



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103842020 B

(45)授权公告日 2016.12.28

(21)申请号 201280048781.0

C·S·霍尔 B·I·拉朱

(22)申请日 2012.09.25

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103842020 A

代理人 刘瑜 王英

(43)申请公布日 2014.06.04

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

61/543,469 2011.10.05 US

A61M 37/00(2006.01)

A61K 41/00(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

A61B 8/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.04.03

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/055087 2012.09.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/050903 EN 2013.04.11

(56)对比文件

WO 2006/129099 A1, 2006.12.07,

WO 2008/157422 A1, 2008.12.24,

US 6740039 B1, 2004.05.25,

US 2011/0144493 A1, 2011.06.16,

WO 2001/070330 A2, 2001.09.27,

(73)专利权人 皇家飞利浦有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

审查员 孙玉晗

(72)发明人 T·N·埃尔佩丁 R·塞普

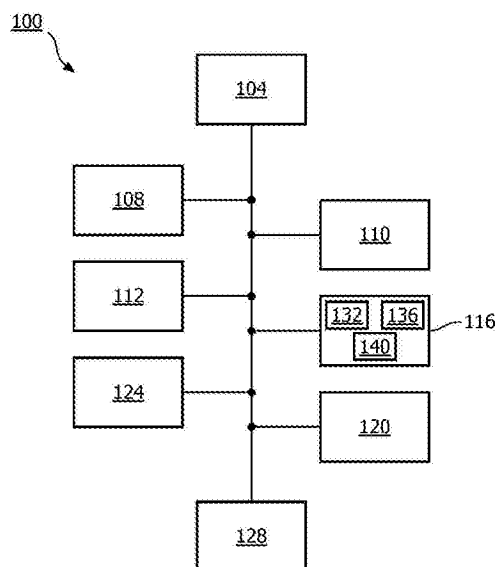
权利要求书2页 说明书7页 附图3页

(54)发明名称

用于超声介导的递送的化验

(57)摘要

在一些实施例中,超声介导的递送(USMD)、由其推导(S264)的实时定量反馈以及、系统基于所述反馈的继续进行均能自动地且在不需要用户介入的情况下继续进行。USMD可以在伴随化验(S276)或实时反馈的临床设置中或者借助基于反馈实时调节USMD的可穿戴设备发生。任选地,为、用户提供有关处置的进展或成功的指示(S281)。可以跨组织附着电极(128),在USMD程序当中,在所述组织中经由声孔作用产生暂态孔隙,并且采取响应于渗透率的电参数的实时体内测量。可以在从循环中将针对声孔作用而激活的颗粒清除之后施予治疗药剂(S202),从而当颗粒与药剂之间的不利的相互作用存在时,避免该相互作用。



1. 一种用于超声介导的递送的设备, 包括:

超声治疗模块(112), 其被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下执行超声介导的递送, 使得经由压力介导的作用而不是温度介导的作用来递送治疗药剂, 所述设备被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下基于从所述递送推导出的定量反馈而继续进行;

其中, 推导所述定量反馈包括采取对指示渗透率的电参数的跨所产生的暂态孔隙的体内测量。

2. 根据权利要求1所述的设备, 所述继续进行包括以下中的至少一项: a) 为用户提供有关处置的进展和成功中至少之一的指示(S281); 以及b) 决定是否继续或重复处置(S271)。

3. 根据权利要求1所述的设备, 还包括成像模块(116)和处理器(124), 所述处理器被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下实时进行推导, 所述推导依赖于由所述成像模块进行的实时成像。

4. 根据权利要求3所述的设备, 还被配置为发出能量束(S234), 所述能量束用于在所述递送的执行过程中通过所述作用来激活颗粒, 被依赖的所述成像包括对所述激活的结果的成像。

5. 根据权利要求4所述的设备, 所述继续进行包括以下中的至少一项: a) 为用户提供有关处置的进展和成功中至少之一的指示(S281); 以及b) 决定是否继续或重复处置(S271)。

6. 根据权利要求3所述的设备, 所述成像为超声以外的模态的成像。

7. 根据权利要求6所述的设备, 还被配置为发出所述模态以外的其他(136)能量束, 以通过激活所述模态(132)的造影剂而支持所述推导。

8. 根据权利要求7所述的设备, 所述能量束承载专门用于所述激活(S230)的射频脉冲序列。

9. 根据权利要求7所述的设备, 所述模态(140)是以下中的至少一种: 基于荧光透视的模态和基于光声学的模态。

10. 根据权利要求6所述的设备, 执行所述成像以检测在所述递送(S262)中释放的示踪剂物质的量, 所述反馈基于所检测的量。

11. 根据权利要求10所述的设备, 还包括用于施予所述药剂和所述物质的注射模块(120), 所述推导包括基于所检测到的量来确定声学参数以实时地使所述物质的释放最大化。

12. 一种用于超声介导的递送的设备, 包括:

超声治疗模块, 其被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下执行治疗药剂的超声介导的递送;

处理器, 其被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下实时地推导定量反馈; 以及

电极(128), 其能被附接以在暂态孔隙产生之后执行所述推导, 所述推导包括采取对指示渗透率的电参数的跨所述孔隙的体内测量。

13. 根据权利要求12所述的设备, 还包括控制模块, 其被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下, 在实时地响应于包括所述参数的所述反馈的继续进行中, 进行以下中的至少一项: 施加超声(S234)和注射泡。

14. 一种可穿戴设备, 包括:

超声介导的递送模块(315), 其用于向颗粒施加超声, 以递送作为有效载荷的治疗药

剂;以及

单元(320),其被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下既对体液采样,又对样本进行分析,

所述设备被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下基于从所述递送推导出的定量反馈而继续进行,其中,推导所述定量反馈包括采取对指示渗透率的电参数的跨所产生的暂态孔隙的体内测量。

15.一种被配置用于超声介导的递送的设备,其用于施加能量以产生暂态孔隙,通过所述暂态孔隙执行所述递送;并且用于在产生所述孔隙之后施予用于通过所述孔隙的所述递送(S252)的治疗药剂,所述设备被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下基于从所述递送推导出的定量反馈而继续进行,其中,推导所述定量反馈包括采取对指示渗透率的电参数的跨所产生的暂态孔隙的体内测量。

16.根据权利要求15所述的设备,还被配置为检测所述施加所指向的部位没有(S250)注射的泡,并且被配置为推迟所述施予直到所述检测检测到所述部位已经清洁为止。

用于超声介导的递送的化验

技术领域

[0001] 本发明涉及超声介导的递送,更具体而言,涉及定量反馈以及基于所述反馈的继续进行。

背景技术

[0002] 药物、基因材料以及其他治疗药剂的超声介导的递送(USMD)是很有前景的超声治疗应用。在这些方案中,颗粒(纳米颗粒、脂质体、微囊、微泡等)将治疗药剂包含到其表面上、其外包层内、颗粒芯内、或者颗粒的附近。空间定位的处置是通过利用特定靶向配体的部位靶向的递送以及通过将一定体积的组织暴露于激活超声能而实现的。靶向配体能够与特定的病理学抗原表位结合,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而结合到颗粒表面上。之后,引入超声以增强药物的释放。

[0003] 超声介导的递送的机制取决于颗粒的类型和超声暴露,但是一般能够表征为机械(压力、辐射力、声空化)效应或热效应。能够将机械效应称为“压力介导的效应”,可以将热效应称为“温度介导的效应”。就后者而言,题为“Drug Carrier Providing MRI Contrast Enhancement”的共同转让给Langereis等人的国际专利公开W02010/029469涉及USMD递送,通过脂质体溶解,使得其内的MRI造影剂激活,还涉及在MRI成像引导下的局部药物递送的控制。

[0004] 题为“Wearable, Programmable Automated Blood Testing System”的授予Goldberger等人的美国专利公开No. 2008/0200838(下文称为“838申请”)公开了一种既对血液采样又对样本自动测试的设备。在题为“Ultrasonic Apparatus and Method for Treating Obesity or Fat-Deposits or for Delivering Cosmetic or Other Bodily Therapy”的授予Tosaya等人的美国专利公开No. 2011/0066083(下文中的“083申请”)中以及在题为“Wearable Therapeutic Ultrasound Article”的授予Taggart等人的美国专利公开No. 2010/0130891(下文中的“891申请”)中公开了递送超声治疗的可穿戴设备。题为“Wearable, Portable Sonic Applicator For Inducing the Release Of Bioactive Compounds From Internal Organs”的授予Redding的发明名称美国专利公开No. 2004/0236375(下文的“375公开”)公开了直接向胰腺施加超声,以引起胰岛素的释放。题为“Localized Insulin Delivery for Bone Healing”的授予Lin等人的美国专利No. 7763582(下文的“582专利”)涉及可手术植入的用于递送胰岛素的药物递送设备,并且涉及采用脂质体递送胰岛素。通过引用将上述文献的全部公开内容并入本文。上文提到的文献中没有任何文献公开通过激活颗粒而递送作为有效载荷的治疗药剂。

发明内容

[0005] 增强药物、基因物质或其他治疗药剂的递送的超声技术的当前发展因缺乏监测处置的方法而受阻。对于机械(压力、辐射力、声空化)USMD处置而言,当前不存在任何这样的定量处置反馈,因而难以进行处置监测、最终剂量评估以及最后的处置成功评价。总而言之

之,希望对机械和热效应的USMD监测得到进一步发展,从而有助于引导研究工作,并促进临床转化。

[0006] 下文公开了几种能够为采取了血液化验、示踪蛋白质表达和/或靶向成像技术形式的超声介导的递送处置提供定量处置反馈的设备和方法。这些方法通知临床医师实际上是否将预期的超声及治疗药剂的剂量递送到了目标组织,所述通知发生在超声介导的递送处置之前、期间和/或之后。如果没有,那么能够进行处置计划和执行的调整,从而在处置完成和患者出院之前获得预期的剂量水平。此外,在适当的情况下对所述反馈进行实时推导和分析,从而获得关于继续或重复处置的自动化决策。

[0007] 在本发明的一方面中,一种设备包括超声治疗模块,所述超声治疗模块被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下执行超声介导的递送,从而经由压力介导的作用而不是温度介导的作用递送治疗药剂。所述设备被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下基于从所述递送推导出的定量反馈继续进行。

[0008] 在一个子方面中,所述继续进行包括以下中的至少一项:a)为用户提供有关处置的进展和成功中至少之一的指示;以及b)决定是否继续或重复处置。

[0009] 在另一个子方面中,所述设备还包括成像模块和处理器,所述处理器被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下实时地进行推导。所述推导依赖于所述成像模块进行的实时成像。

[0010] 在另一个子方面中,发出能量束,从而通过上文提到的作用在递送的执行中破坏颗粒。所述成像包括对所述破坏的结果的成像。

[0011] 在另一个子方面中,所述成像为超声以外的模态。

[0012] 在另一个子方面中,发出所述模态以外的其他模态的能量束,从而通过激活所述模态的造影剂而支持所述推导。

[0013] 在另一个子方面中,所述束承载专门用于所述激活的射频脉冲序列。

[0014] 在一个备选子方面中,所述模态是基于荧光透视的或者是基于光声学的。

[0015] 在一个不同的方面中,执行所述成像,以检测递送中释放的示踪剂物质的量。所述反馈基于所检测的量。

[0016] 在一个子方面中,施予所述药剂和示踪剂物质,并且所述推导包括基于所检测的量确定实时地使所述示踪剂物质的释放最大化的声学参数。

[0017] 在一个相关子方面中,可附着电极,以在暂态孔隙的产生之后推导超声介导的递送的实时定量反馈,所述递送和推导都是自动地且在不需要用户介入的情况下执行的。所述推导包括采取对指示渗透率的电参数的跨膜体内测量。

[0018] 在上文的另一子方面中,在继续进行中,自动地且在不需要用户介入的情况下实时地响应于包含所述电参数的反馈,施加超声和/或注射泡。

[0019] 根据一个版本,基于定量反馈重复或继续超声介导的递送,所述递送基于压力介导的作用而非温度介导的作用。

[0020] 所述反馈可以从分别在所述递送输送治疗药剂之前和之后执行的体外诊断测试得以推导。

[0021] 所述测试中的至少一项可以是:a)基于血液的化验,b)基于尿液的化验,和/或c)测量分子表达,这是利用血液或尿液以外的身体物质的测试。

[0022] 在另一个版本中,一种可穿戴设备包括超声介导的递送模块,所述超声介导的递送模块用于向颗粒施加超声,以递送作为有效载荷的治疗药剂。其还包括被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下既对体液抽样,又对样本进行分析的单元。

[0023] 在一个子版本中,所述设备被配置为自动地且在不需要用户介入的情况下响应于所述分析的结果调节所述递送。

[0024] 在一个不同的方面当中,要为其推导定量反馈的超声介导的递送方法包括,以任意顺序:a)可以产生暂态孔隙,所述递送将通过所述暂态孔隙递送治疗药剂;并且b)可以附着电极,从而在所述产生之后以及在执行推导中采取对响应于渗透率的电参数的体内测量。

[0025] 备选地或额外地,对于被配置为进行超声介导的递送的设备而言,可以施加能量以产生暂态孔隙,通过所述孔隙执行所述递送。在产生所述孔隙之后,可以针对通过所述孔隙的所述递送施予药剂。

[0026] 任选地,可以推迟施予,直到所述施加指向的部位没有所注射的泡。

[0027] 下文将借助下述并非按比例绘制的附图进一步阐述新颖闭环的USMD设备的细节。

附图说明

[0028] 图1是自动的、基于定量反馈的USMD系统的示意图;

[0029] 图2A、2B、2C是基于定量反馈的USMD程序的流程图;并且

[0030] 图3是一种可穿戴的自调节USMD设备的示意图。

具体实施方式

[0031] 在图1中以一种可能的配置示出的自动的、基于定量反馈的USMD系统100包括控制模块104、用户输入模块108、显示模块110、超声治疗模块112、成像模块116、注射模块120、处理器124和电极128。成像模块116包括以下中之一者或更多者:超声成像单元132、磁共振成像(MRI)单元136以及用于基于荧光透视的和/或基于光声学的成像的光学单元140。

[0032] 可以将下文要求保护的设备实施为系统100、控制模块104或者一个或多个集成电路,所述集成电路含有用于基于定量反馈的USMD的算法。所述算法能够驻留在任何种类的只读存储器(ROM)或随机存取存储器(RAM)中,并且可以通过线路输入,或无线地经由天线并从远程发射天线由控制器104接收。在任一种情况下,都通过适当地改变电流而生成所要发射的信号。

[0033] 图2A和2B通过说明性的非限制性例子提供了基于定量反馈的USMD程序200。首先,关于大小分布和成分来配置颗粒,所述颗粒例如为微泡;纳米胶囊或其他纳米颗粒;脂质体;和微囊。所考虑的一个因素是要在USMD下递送(步骤S202)的具体有效载荷治疗物质,例如,药物或基因材料。所述颗粒可以被配置为使药物(步骤S204)、基因(步骤S206)、配体(例如小的肽、抗体、拟肽物、核酸适配体)或其他靶向分子中的任何一种或多种结合到颗粒表面上、外包层内,或者与颗粒的芯(步骤S208)以及适当成像模态的造影剂(步骤S210)结合。

[0034] 任选地,首先可以采取患者或动物受试者的基线化验,以用于与后续的化验进行比较,以评估USMD的结果。

[0035] 如果要在周期性的、进行中的基础上(例如,每两个小时或者每天)通过可穿戴设

备进行化验(步骤S212),那么要针对所述可穿戴设备进行准备。

[0036] 可以借助例如类似于'375、'803和'891申请中示出的那些的支持物件将所述可穿戴设备穿戴到腰上。作为'891申请的换能器的替代,能够将成像换能器共焦布置到治疗换能器内。所述设备还能够包括'838申请的刺血针及血液或等离子体分析物测量元件对。如'838申请,所述设备可以从葡萄糖测试条或传感器推导反馈。处于所述物件之内或者附着到所述物件上的设备将包括用于注射在步骤S202-S210中配置的颗粒的注射系统。因而,可以在图像引导下对诸如脂质体或微泡的携带胰岛素的颗粒进行超声激活。处于压力或温度介导的模式下的激活释放所述颗粒的治疗有效载荷,由此促进非糖尿病患者体内的骨骼愈合,如'582专利。但是,这里应用超声,由此自动地且在不需要用户介入的情况下递送治疗药剂并进行实时的设备监测。监测是借助随之发生的身体组织对葡萄糖的吸收以及所导致的血液或等离子体葡萄糖水平的下降而进行的。因而,例如,如果所述水平低于预先设置的阈值,那么将增加胰岛素注射。相反,如果所述水平大于等于所述阈值,那么减少注射。该过程能够是缓慢的,而且能够以可能的每两个小时进行体液测试而持续跨过数天。靶向的局部递送以及其监测是持续的而且是自动的。备选地或额外地,所述设备能够借助用户接口(例如,'375申请中的用户接口)以可听或可视的方式通知用户例如需要对进行治疗进行调整。在该点上,患者可以被采取行动,出于安全考虑被限制,或者能够获得医疗救助。还有用于实现与超声设备的线缆连接的附接端口,使得临床医师可以在最初设定换能器的取向的过程中利用成像,设备可以使用所述成像进行自调节。作为所述端口的替代,所述连接是无线的。根据成像的自调节能够包括抑制超声的施加,直到看得到预定水平的回声性,该回声性表示装载了治疗药剂的微泡。其还可以包括使微泡注射放缓或加速,以达到目标剂量率。

[0037] 在可穿戴设备的准备中,将具有预配置的颗粒的容器附接到衣物中的注射系统上,所述颗粒带有治疗药剂或者在治疗药剂附近。借助成像识别出感兴趣区域(ROI)。使刺血针以及注射系统的静脉注射(IV)延伸与患者或受试者的身体接合。如'838申请所述的刺血针能够包含在单个筒或盒内。在成像引导下对治疗 and 成像换能器进行设置,从而使其指向ROI。治疗换能器的范例可以是非聚焦换能器。

[0038] 如果不使用可穿戴设备,但是要执行不属于自动的基于反馈的控制环的一部分的化验(步骤216),那么处理如图2C所示继续进行。否则,在自动的基于反馈的控制环的准备中,执行处置前成像,以识别出感兴趣体积或者“感兴趣区域”(ROI)(步骤S220)。如果USMD将涉及声孔作用,并且要对声孔作用进行监测(步骤S222),那么可以询问是否要在此时附接电极128(步骤S224)。如果现在要附接电极128(步骤S224),那么将一对电极或者若干电极的配置附接到患者/受试者的ROI处(步骤S226)。

[0039] 在处置的进一步准备(步骤S228)中,将颗粒加载到注射模块120中。可以将一包预配置的颗粒放到模块120中。将注射模块120经由诸如静脉注射(IV)线的导管或者经由针连接至患者/受试者。开始颗粒注射或灌输。之后,可以由控制模块104或者由临床医师控制施予。在注射或灌输开始之后,程序100等待预定长度的时间,以获得最佳的超声激活。或者,控制模块104使用来自成像模块116的图像引导监测颗粒灌输。

[0040] 可以应用特定的射频(RF)脉冲序列激活成像造影剂。能够通过这样的序列选择性地激活例如基于MRI的CEST(化学交换饱和转移)以及顺磁CEST药剂(否则其成像对比度是

被抑制的或者是不可检测)。所述药剂能够用于USMD之后的pH、温度或代谢物浓度的测量中。

[0041] 如果应用特定的RF脉冲序列(步骤S230),那么在超声治疗模块112中做出对应的设置(步骤S232)。

[0042] 在任一情况下,之后发出超声束作为USMD程序的部分(步骤S234)。

[0043] 作为所述发出的结果,处置部位的颗粒被活化(步骤S236)。任何带有治疗药剂或者以其他方式在治疗药剂附近的激活的颗粒由此释放其有效载荷(如果有的话)(步骤S238),以由身体组织局部吸收。

[0044] 此外,所应用的能量束(这里为超声)的强度可以连同颗粒参数一起设法引起声孔作用(步骤240),声孔作用在细胞膜中创建暂态孔,即,孔隙,所述药剂可以通过所述孔隙进入细胞。如果尚未附接电极128(步骤S242),那么现在附着所述电极(步骤S244)。

[0045] 如果所要递送的药剂与受到了超声处理(步骤S246)的颗粒由于彼此之间的敏感性的原因不相容,那么以后注射/灌输所述药剂。具体而言,能够返回到步骤S2020中对颗粒进行配置,从而使其在声孔作用期间破裂,接下来在一两分钟内通过血液循环而清除。即使在破裂的颗粒被清除之后,所述孔隙也能持续一定的时间。在这一时间之后,能够施予所述药剂,以由处置部位的细胞内吸收。为了对所施予的治疗药剂的释放进行局部化,所述药剂可以由颗粒承载,以用于处置部位的热激活递送。释放机制可以任选是机械的(即,超声压力介导的)。相应地,如果所述药剂和所述颗粒不相容(步骤S246),那么停止微泡的灌输(步骤S248)。一旦处置部位没有颗粒碎片(步骤S250),那么所述药剂被灌输以供吸收,并且任选地可以被设计为由局部递送激活辅助,如上文所述(步骤S252)。

[0046] 不管是否已经诱发了声孔作用,现在都根据图2B推导反馈。

[0047] 备选地或额外地,通过处理器124进行的推导可以利用对在步骤S234中发出超声束的结果的实时成像或其他实时监测,这在上面的步骤S236-S240中刚刚进行了讨论。

[0048] 所述实时成像能够包括由超声成像单元132进行超声成像(步骤S256)。

[0049] 其还能够包括由光学单元140进行的光学成像(步骤S258),例如,基于荧光透视的成像或者光声学成像。例如,某些近红外荧光(NIRF)颗粒能够充当造影剂,但是其成像对比度是被抑制的或者是不可检测的,直到例如通过酶促反应而发生特定激励。具体而言,NIRF颗粒由特定的蛋白酶割裂,并释放可光学检测的荧光染料。造影剂激活所需的酶或蛋白酶能够经由超声触发的颗粒而释放,或者经由超声介导的基因转染而产生。备选地或额外地,光声学成像将能够达到比荧光透视更大的深度和更好的空间分辨率。微泡或纳米颗粒能够装载光染料,能够对所述光染料进行光声学检测(基于吸收而不是基于荧光透视),以对药物递送进行量化。

[0050] 实时成像还可以包括由MRI单元136进行的MRI(步骤S260),如上文联系步骤S230指出的。作为另一个范例,所注射的颗粒可以含有蛋白质、分子、成像特异性的造影剂或者其他超声激活后释放的示踪剂物质。例如,能够在步骤202中配置热敏脂质体,以响应于超声诱发的加热而释放基于Gd的MRI造影剂,其中,所述药剂在结合状态下不能通过基于MRI的对比度成像检测到。所释放的药剂的量指示所递送的治疗剂量,并且可用于确定使释放最大化的最佳声学参数。通过各自模态的实时成像检测所释放的物质的量(步骤S262),而且如上文提到的,针对基于MRI的CEST以及顺磁CEST药剂,可以采集关于pH和温度的进一步

观测(步骤S264)。在本发明的计划范围内,可以备选地或额外地采用其他成像模态,例如,正电子发射断层摄影(PET)、单光子发射计算机断层摄影(SPECT)或计算机断层摄影(CT)。对于成像造影剂,所述颗粒可以结合各种成像模态的造影剂。这些颗粒包括针对超声的微泡、针对MRI的Gd或FeO颗粒、针对核医学的放射性同位素示踪颗粒等。因而,可获得颗粒已抵达目标处置区域的即时反馈。不基于图像的监测包括对电参数的监测(步骤S266)。例如,步骤S240中的作为声孔作用的结果的细胞膜孔隙的形成诱发膜电阻和导电性的变化。能够使用可在例如步骤224或244中附接的电极128实时监测这一变化。能够基于检测到的电参数估计细胞内递送的物质的量(步骤S268)。可以由诸如脂质体的颗粒的后续灌输而补充打开孔隙的声孔作用,以经由基于热的USMD而通过仍然开放的孔隙实现对治疗有效载荷的靶向递送。也能够对电阻抗进行监测,从而得到超声调介导的基因转染之后钙摄入的变化。

[0051] 对于监测模式中任意而言,处理基于所推导的反馈继续进行(步骤S280)。所述反馈任选部分地来自显示模件110上的有关处置的进展(步骤S282)或成功(步骤S284)的用户指示(S281)。进展的指示可以产生有关所递送的药物剂量的当前估计的屏幕消息。成功的指示可以是表示已经递送了目标剂量的屏幕消息。作为所述屏幕反馈的替代,或者除了所述屏幕反馈之外,停止递送激活(步骤S270),但是这里是通过控制模块104自动完成所述停止的。之后,处理在控制模块104的控制和决策下且在不需要用户介入的情况下继续进行。具体而言,如果处置继续或重复(步骤S271),那么处理返回步骤S234。如果不继续或重复处置(步骤S271),那么处置完成(S272)。

[0052] 能够自动地且在不需要用户介入的情况下进行的处理路径的范例是S234、S236、S238、S256、S262、S280、S270、S271、S234。很多备选路径同样能够自动地且在不需要用户介入的情况下继续进行。

[0053] 在图2C中,一旦完成了基线化验,那么执行超声介导的递送(步骤S274),并做处置后化验(步骤S276)。

[0054] 所述基线化验以及其互补的处置后化验可以基于血液(步骤S278)、尿液(步骤S286),或者可以测量另一身体物质的分子表达(步骤S288)。测量其分子表达的分子能够是酶或其他蛋白质。由超声介导的药物/基因递送直接调节一种或多种选定蛋白质的表达。偏离基线值的变化能够指示处置成功,或者指示是否需要额外处置。范例是作为前列腺癌的指标的血液中前列腺特异性抗原(PSA)的水平(基线测量),由于处置本身的原因导致的所述水平在热前列腺癌处置之后1-2天的快速增长以及所述水平降至基线以下提供了处置效果的定量度量。

[0055] 化验的另一范例是涉及超声介导的基因递送的化验,其包括质粒DNA转染或RNA干扰(RNAi、siRNS、miRNA)。在利用超声进行基因递送之后,所述基因将对特定蛋白质的表达进行上调或下调。通过比较处置前和处置后蛋白质表达提供定量处置效果反馈。有可能在几天之后执行处置后化验。作为一个额外的范例,对钙摄入的变化的化验能够指示超声介导的基因转染的效果。

[0056] 作为另一例子,所述颗粒能够包括治疗药剂和特定分子,例如,酶或其他蛋白质,以阻止细胞膜蛋白质或整联蛋白的表达。能够通过测量整联蛋白表达的变化而推断所递送的药剂的量。

[0057] 将处置后化验与基线化验进行比较(步骤S290)。

[0058] 如果基于所述比较的结果决定要继续或重复治疗(步骤S292),那么处理返回至步骤S274。

[0059] 如果另一方面不继续或重复处置(步骤S292),那么停止药剂的流入(步骤S294),并终止处置(步骤S296)。

[0060] 图3通过举例示出了一种可穿戴的闭环USMD设备或系统300的示意图。其包括附着到皮带310或其他衣物上的USMD模块315和分析及采样单元320。USMD模块315包括成像换能器330、治疗换能器340和注射系统350。分析及采样单元320包括采样子单元360和用于分析样本的分析单元370。USMD模块315响应于所述分析的结果390调节380USMD。

[0061] 在一些实施例中,超声介导的递送(USMD)、由其推导的实时定量反馈以及系统基于所述反馈的继续进行均能自动地且在不需要用户介入的情况下继续进行。USMD可以在伴随化验或实时反馈的临床设置中或者借助基于反馈实时调节USMD的可穿戴设备而发生。任选地,为用户提供有关处置的进展或成功的指示。可以跨组织附着电极,在USMD程序当中,在所述组织中经由声孔作用产生暂态孔隙,并且采取响应于渗透率的电参数的实时体内测量。可以在从循环中将针对声孔作用而激活的颗粒清除之后施予治疗药剂,从而当颗粒与药剂之间的不利的相互作用存在时,避免该相互作用。

[0062] 超声介导的药物和基因递送的应用包括肿瘤学和化学治疗、血栓溶解、心血管疾病处置以及跨血液-脑屏障的递送。一般而言,针对超声介导的递送采用的一些处置反馈机制能够适用于其他超声治疗,包括高强度聚焦超声(HIFU)消融或药物开发。

[0063] 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。

[0064] 例如,尽管描述了施予一种治疗药剂以及相关的递送颗粒,但是可以将所述注射模块编程为自动地且在不需要用户介入的情况下施予超过一种的药剂和相应颗粒。

[0065] 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。

[0066] 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。

[0067] 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。

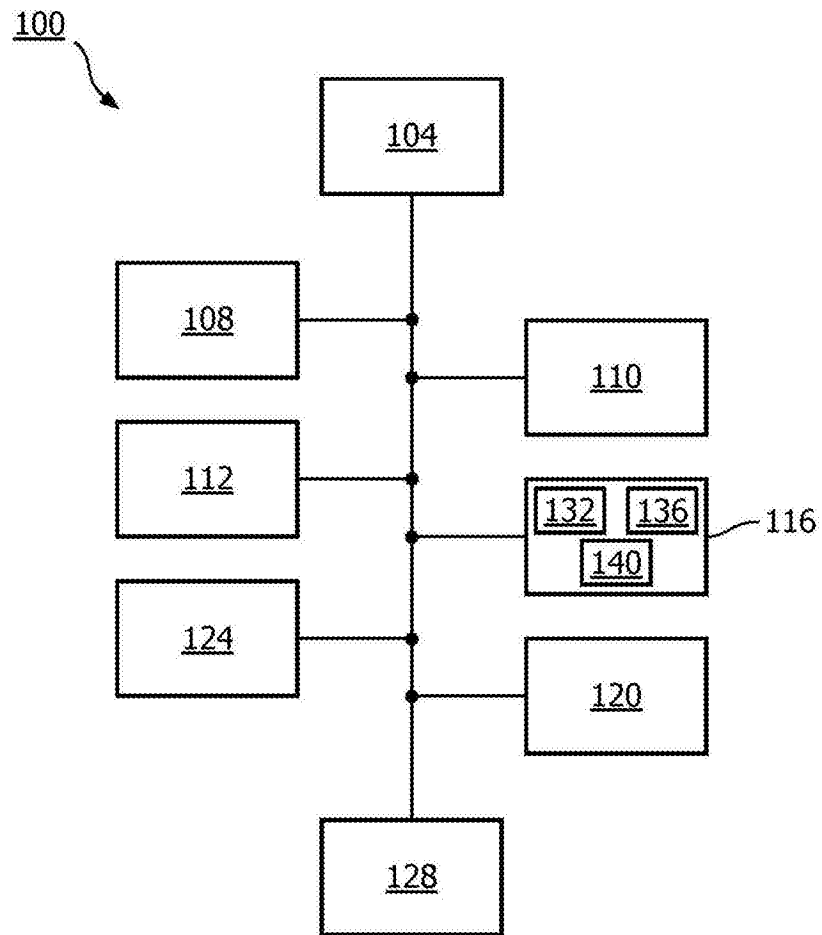


图1

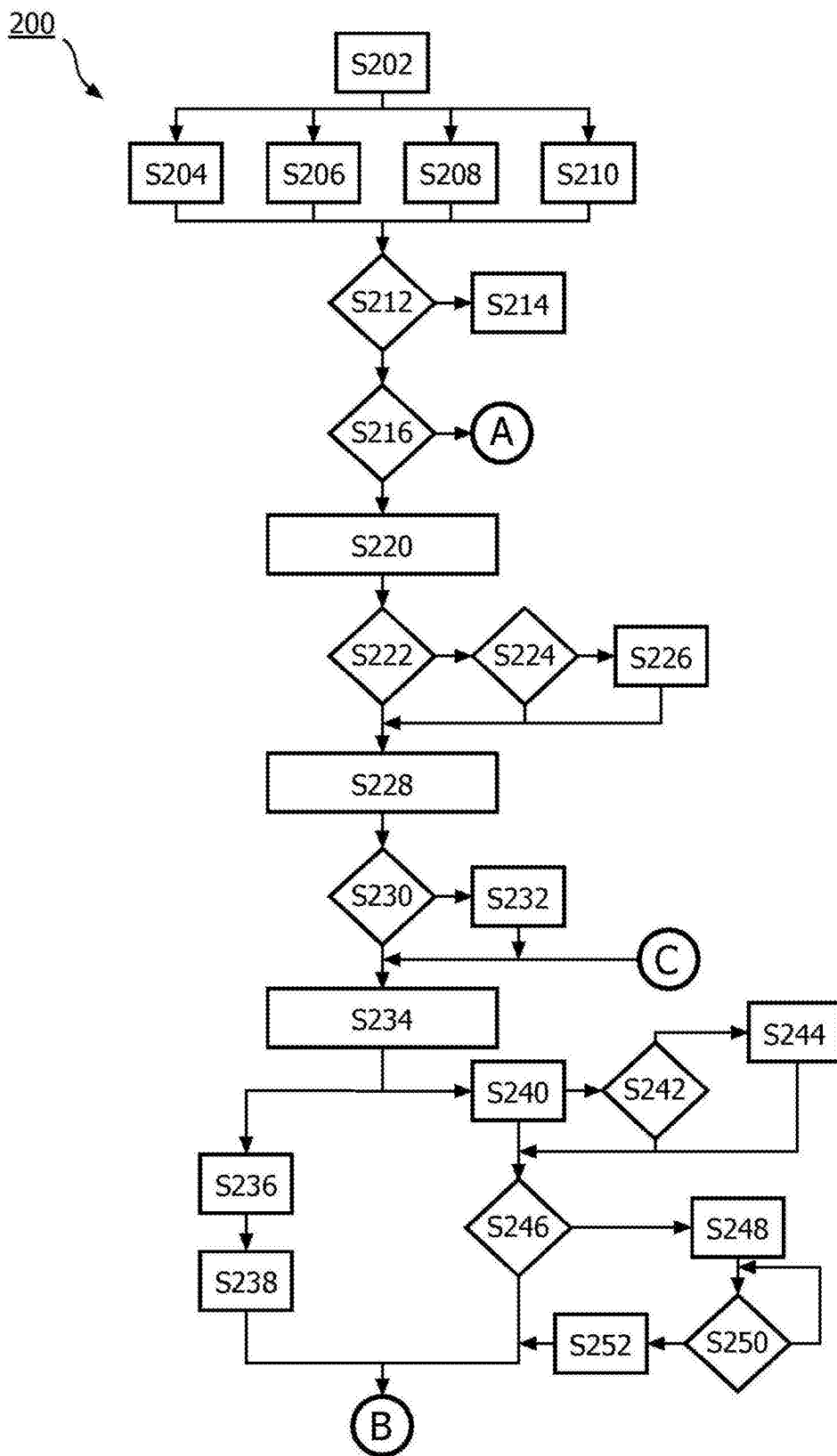


图2A

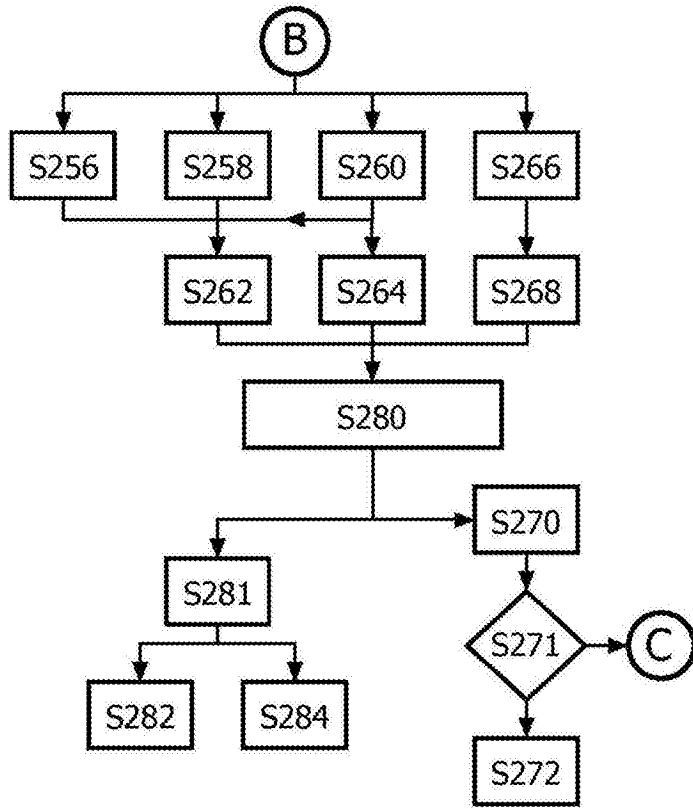


图2B

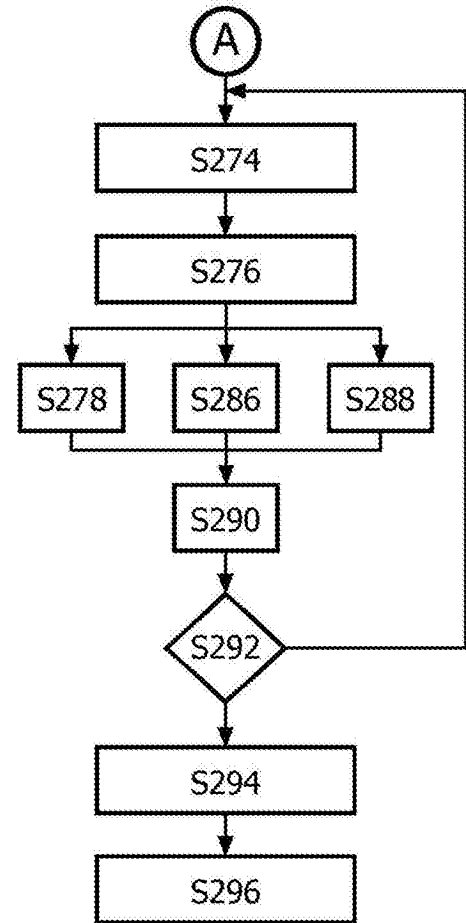


图2C

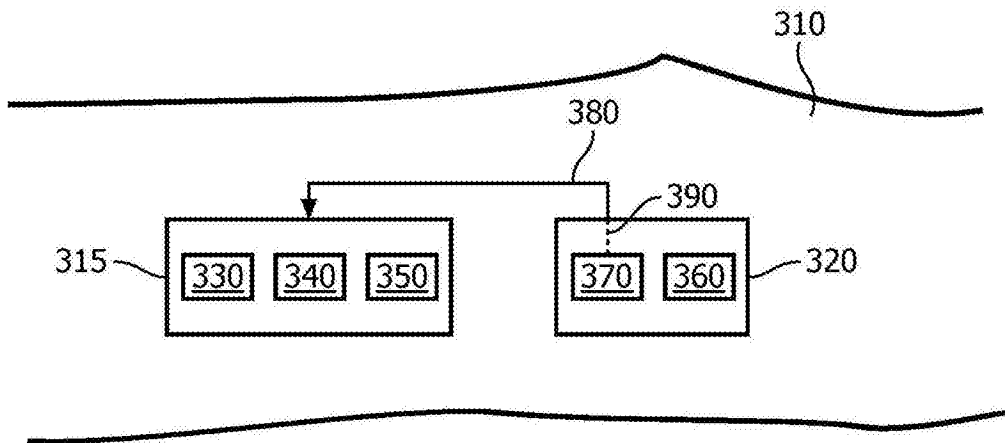


图3

专利名称(译)	用于超声介导的递送的化验		
公开(公告)号	CN103842020B	公开(公告)日	2016-12-28
申请号	CN201280048781.0	申请日	2012-09-25
[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	TN埃尔佩丁 R塞普 CS霍尔 BI拉朱		
发明人	T·N·埃尔佩丁 R·塞普 C·S·霍尔 B·I·拉朱		
IPC分类号	A61M37/00 A61K41/00 A61B5/00 A61B8/00		
CPC分类号	A61M37/0092 A61B5/14546 A61B5/4839 A61B5/6805 A61B6/032 A61B6/037 A61B8/08 A61B8/4227 A61M2037/0007		
代理人(译)	刘瑜 王英		
优先权	61/543469 2011-10-05 US		
其他公开文献	CN103842020A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

在一些实施例中，超声介导的递送（USMD）、由其推导（S264）的实时定量反馈以及、系统基于所述反馈的继续进行均能自动地且在不需要用户介入的情况下继续进行。USMD可以在伴随化验（S276）或实时反馈的临床设置中或者借助基于反馈实时调节USMD的可穿戴设备发生。任选地，为、用户提供有关处置的进展或成功的指示（S281）。可以跨组织附着电极（128），在USMD程序当中，在所述组织中经由声孔作用产生暂态孔隙，并且采取响应于渗透率的电参数的实时体内测量。可以在从循环中将针对声孔作用而激活的颗粒清除之后施予治疗药剂（S202），从而当颗粒与药剂之间的不利的相互作用存在时，避免该相互作用。

