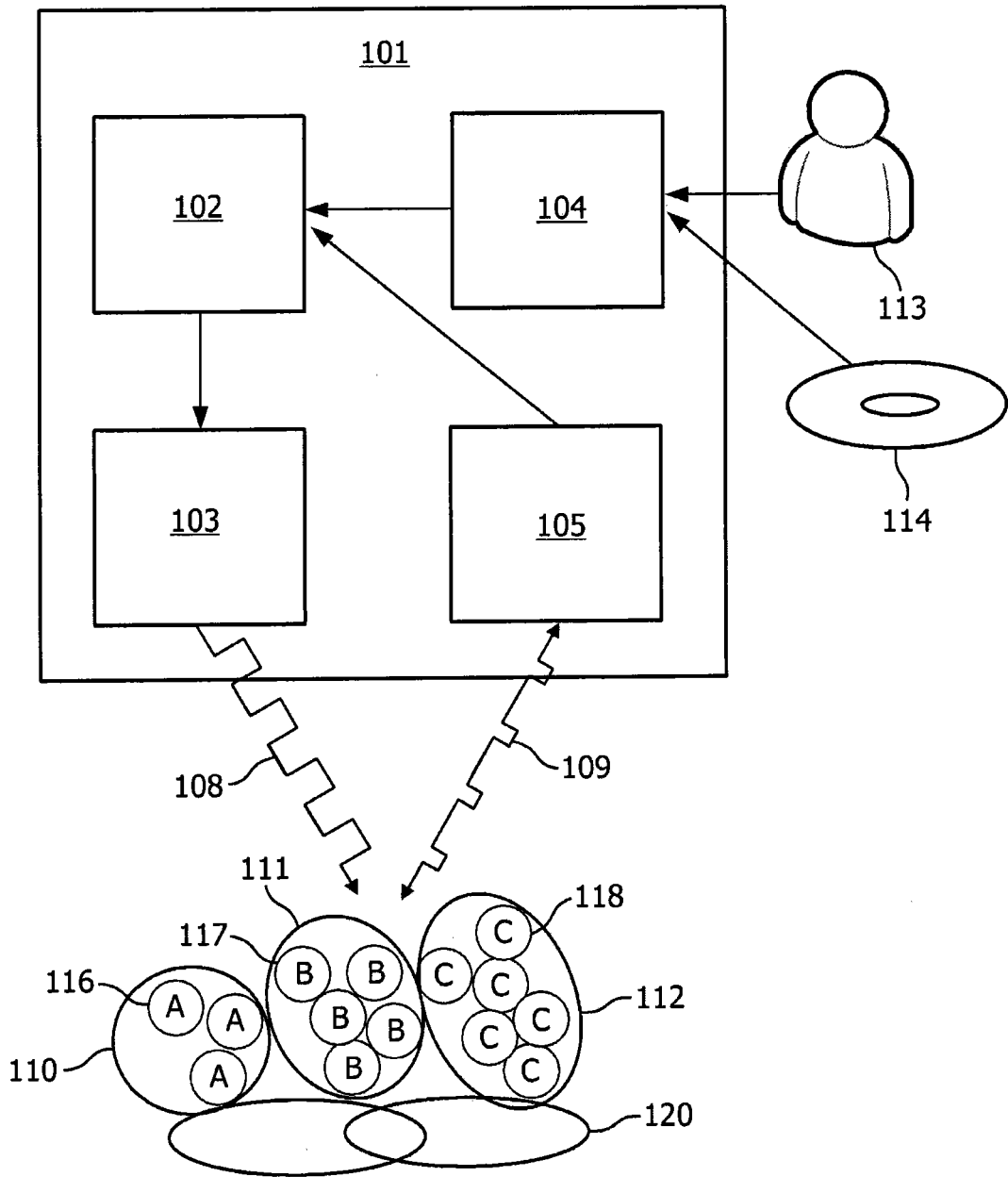


图 1

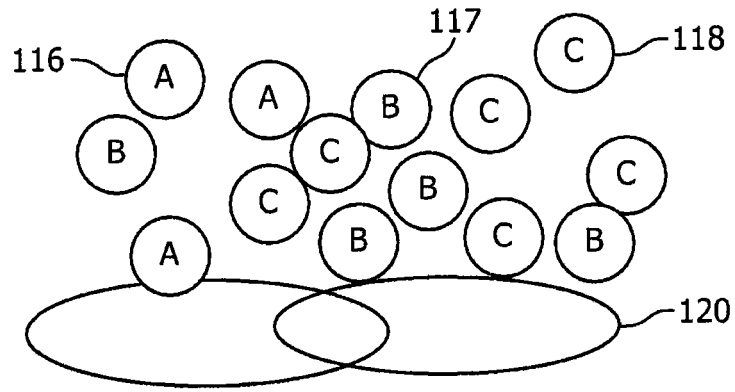


图 2

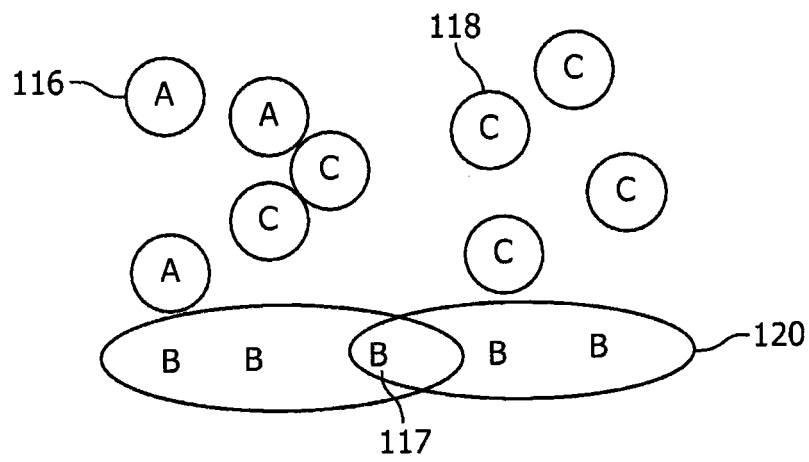


图 3

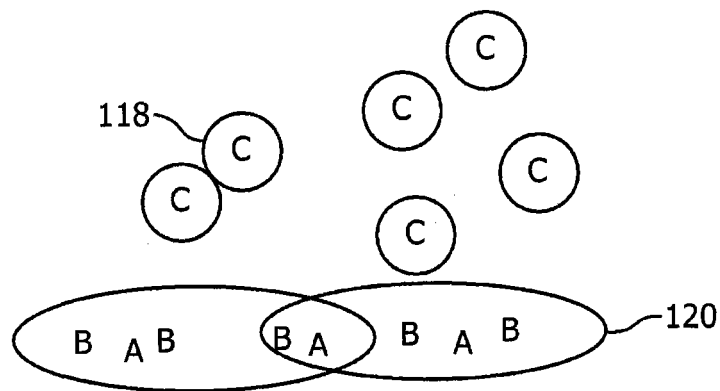


图 4

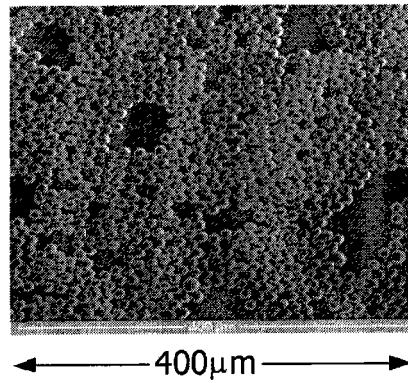


图 5a

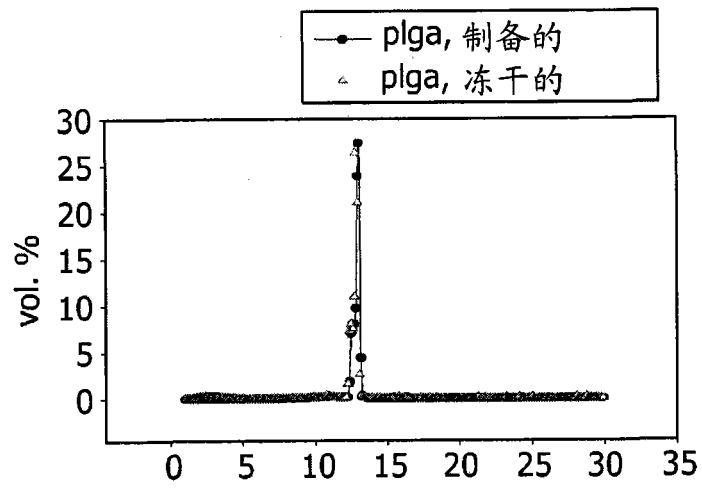


图 5b

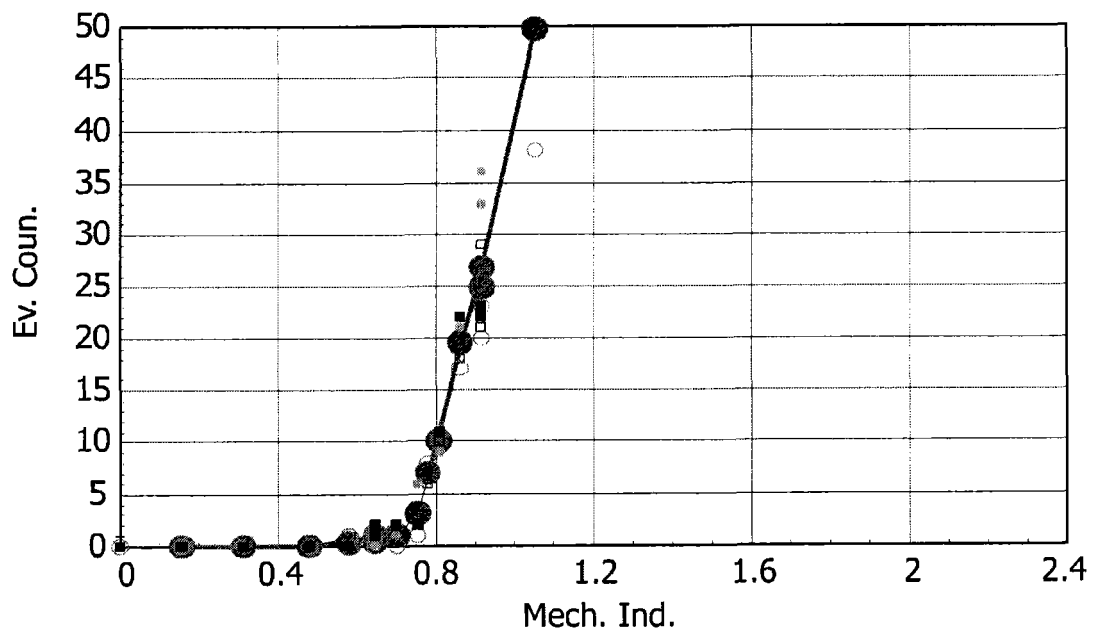


图 6

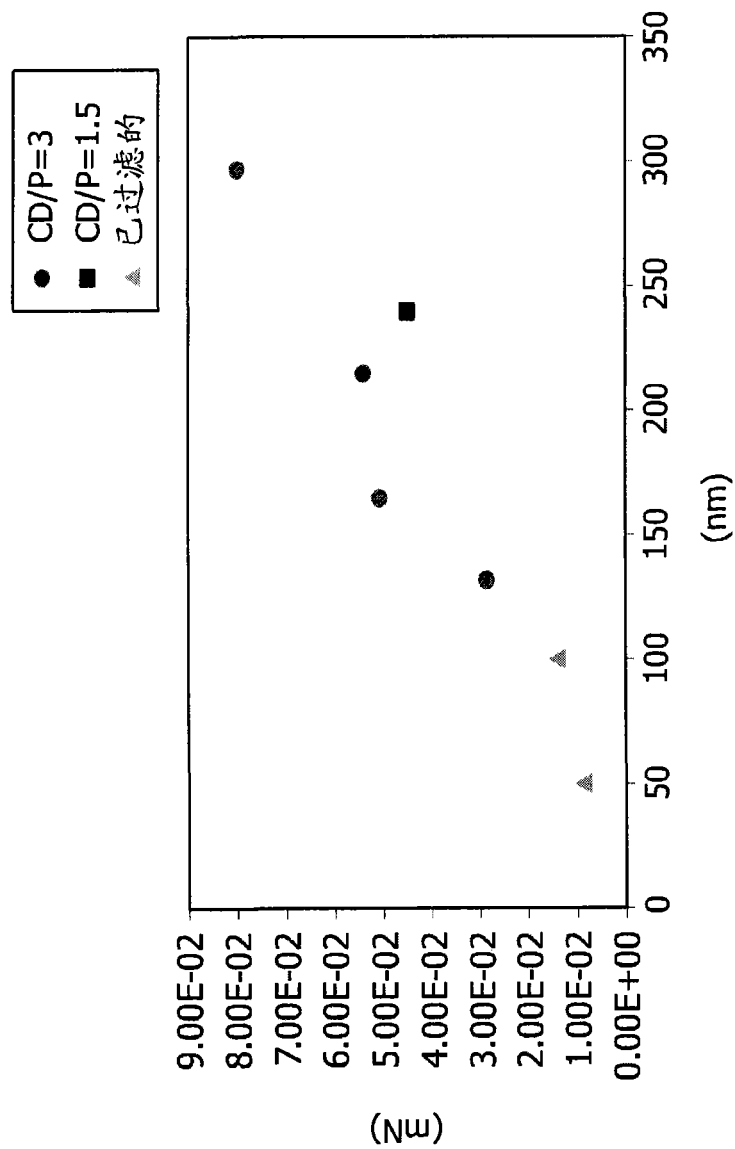


图 7

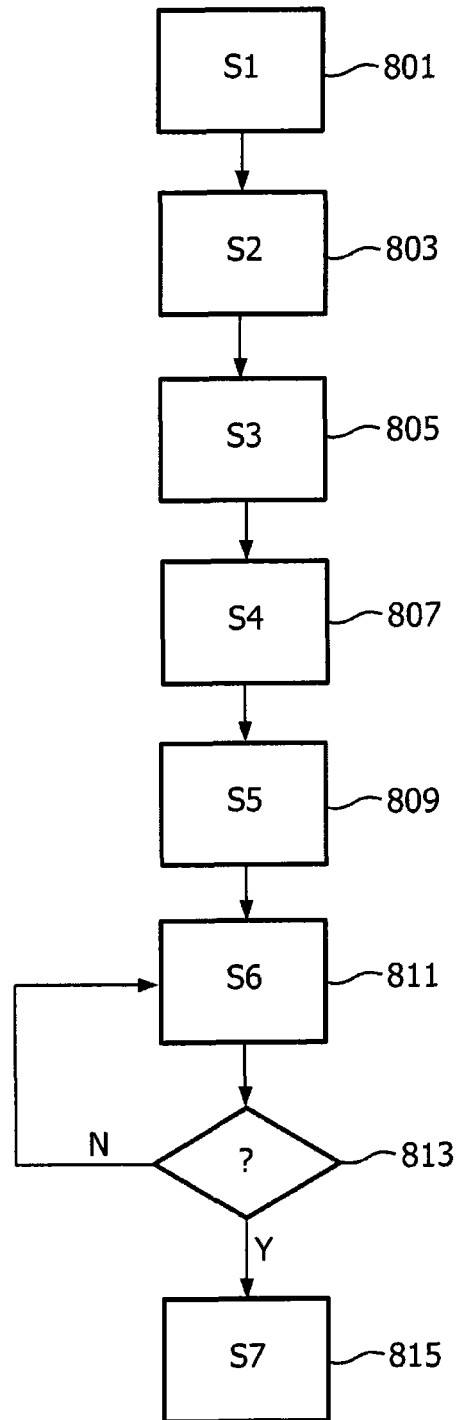


图 8

专利名称(译)	控制由超声敏感粒子携带的材料的释放的方法		
公开(公告)号	CN101631501A	公开(公告)日	2010-01-20
申请号	CN200880007749.1	申请日	2008-03-03
[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)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
[标]发明人	N·迪米特罗瓦 CS·霍尔 CT·陈		
发明人	N·迪米特罗瓦 C·S·霍尔 C·T·陈		
IPC分类号	A61B8/00 A61K9/00 A61K41/00 A61K47/48 A61K49/22 A61M37/00 G01S15/89		
CPC分类号	A61K47/48869 A61K9/0009 A61B8/481 A61K41/0028 A61M37/0092 A61K47/6925		
代理人(译)	龚海军		
优先权	60/893916 2007-03-09 US		
其他公开文献	CN101631501B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及控制由超声敏感粒子携带的材料的释放的方法和设备，所述释放是由利用超声脉冲照射超声敏感粒子引起的，所述超声脉冲具有选定的声学性质以便与所述超声敏感粒子相互作用，由此引起材料的释放。所述超声敏感粒子包括超声敏感粒子的子组，相同子组内的超声敏感粒子具有它们各自的声学性质，使得各个子组独立地与所述声波相互作用。

