



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02828392.9

[43] 公开日 2005 年 9 月 21 日

[11] 公开号 CN 1671326A

[22] 申请日 2002. 12. 9 [21] 申请号 02828392. 9

[30] 优先权

[32] 2002. 1. 15 [33] US [31] 60/348,306

[86] 国际申请 PCT/US2002/039179 2002. 12. 9

[87] 国际公布 WO2004/052208 英 2004. 6. 24

[85] 进入国家阶段日期 2004. 8. 27

[71] 申请人 德米索尼克思有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 小布鲁斯·K·雷丁

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任
公司

代理人 王允方 刘国伟

权利要求书 2 页 说明书 18 页 附图 8 页

[54] 发明名称 一种可诱导生物活性化合物自内部器官释放的可佩戴便携式声波涂药器 胰岛素。

[57] 摘要

本发明为一种用于将自超声波发生器产生的声能传输通过病人皮肤外表面的便携式装置，其目的为增加自靶器官释放有生物功能的化合物来治疗疾病或损伤。特定地，本发明为一种导致胰岛素自病人胰腺释放来促进糖尿病治疗的方法。该便携式装置在声音频率、强度和时间方面是可程序化的，因此可调节胰岛素的量，该胰岛素可回应于来自病人胰腺的声速传输而被诱导释放。该装置可按用于稳定声速传输或用于脉冲式传输的需要而程序化。该装置主要是针对 2 型糖尿病人，该等病人可在体内产生胰岛素但在数量和产生时间上并不能满足有效生物功能的需要。在此实例中，通过应用声波传输，本发明可在有或没有同时使用补充的药物治疗的情况下用以人工诱导糖尿病病人胰腺适当地释放

1. 一种诱导自一个体身体内的各种器官、腺体或其他生物结构中释放活性生物医药组合物的方法，该方法包含通过一可在治疗期间贴附于该病人身体外部且由该病人佩戴的传感器装置来应用超声，该传感器装置由一便携式、可程序化的超声波调节装置来控制，该超声波调节装置本身也由该病人个体佩戴，其中该超声以一强度应用一段时间而有效地使治疗量的该活性医药组合物自该靶器官、腺体或其他生物结构中释放，以实现对个体规则且定时地输送该（该等）活性生物药物组合物的目的。

2. 如权利要求第1项的方法，其中该超声具有在约20 KHz至10 MHz范围内的频率。

3. 如权利要求第1项的方法，其中该超声的强度范围为约0.01 W/cm. sup. 2至5.0 W/cm. sup. 2。

4. 如权利要求第1项的方法，其中该可佩戴、便携式的声波装置贴附于或连接至一传感器装置，该传感器装置提供指向该个体的特定器官、腺体或其他生物结构的超声传输。

5. 如权利要求第1项的方法，其中该超声信号包括例如可自正弦波改变至正方形波或自锯齿波改变至正方形波的波形，其可作为注入声能而同时最小化对于经声波空化作用的该皮肤的或该等内部身体结构或器官的影响的方法。

6. 如权利要求第1项的方法，其中该超声可持续应用。

7. 如权利要求第1项的方法，其中该超声为脉冲式的。

8. 如权利要求第1项的装置，其中传感器部件包括一单个铈钹型超声传感器。

9. 如权利要求第1项的装置，其中铈钹型超声波传感器可使用于传感器部件阵列中。

10. 一种如权利要求第1项所述的向一病人体内的一靶器官传输超声的方法，其中该多个传感器元件以彼此一致的频率和强度水准传输超声。

11. 如权利要求第1项的一种向一病人体内的一靶器官传输超声的方法，其中该多个传感器元件以彼此不同的频率和强度传输超声。

12. 如权利要求第1项的部件，其中该传感器为与该超声波波形产生器电连接的一V类"铈钹"型有伸缩张力的传感器。

13. 如权利要求第1项的部件，其中该传感器为由与超声波波形产生器电连接的几个V类有伸缩张力的传感器、铈钹型元件所组成的一阵列。

14. 如权利要求第1项的部件，其包括具有至少一基础定时顺序和至少一大剂量定时顺序的一微处理器构件，用于实现诱导一器官释放该等生物医药组合物。

15. 一种用于诱导胰岛素自一个体的该胰腺释放的方法，其包含通过可在治疗期间贴附于该病人身体外部且由该病人佩戴的一传感器装置来应用超声，该传感器装置由一便携式、可程序化的超声波调节装置来控制，该超声波调节装置本身也由病人个体佩戴，其中该超声以一强度应用一段时间而有效地使胰岛素的治疗量自该胰腺释放，以实现对该个体规则且定时地输送胰岛素的目的。

16. 如权利要求第 15 项的方法，其中该超声传输用于实现胰岛素自该胰腺的释放以用于治疗 1 型和 2 型糖尿病。

17. 一种用于诱导活性生物医药组合物自一个体的身体内各种结构中释放的方法，其包含通过可在治疗期间植入该病人体内且由该病人佩戴的一传感器装置来应用超声，该传感器装置由一便携式、可程序化的超声波调节装置来控制，该超声波调节装置本身可植入该个体体内或可佩戴于该个体的身体外部，其中该超声以一强度应用一段时间而有效地使该活性生物医药组合物的治疗量自靶器官中释放，以实现对该个体规则且定时地输送该（该等）活性生物药物组合物的目的。

一种可诱导生物活性化合物自内部器官释放的可佩戴便携式声波涂药器

技术领域

本发明涉及一种用于增强糖尿病病人的胰腺释放胰岛素的便携式诱导系统，其是根据对于经由附于身体外部的装置通过皮肤来执行声速传输的反应而诱导胰腺释放更大量的胰岛素来实现的。特定的，由一种安装在病人胰腺区域上方的便携式、自带电源、可程序化的超声波传感器所输送的声能导致糖尿病病人的胰腺回应于超声波传输的激活作用而释放胰岛素。

背景技术

本发明涉及一种便携式可程序化超声波装置，病人可将其戴在胰腺区域上方来达成诱导胰腺经回应于声波传输的请求而释放胰岛素的目的。另外，在有或没有同时应用其他药物化合物的补充治疗的情况下，可以编程序使该便携式声波涂药器在不同时间应用声能，且因此导致随时间变化而释放不同量的胰岛素。该便携式声波涂药器可编程序以输送一种超声波，其可诱导糖尿病病人胰腺持续地（连续释放）或间断地（脉冲式释放）释放胰岛素，任何一种都可能更适合特定糖尿病病人的胰岛素处理程序和治疗方案。

在先前技术中，已经发现几种药物化合物作为适于二型糖尿病的治疗的胰岛素促进剂。基本上这些药物用于增强二型糖尿病病人更充分利用其自身所产生的胰岛素的能力。一些最急需的药物现在以注射或口服形式来用药。

最近使用超声波在尸体上进行的工作（Langer, Edwards, Kost-MIT-1995）表明应用于通过皮肤的输送装置及药贴的超声可增强确定低分子量药物经由皮肤层的渗透和/或吸收，预期此处未使用超声装置时一般会有低皮肤渗透。已经显示当对特定药物的通过皮肤的药贴应用低频率时，超声导入（sonophoresis）（即使用超声能来促进大蛋白分子或大分子药物通过皮肤外层）是可能的。Kost等人的美国专利第5,947,921号描述了一种用于经由超声治疗而诱导增强的药物输送的临床设备。

然而本专利描述了一种用于使用针对特定药物输送的低频超声来增强通过皮肤的药物输送的方法，该方法要求在临床超声输送仪器中使用。而且，使用这些方法的可检测量的输送时间为24小时至10分钟。在此方法中，从病人用药的立场看，超声透皮药物输送治疗的

应用确实不如简单注射更合需要。由于病人在使用超声治疗药物输送时需要使用临床仪器且待在治疗台上，因此此方法不受欢迎。此方法由于持续在同一皮肤区域上进行治疗，因此可导致皮肤损伤。

超声也用于增强皮肤和人造膜对药物和其他分子的渗透性。超声已经定义为频率高于 20 KHz 的机械压力波，H, Luts 等人的 Manual of Ultrasound 3-12 (1984)。超声是由使交流电通过材料使压电晶体或其他机电元件发生振动而产生的，R. Brucks 等人的 6 Pharm. Res. 697 (1989)。使用超声增加皮肤对药物分子的渗透称为超声导入或超声透入疗法。

Fabim 的美国专利第 4,309,989 号描述了在用于治疗疱疹(Herpes)病毒感染和 demidox 蠕虫传染的偶联剂中的药物的局部应用。由超声将药物按摩入感染区域使药物渗透入皮肤。Fabim 的美国专利第 4,372,296 号相似地描述了用来治疗痤疮的偶联剂中的硫酸锌和抗坏血酸的局部应用。

Kost 等人美国专利第 4,767,402 号揭示了一种用于使用频率范围在 20 KHz 和 10 MHz 之间、强度范围在 0 和 3 W/cm. sub. 2 之间的超声来增强和控制分子浸入的方法，该分子能够以低渗透率穿过皮肤。此类分子或者并入偶联剂中，或者通过经过皮肤的药贴来应用。Kost 等人进一步教示了时间、频率和功率的参数可最优化以适合个体情况及各种分子和各种皮肤的渗透率的差异。Kost 等人的美国专利第 4,948,587 号也已经揭示了使用超声的经口腔的药物输送。

Bommannan 等人的美国专利第 5,115,805 号揭示了使用特定频率（即大于 10 MHz）的超声来提高药物通过人类皮肤进入身体的渗透率。如前文所描述，高于 10 MHz 的频率可改善皮肤的渗透。据说化学渗透促进剂和/或离子电渗疗法也可以与超声治疗联合使用以增强药物通过皮肤进入体内的输送。

Driller 等人的美国专利第 5,016,615 号涉及了通过将含有药物的容器植入与待治疗的身体组织相邻处，然后应用超声将药物驱动出该容器进入身体组织来进行的局部药物应用。此方法的缺点为需要将药物容器进行外科植入，使用一种无创伤的技术为佳。Tachibana 等人的美国专利第 4,821,740 号揭示了用于提供外部用药的试剂盒，其包括一含药层和一用于释放通过皮肤表面吸收的药物的超声振荡器。Tachibana 等人的美国专利第 5,007,438 号描述了一种应用试剂盒，其中盒子中装有一药物层和一超声传感器。该传感器可以用电池供能。超声可使药物自装置移至皮肤，然后可改变该超声能以控制通过皮肤用药的速率。

其他教示使用超声以输送药物通过皮肤的文献包括 D. Bommannan 等人的 9 Pharmaceutical Res. 559 (1992); D. Bommannan 等人的 9 Pharmaceutical Res. 1043 (1992); K. Tachibanan, 9 Pharmaceutical Res. 952 (1992); P. Tyle 与 P. Agrawala,

6 *Pharmaceutical Res.* 355 (1989); H. Benson 等人, 8 *Pharmaceutical Res.* 1991; D. Levy 等人, 83 *J. Clin. Invest.* 2074 (1989)。已经描述了其他提高药物对皮肤渗透率的方法, 例如超声或离子电渗疗法。离子电渗疗法涉及外部电场的应用和一种离子形式药物或一种由与离子传送(电子渗透)相关的水溶剂携带的非离子形式药物。虽然应用离子电渗疗法增强渗透很有效, 但是仍存在药物输送的控制和不可改变的皮肤损伤这样与技术相关的问题。

因此, 虽然超声药物输送的使用已为我们所熟知, 但是渗透能力的增强相对较低却是令人非常的失望的结果。在用于使用超声增加穿过皮肤的药物通量的功效方面还没有取得一致。然而一些研究报导了成功的超声导入: J. Davick 等人的 68 *Phys. Ther.* 1672 (1988); J. Griffin 等人的 68 *Phys. Ther.* 594 (1967); J. Griffin 与 J. Touchstone 的 42 *Am. J. Phys. Med.* 77 (1963); J. Griffin 等人的 44 *Am. J. Phys. Med.* 20 (1965); D. Levy 等人的 83 *J. Clin. Invest.* (2074); D. Bommannan 等人的 9 *Pharm. Res.* 559(1982), 其他获得了相反的结果, H. Benson 等人的 69 *Phys. Ther.* 113 (1988); J. McElnay 等人的 20 *Br. J. Clin. Pharmacol.* 4221 (1985); H. Pratzel 等人的 13 *J. Rheumatol.* 1122 (1986)。使用啮齿动物皮肤的研究系统展示了最具前景的结果, 然而使用人类皮肤的研究系统通常展示令人失望的结果。所属技术领域的技术人员熟知啮齿类动物的皮肤比人类皮肤渗透性更强, 因此上述结果并不能教示所属技术领域的一技术人员如何有效地利用超声导入来应用至通过人类皮肤的输送和/或监测。

申请人提出医疗定向超声的另一用途为在有或没有附加药物治疗的情况下诱导胰腺以释放回应于超声信号的胰岛素。可以改变超声的参数以在病人体内产生共振效果, 随着时间的流逝基本上轻轻地按摩胰腺, 且藉此诱导胰腺按要求释放胰岛素。申请人提出声波频率、强度和暴露时间的控制的理论以产生无创伤诱导胰腺从而按要求实现胰岛素的释放的效果。这三个参数可以以复合方式同时调节来增强涉及增强来自病人胰腺的胰岛素的生物分子流速的超声的效果或功效。

可使用申请人已经发现微型传感器(与 Newharn 的美国专利第 5,729,077 号、第 5,276,657 号和第 4,999,819 号所采取的设计相似)以指引通过身体的聚焦超声波传输(针对身体的特定器官), 以达成在病人体内产生温和谐和的内部效果的目的。申请人进一步提出聚焦超声波传输可以用于诱导器官释放生物活性化合物的理论, 其将有助于对抗疾病。一种此项应用将诱导胰腺按要求释放回应于超声传输的胰岛素。本发明的其他应用包括自其他器官、组织乃至骨骼结构释放抗体、内啡肽或酶而抵抗其他失调或疾病。

发明内容

因此，本发明的目的为提供一种通过使用超声来增强或增加糖尿病病人释放胰岛素的装置，其中该装置为自带电源的、便携式或可由病人佩戴、且可程序化的。本发明为可佩戴的或为便携式的、可程序化的声波涂药器，其可直接与皮肤接触，且理想情况为直接放在糖尿病病人的胰腺上方，以在有或没有使用补充药物的情况下达成增强且控制2型糖尿病病人胰岛素的释放的目的。该装置直接放在病人皮肤上，且在适当的位置用粘合带或身体附着带（body affixing strap）固定。当该声波涂药器被其内部定时电路启动后，其产生通过病人身体的超声振动或超声传输。然而超声工作以增加胰岛素释放的确切机制并未完全明了，我们相信超声波的声能和在病人胰腺内诱导的振动效果可增加胰岛素自胰腺释放至病人的血流中。

声波涂药器具有用于调节应用至病人皮肤上的声能的时间、频率和强度的控制电路。该控制电路可设置以应用持续超声或振动的模式，因此可持续产生超声波的效果。或者，该装置的控制电路可在整个治疗过程中设置以在不同的开关循环中产生脉冲。可编辑关于循环持续时间及其在一天中的间隔的程序而将胰岛素以脉冲剂量给药释放至病人体内。

本发明的声波涂药器是可佩戴的，因此是便携的且可以用粘合带或带贴附至病人身体。该声波涂药器含有其自己的电池电源。当电源不够时，可替换电池或者若使用的是充电电池则可再充电。可由病人佩戴的超声涂药器的组合提供了以下几个药物输送的优点：

- 1) 声波涂药器可提供了一种无创伤胰岛素输送的方法，是一种依赖于诱导病人自身胰腺以按要求释放所需剂量胰岛素的方法。
- 2) 该声波涂药器可在有或没有使用补充药物的情况下诱导病人自身胰腺按要求释放所需剂量的胰岛素。同样地它减少了依赖药物治疗的需要，且对病人来讲避免了在治疗糖尿病过程中长期使用化学处方而引起的并发症。
- 3) 可以将该系统程序化以提供稳定药物输送或以确定药量提供脉冲定时药物输送，其根据特定病人的剂量需求提供更灵活的控制。传统的药物输送系统为一尺寸适合所有疗法的稳定状态的释放装置，其不适合所有病人的药物疗法。

因此本发明的主要目的为一种便携式、可程序化装置，其使用超声来诱导和控制糖尿病病人胰腺内产生的胰岛素的释放。

本发明的另一目的为一种通过使用通过皮肤或直接送至糖尿病病人的胰腺的超声来无创伤输送胰岛素的方法，其中单独执行声波治疗且没有使用任何用于治疗糖尿病的药物。

本发明的另一目的为一种通过使用通过皮肤或直接送至糖尿病病人的胰腺的超声来无创伤输送胰岛素的方法，其中连同用于治疗糖尿病适当药物一起使用以执行声波治疗。

本发明的此等及其他目的可由应用各种超声频率、强度、振幅和/或相位调节而控制通过皮肤的通量的量以达成糖尿病病人的胰腺释放用于治疗的胰岛素。

可程序性及通量控制的一个方面是对个别病人（此等实例包括疾病的不同阶段的病人，年老、年轻、少年的病人或性别不同的病人）进行最优治疗输送的能力。

另一方面为最优化胰岛素释放以用于与合适的化学治疗方案结合使用。每一生物活性分子的分子结构是不同的，且对超声的响应也不同。频率、强度、浓度、输送时间及相关的药物疗法的控制可以在糖尿病治疗中最优化与声波治疗一起使用的每一药物类型的效果。

本发明的较佳方面为使用用于通过诱导胰岛素自诱发的胰腺的输送来进行胰岛素治疗的装置。然而申请人认识到同样的技术也可用于诱导其他器官释放其他挽救生命的组合物，且因此不希望将本发明仅限制于治疗糖尿病。而且在血液或肝脏或其他器官中，回应于声波降解法的 PH 值或酶的改变可通过允许以超声治疗而治疗激活的器官系统或血液的靶点（targeting）而导致各种失调及疾病的其他治疗。

本发明的另一具体实施例为使用相位调节、改变波形和频率来达成器官兴奋和激活。

本发明的另一方面为将超声与离子电渗疗法、电穿孔、脱毛剂相结合，或与药物（例如糖尿病药物）共同使用以按要求促进胰岛素自糖尿病病人的胰腺或内分泌系统中释放。

本发明的其他目的、优点及新颖特点将在下文部分地描述，且所属技术领域的技术人员将根据以下试验了解，或者通过实践本发明而学习本发明的其他目的、优点及新颖特点。

附图说明

图 1 为当本发明放置在病人腹部时，画家对本发明的描绘。

图 2 描述了用于诱导超声信号通过病人皮肤来治疗糖尿病的控制设备。

图 3 描述了由本发明频率驱动器所产生的可变波形的使用，其自锯齿形变化为正方形。

图 4 说明了适于在本发明中使用的传感器装置的设计，其使用了铈钹型设计。

图 5 为铈钹型传感器元件的照片。

图 6 说明了用于使用排列于阵列配置中多个传感器的设计。

图 7 为说明了 350 克试验鼠正常葡萄糖概况的图表。

图 8 为说明了 350 克试验鼠正常葡萄糖概况的图表。

具体实施方式

图1说明了包含一声波涂药器装置(1)的本发明,理想地其可带在病人的皮带上(4)。另一选择为可将该声波涂药器装置(1)用带固定在病人身体上,事实上可以放在身体的任何方便病人控制该装置功能的部位。图2展示了另一可选择的位置,装在臂上。然而图1说明了通过腹部进行治疗的病人的较佳放置位置为腰部。希望该装置能够同病人一起、可以由病人佩戴、含有充电电池以提供治疗的灵活性。这样可确保病人顺从药物疗法,因为病人无需做什么只需要保持该系统在适当的位置。

将传感器装置(2)贴附于病人皮肤表面(6),理想地为在整个靶器官上方,对于糖尿病的治疗而言,其可以在胰腺或肝脏上方。

该声波涂药器(1)的能量由电池(未图示)提供,其理想的为可充电式电池的,且其可以定位于皮带(4)里。

或者,能量供应可以包含在声波涂药器装置(1)其本身中或由外部能源提供。为了完全地可携带,该单元在其内部含有电池系统,其可以替换,且理想地为可以充电。或者,可以佩戴与涂药器相连的外部电池组。申请人设想较佳的系统应具有电池,且可储存在该装置的带(4)中。

单个传感器或超声传感器阵列(其由声波涂药器装置(1)内部的频率产生器及声波驱动器电路控制)可以产生声波传输。该电路控制装置的设置和接下来的启动。

引线(3)将超声传感器部件(2)连接至声波涂药器装置上。该超声传感器部件(2)可以为适于传输声波或超声波通过病人身体的任何适当装置。

可以在传感器下面使用偶联剂化合物(例如水凝胶,包括不溶于水的试剂例如硅胶)来帮助保持与皮肤的接触且保持超声信号的完整性。

传感器元件的设计

图4说明了铈钽型超声传感器装置(40)的设计,其为本发明传感器元件的较佳实施例。从图4可以看出铈钽型超声传感器(40)是根据压电盘(41)的,例如PZT4(Piezokinetics Corp. Bellefonte, 巴拿马),该压电盘连接至两个较佳由钛箔组成的金属帽(42)。图4说明了在压电盘(41)和末端帽(42)之间具有中空的空气空间(43)。末端帽(42)通过不导电的粘合剂(44)连接至压电盘(41)以形成传感器(40)的粘合层构造。铈钽型传感器提供一个更适于便携式超声波药物输送设备的薄的、紧凑的结构。另外此传感器可更有效地将电能转换成声波辐射能。申请人选择此种传感器设计也是因为其由电池能量供能。

低频超声的使用理想地为20至100 KHz 其以铈钽型传感器使用可变波形(自锯齿形至正方形),该铈钽型传感器可用电池能量进行超声传输。(P14 第二段)传感器排成列以避免

过度对单个皮肤传输位点加压且在每一传感器元件的超声频率和强度范围中提供多样性。

图 5 说明了铈钷型传感器能够使本发明的传感器元件尺寸紧凑且微小。所得到的传感器的尺寸的直径正好为 0.5 英寸。在本发明中小尺寸的传感器对于使传感器在通过皮肤的药贴的范围内是必要的。另外，小的尺寸使得传感器具有更低的重量势，也有助于本发明的便携性。该传感器元件 (50) 为附着至电源缆线 (51) 上的铈钷型构造。该传感器元件 (50) 包在聚合体外壳 (52) 中，理想地该外壳由纤闪石树脂 (uralite resin) 组成，其用于避免在两个金属帽 (42) 之间发生短路 (图 4) 及提供声波传输的声学偶联。

铈钷型传感器设计优于先前技术的几个关键优点为：

紧凑型结构，表面积小。

低共振频率下高声压和高声强。

高效率，使得系统需要更少的驱动能量。

要求使用低共振频率以避免高空化阈值，意即在病人皮肤组织角质层内产生空气气泡所需的强度。该空化阈值直接与所用的频率成比例，因此选择低共振频率传感器允许更低的声压作用至皮肤表面，且实现通过皮肤的药物输送。

传感器阵列的设计

图 6 展示了一个由一个以上的铈钷元件 (61) 组成的阵列 (60)，其以适当的形式安装至子结构上或装入聚合体外壳 (62) 中。该铈钷元件 (61) 由一系列电连接 (63) 平行连接。接着，然后该阵列 (60) 被密封在较佳由纤闪石构成的聚合体灌封材料 (potting material) (62) 中。该阵列使得便携式、电池供能的超声传输有足够的能量实现经通过皮肤的药贴的药物输送。

在本发明的较佳实施例中，传感器相互串联共同传输。一种替代设计可包括传感器阵列，藉此该传感器阵列的每一元件的激活都可以自传感器依次至另一传感器，在各传感器元件之间可具有不同的波形、频率、振幅及功率循环。这可以实现在皮肤传送位点消除持续超声压力，且在超声皮肤传输能量控制中提供最大可变性。

如图 6 所示的传感器阵列通过自作用于皮肤上的多传感器元件 (61) 阵列提供超声传输而提供沿皮肤表面展开药物通路位点的方法。传感器元件 (61) 可同时或依次激活以通过药贴且通过皮肤表面上不同的多个位点来传输超声。此外，可在阵列 (60) 中的每一传感器元件 (61) 处改变频率、强度及波形。此改变可产生增强效率、提高能量利用和延长便携式系统电池的寿命的效果。此外，可变传感器元件 (61) 有助于确保皮肤不过分曝露于过度的超声频率。

两个或两个以上传感器的阵列 (尤其是铈钷型) 有助于推动药物通过多个皮肤传输位点。

而且，传感器阵列的标准优点减少了对皮肤的损害，改善了效率和传送声波的强度。通过改变传感器激活顺序有可能避免皮肤费力且保证皮肤传输位点具有更长的寿命。

在便携式、可佩戴的超声药物输送装置中使用传感器阵列（尤其是使用铈钹型传感器）提供更高的能量利用效率，且有助于避免皮肤上过度空化的有害影响。阵列能够使提供充足的能量以使装置能够在充电或更换周期间工作几天长期荷载电池电源成为可能。使用可充电的电池电源（理想的是含有装置带的电池）可为病人提供全面的移动性且为可循环使用超过几个月的装置提供可靠的能源供给。

图 2 说明了声波涂药器装置（1）的控制装置，对其加以设计以控制经由超声进行的胰岛素治疗。这些控制允许程序化此等装置以在规定的的时间间隔通过病人的身体输送超声。

键盘（10）提供控制功能，其可由病人或医学职业人员来设置。声波涂药器单元（1）的当前的实施例的小键盘（10）提供以下几项功能：

ENTER 键（15）为开关控制按钮。当起动时，其输送储存的电池能量至其他控制元件及声波涂药器元件。其也能够使操作者输入可在显示屏（16）上显示的操作及指令。

糖尿病病人需要胰岛素释放的基础输送时间表。BASAL 键（11）使操作者能够设置该装置以启动一定的时间，从而使该装置能够传输超声波信号，该信号将刺激病人皮肤表面下的胰腺器官，且在整个过程中定时以释放确定量的胰岛素。

糖尿病病人可能也需要用于释放胰岛素的大剂量输送时间表，尤其是在进餐时间或在高度体力活动期间。BOLUS 键（12）使操作者能够启动该装置运行一定的时间，从而使该装置能够传输超声波信号，该信号将刺激病人皮肤表面下的胰腺器官且定时地释放确定量的胰岛素，通常是在短时间内。

Control（+）（13）使得操作者能够向上滚动至所需的选项，其以所需的时间间隔或根据超声刺激所需释放的相应的剂量为基础。

Control（-）（14）使得操作者能够向下滚动至所需的选项，其以所需的时间间隔或根据超声刺激所需释放的相应的剂量为基础。

一旦已经达成设置，其将通过 enter 键（15）输入该装置的电子逻辑电路。显示屏（16）显示了装置的选项和状态。

若装置发生了混淆输入，或者其自我诊断电路出现了问题，扬声器（17）将响起警报声，且红色指示灯亮起（18）。然后显示屏（16）成为一个讯息中心以标识该问题且建议运行过程。

该声波涂药器装置的较佳实施例保存了所有设置、自我诊断报告和运行顺序。可以经由调制解调器将信息下载到医学职业人员处，然后能够分析该病人的药物剂量史。有了这些数

据医学职业人员能够重新调节装置以满足特定病人胰岛素治疗的需要。

该装置可由医学职业人员设置，或者由病人自己按照胰岛素治疗程序使用。另一选择为该装置可接收来自葡萄糖传感器的信号，且启动以按需要刺激胰腺维持适当的胰岛素治疗水平。同样地，这种闭环式系统将作为人造胰腺。

该装置的控制装置启动装置内的声波驱动器电路，该声波驱动器电路为能够为传感器提供适当的超声频率和强度水平，从而发出适当的声波传输的振荡电路。理想地，超声波发生设备的频率和强度为了特殊的声能传递频率和强度而预设置。控制设置建立了周期性的超声波应用。使用此设置将确保在持续期间内每秒有（例如）100次的超声波脉冲。

控制能够建立稳定的输送模式，当通过不同的输入设置所建立的定时设置启动时，其为连续的控制且可持续几秒钟。例如，单一连续输送超声波传输在由定时电路建立的频率和强度持续期间内可持续（例如）10秒。另外，该装置可被制成能够在每天特定治疗期间的预定时间启动声波涂药器的功能。

在特定情况下，在要求病人参与他或她的疾病的处理时，控制的设置成可由病人操作。糖尿病的治疗通常要求病人自行调节他们所用胰岛素的剂量，且在进餐前控制激发剂的剂量。在此等实例中，病人可直接进行控制。

申请者注意到大多数糖尿病病人每天需要总计36个单位的胰岛素。每单位大约40微克活性胰岛素。一个典型的1型糖尿病病人，体重154 lbs，每天将使用1,440微克或1.4毫克。对于II型糖尿病病人，需要量根据其身体产生胰岛素的能力而不同。为了提供适于糖尿病病人的基础输送时间表，有几种时间表，其可输入到该装置的定时电路中。

设置选项	单位数/天	以胰岛素单位计每小时 (hr) 的基础率	以胰岛素微克计每小时的基础率
1	36	1.5	60
2	24	1.0	40
3	18	0.75	30
4	12	0.5	20

该装置的键盘可程序化以经由定时电路输送适当的超声波通过皮肤，从而按要求诱导胰腺释放适当量的胰岛素。

申请者认识到糖尿病病人的葡萄糖水平在不同的时间是不同的，且在进食前可能需要大

剂量胰岛素。本发明的装置可以设计成能够使糖尿病病人在进餐前按要求提供大剂量或激发剂量的胰岛素。图2展示了该装置的控制面板，可以将其改变以符合输送疗法及对于特定的药物输送规程的控制。大剂量的输送可由所说明的设计中的控制来操作，但是其他控制操作的设计也是可能的。申请者意识到葡萄糖监测器（其正突然出现在市场上）的重要性，其主张无创伤且可持续监测。此等系统可应用于装置中以提供传感器数据，使得该单元根据来自此葡萄糖监测器的数据提供所需量的药物。

申请者也已经发现通过使用可变波形可将传输至皮肤表面的能量最小化，同时仍可以提供压力波的效果，其可横穿皮肤进入身体的内部结构。参看图3，较佳的实施例使用了一种波形，其自锯齿形改变为正方形。提出波形整形的振幅和强度可以在靶器官内提供谐波共振效果。申请者提出锯齿形超声波的短峰部分有助于避免对皮肤及其下组织的破坏性的频率和空化作用。随着向正方形波形的转变，该超声波传输可对组织或器官结构进行按摩。对于胰腺，申请者提出谐波效应可导致胰岛素的释放和器官内的c-肽直接进入血管循环中的血流。

由声波涂药器装置(1)产生的声能波自在皮肤表面上的传感器部件(2)中发射，且横向穿过病人的组织。

自其超声传输可起载体波的作用，穿过皮肤层，通过病人的肌肉组织，且进入靶器官。提出该载体波可诱导该器官释放酶、内啡肽、或器官内其他的具有生物功能的化合物。对于糖尿病而言，回应于超声传输而释放的胰岛素将直接进入血流。

该系统将通过以下操作模式使用超声来增强胰腺释放胰岛素的能力：

1. 在未使用补充药物的情况下，超声波传输激活或刺激胰腺释放胰岛素。
2. 在使用补充药物的情况下，超声波传输激活或刺激胰腺释放胰岛素，其目的是增强机体利用胰岛素的能力。
3. 超声波传输激活或刺激药物以增强其在胰岛素治疗或糖尿病治疗中的效力。

如上应注意的，没有人能够完全了解为什么超声波能可以实现药物分子通过皮肤的输送，但是其影响已经被很好的证明。申请人已经提出药物输送可受其他方法实现，诱导器官通过使用针对身体内特定器官的超声波传输而按要求释放有生物功能的化合物。

实验

实验#1：在图7的图表中描述

麻醉—350克的实验鼠，使其静坐超过30分钟。每10分钟自该鼠静脉提取血液样本，且通过葡萄糖检测装置（我们所熟知的Model YSI 2300 Stat Plus Device, YSI Inc.生产）检测这些样品的葡萄糖水平。图7为说明正常实验鼠的正常葡萄糖水平概况的图表。Y轴为以血液中mg/dl计检测到的葡萄糖水平。本试验提供了正常鼠的基线葡萄糖水平。

实验#2: 在图 8 的图表中描述

麻醉一 350 克的实验鼠, 使其静坐超过 30 分钟, 然后将该动物暴露于超声波 30 分钟。超声波水平为频率 17 KHz, 强度 125 mW/sp. cm。

每 10 分钟自该鼠静脉中提取血液样本, 且通过葡萄糖检测装置(我们所熟知的 Model YSI 2300 Stat Plus Device, YSI Inc. 生产)检测这些样品的葡萄糖水平。

图 8 为说明了暴露于持续基础 (continuous basis) 超声波 30 分钟的 350 克试验鼠的葡萄糖概况的图表。Y 轴为以血液中 mg/dl 计检测到的葡萄糖水平。在此试验中可以清晰地看到, 可仅使用超声以使活体动物的葡萄糖水平下降。其可推断出葡萄糖水平的下降受自实验动物胰腺中释放的胰岛素的影响。

总结:

为了促进胰岛素的释放, 本发明与先前技术相比具有几个关键的优点:

1. 此处所描述的本发明提供了便携式装置, 可对其调节来以各种时间间隔输送基础与大剂量胰岛素, 从而通过该装置使用针对胰腺的超声传输作为诱导胰腺按要求释放胰岛素的方法来满足特定病人的药物输送需要。

2. 可佩戴装置提供便携性, 且并非仅为如先前技术所设想的装置, 其可由病人携带, 且根据由病人记下且坚持的时间表用药。

3. 本发明在有或没有使用补充的化学治疗或药物治疗的情况下, 提供用于诱导胰岛素释放的系统。

4. 本发明提供经由可程序化的系统输送基础及大剂量胰岛素的方法, 其可通过超声波刺激病人的胰腺而定时给予特定病人药物输送疗法所需的特定剂量的胰岛素。

5. 申请者应注意以声波和超声波范围的传输在本发明中证明是有效的。

6. 本发明的便携式可程序化的声波涂药器将改善患有需要定期用药的疾病或病情的病人的生活质量, 以允许病人继续日常生活同时提供适当的药物治疗。另外, 认知受损, 年老及年幼的病人可以在更少的监督下接受药物治疗。

参考文献说明

参考文献归入 2002 年 1 月 15 日巴拿马 19008, Broomall, PO BOX 759 的 Bruce K. Redding Jr. 申请的临时专利申请案, USPTO 第 60/348, 306 号, 发明者要求可优先申请本专利。

公开资料的说明

参考书目

由最初发明者持有的其他专利

序号	参考文献	作者/发明者	日期
1.	美国专利第 4,978,483 号	Apparatus And Method For Making Microcapsules/Redding	1990 年 12 月 18 日
2.	美国专利第 5,271,881 号	Apparatus And Method For Making Microcapsules/Redding	1993 年 12 月 21 日
3.	美国专利第 5,209,879 号	Method For Inducing Transformations In Waxes/Redding	1993 年 5 月 11 日
4.	美国专利第 5,460,756 号	Method For Entrapment Of Liquids In Transformed Waxes/Redding	1995 年 10 月 24 日
5.	美国专利第 5,455,342 号	Method And Apparatus For The Modification Of Starch And Other Polymers/Redding	1995 年 10 月 3 日

引用的参考文献

美国专利文件

5,405,614	1/1900 D'Angelo et al	424/449
4,592,753	6/1986 Panoz	604/897
4,657,543	4/1987 Kost et al.	604/891
4,767,402	8/1988 Kost et al.	604/22
4,780,212	10/1988 Kost et al	210/646
4,821,740	4/1989 Tachibana et al.	128/798
4,953,565	9/1990 Tachibana et al.	128/798
4,999,819	3/1991 Newnham	
5,016,615	5/1991 Driller et al.	128/24A
5,115,805	5/1992 Bommannan, et al.	128/24AA
5,231,975	8/1993 Bommannan et al.	128/24AA
5,267,985	12/1993 Shimada et al.	604/290
5,276,657	1/1994 Newnham	
5,282,785	2/1994 Shapland, et al	604/21
5,323,769	6/1994 Bommannan et al.	601/2
5,421,816	6/1995 Lipkovker	604/20
5,445,611	8/1995 Eppstein et al.	604/49
5,458,140	10/1995 Eppstein et al.	128/632
5,582,586	12/1996 Tachibana et al.	604/20
5,636,632	6/1997 Bommannan et al.	128/632
5,658,247	8/1997 Henley	604/20
5,729,077	3/1998 Newnham	
5,814,599	9/1998 Mitragotri et al.	514/3
5,947,921	9/1999 Kost et al.	604/22
6,002,961	12/1999 Kost et al.	604/20
6,018,678	1/2000 Langer et al.	604/20
6,024,717	2/2000 Ball	604/22
6,030,374	2/2000 McDaniel	604/506
6,041,253	3/2000 Langer et al.	604/20

其他已发表的文献

1. Griffin, J.E. et al., "Ultrasonic movement of cortisol into pig tissue" *Amer. J. Phys. Medicine* (1965) 44(1):20-25.
2. Griffin, J.E. et al., "Physiological effects of ultrasonic energy as it is used clinically" *J. Amer. Phys. Therapy Assoc.* (1966) 46:18-26.
3. Griffin, J.E. et al., "Patients treated with ultrasonic driven hydrocortisone and with ultrasound alone" *Phys. Therapy* (1967) 47(7):594-601.
4. Griffin, J.E. et al., "Low-intensity phonophoresis of cortisol in swine" *Phys. Therapy* (1968) 48(12):1336-1344.
5. Griffin, J.E. et al., "Effect of ultrasonic frequency on phonophoresis of cortisol into swine tissues" *Amer. J. Phys. Medicine* (1972) 51(2):62-72.
6. Kost, J. et al., "Effect of therapeutic ultrasound on skin permeability" *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* (1989) 16(141):294-295.
7. Lutz, H. et al., *Manual of Ultrasound: Basic Physical and Technical Principles* (1984) (Berlin: Springer-Verlag) Chapter 1.
8. Miyasaki, S. et al., "External control of drug release: controlled release of insulin from a hydrophilic polymer by ultrasound irradiation in diabetic rats" *J. Pharm. Pharmacol.* (1988) 40:716-717.
9. Skauco, D.M. et al., "Phonophoresis" *Int. J. Pharmaceutics* (1984) 20:235-245.
10. Tyle, P. et al., "Drug delivery by phonophoresis" *Pharmaceutical Research* (1989) 6(5):355-361.
11. Eppstein, D.A. et al., "Applications of Liposome Formulations for Antimicrobial/Antiviral Therapy" *Liposomes as Drug Carriers* 311, 315 (G. Gregoriadis ed. 1988).
12. Eppstein, D.A., "Medical Utility of Interferons: Approaches to Increasing

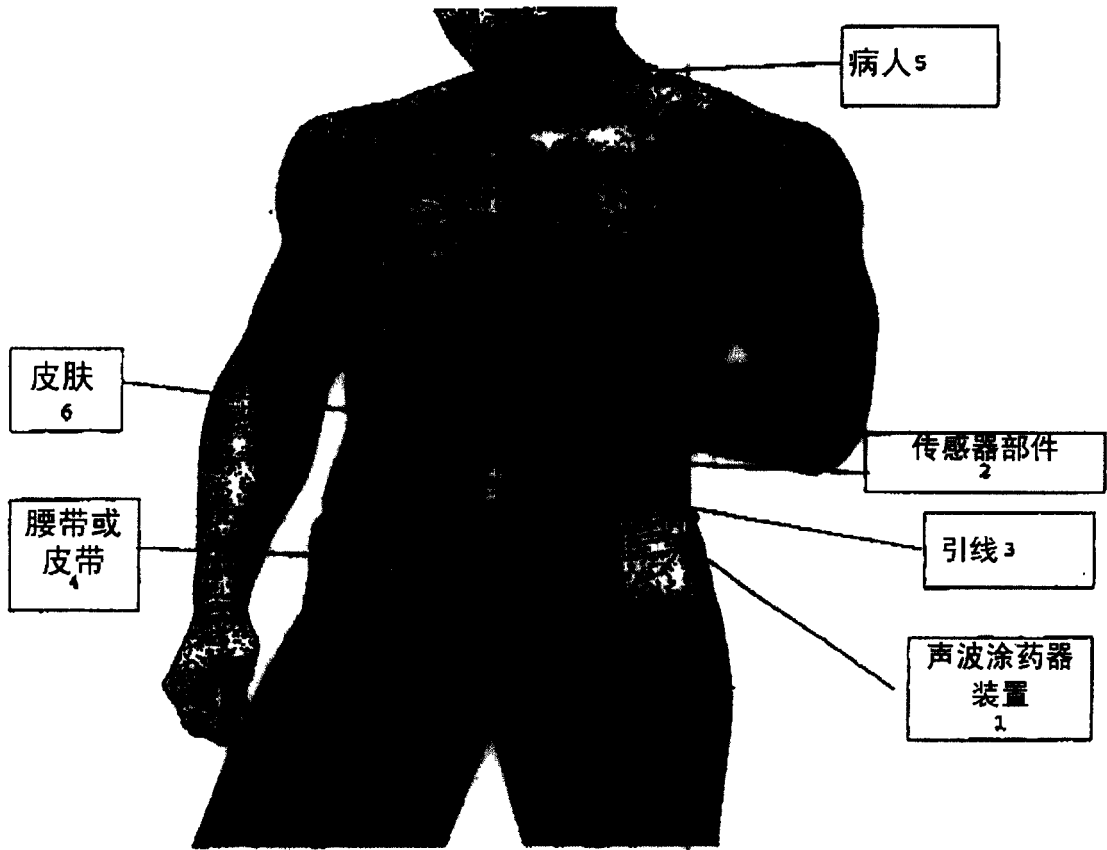
- Therapeutic Efficacy" 7 Pharmacy International 195-198 (1986).
13. Eppstein, D.A. et al., "Alternative Delivery Systems for Peptides and Proteins as Drugs" 5 CRC Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 99, 125 (1988).
 14. Ulashik, V.S. et al., Ultrasound Therapy (Minsk, Belarus 1983).
 15. Apfel, R.E., Possibility of Microcavitation from Diagnostic Ultrasound, IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectrics Freq. Control UFFC-33:139-142 (1986).
 16. Barry, "Mode of Action of Penetration Enhancers in Human Skin," J. Controlled Rel. 6:85-97 (1987).
 17. Gaetner, W., "Frequency Dependence of Ultrasonic Cavitation," J. Acoust. Soc. Am. 26:977-980 (1954).
 18. Kost and Langer, "Ultrasound-Mediated Transdermal Drug Delivery," Topical Drug Bioavailability Bioequivalence and Penetration (Maibach, H.I., Shah, V.P., Editors, Plenum Press, New York) 91-104 (1993).
 19. Kost, et al., "Ultrasound Effect on Transdermal Drug Delivery," (Ben Gurion University Dept. of Chem. Engineering, Beer Sheva Israel) (MIT, Dept. of Applied Biological Sciences, Cambridge, MA) CRS Aug. 1986.
 20. Krall, L.P., World Book of Diabetes in Practice (Editors, Elsevier, 1988).
 21. Levy, et al., "Effect of Ultrasound on Transdermal Drug Delivery to Rats and Guinea Pigs," J. Clin. Invest. 83:2074-2078 (1989).
 22. Liu, et al., "Co-transport of Estradiol and Ethanol Through Human Skin In-Vitro: Understanding the Permeant/Enhancer Flux Relationship," Pharmaceutical Research 8:938-944 (1991).
 23. Machluf and Kost, "Ultrasonically enhanced Transdermal Drug Delivery. Experimental approaches to elucidate the mechanism," J. Biomater. Sci. Polymer Edn. 5:147-156 (1993).
 24. Mitragotri, et al., "Ultrasound-Mediated Transdermal Protein Delivery," Science 269:850-853 (1995).
 25. Mitragotri, et al., "A Mechanism Study of Ultrasonic-Enhanced Transdermal Drug Delivery," J. Pharm. Sci. 84:697-706 (1995).
 26. Mitragotri, et al., In. Encl. of Pharm Tech.: Swarbrick and Bovian, Ed., Marcel

- Dekker (1995)*.
27. Morimoto, Y., et al., "Prediction of Skin Permeability of Drugs: Comparison of Human and Hairless Rat Skin," *J. Pharm. Pharmacol.* 44:634-639 (1991).
 28. Newman, J., et al., "Hydrocortisone Phonophoresis," *J. Am. Ped. Assoc.* 82:432-435 (1992).
 29. Perry, et al., "Perry's Chemical Engineering Handbook" (McGraw-Hill, NY 1984).
 30. Potts and Guy, "Predicting Skin Permeability," *Pharm. Res.* 9:663-669 (1992).
 31. Prausnitz, et al., "Electroporation of mammalian skin: A mechanism to enhance Transdermal Drug Delivery," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:10504-10508 (1993).
 32. Quillen, W.S., "Phonophoresis: A Review of the Literature and Technique," *Athl. Train.* 15:109-110 (1980).
 33. Tyle and Agrawala, "Drug Delivery by Phonophoresis," *Pharm. Res.* 6:355-361 (1989).
 34. D. M. Skauen and G. M. Zentner, "Phonophoresis", *Int. J. Pharm.* 20, 235-245, (1984).
 35. Yagihashi et al Effect of Aminoguanidine on Functional and Structural Abnormalities in Peripheral Nerve of STZ-Induced Diabetic Rats, *Diabetes*, vol. 41, Jan. 1992, pp. 47-52.
 36. Liedtke et al, Transdermal Insulin Application in Type II Diabetic Patients I Results of a Clinical Pilot Study *Drug Research*, 40(II) N1 8, 1990, pp. 884-886.
 37. Stephen et al, Potential Novel Methods for Insulin administration, *Biomed. Biochem.* 5, 1984, pp. 553-558.
 38. Mitragotri, Samir et al. "A Mechanistic Study of Ultrasonically-Enhanced Transdermal Drug Delivery," (1995) *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 84, No. 6, pp. 697-706.
 39. Memon, Gopinathan K. et al. "High-Frequency Sonophoresis: Permeation

-
- Pathways and Structural Basis for Enhanced Permeability," (1994) *Skin Pharmacol*, 7:130-139.
40. Bommannan, D. et al. "Sonophoresis. II. Examination of the Mechanism(s) of Ultrasound-Enhanced Transdermal Drug Delivery," (1992) *Pharmaceutical Research*, vol. 9, No. 8, pp. 1043-1047.
41. Bommannan, D. et al. "Sonophoresis. I. The Use of High-Frequency Ultrasound to Enhance Transdermal Drug Delivery," (1992) *Pharmaceutical Research*, vol. 9, No. 4, pp. 559-564.
42. Elias, Joel J. "The Microscopic Structure of the Epidermis and Its Derivatives," (1989) *Percutaneous Absorption*, Marcel Dekker, Inc. New York and Basel, pp. 1-12.
43. Pratzel, Helmut et al. "Spontaneous and Forced Cutaneous Absorption of Indomethacin in Pigs and Humans," (1986) *The Journal Of Rheumatology*, vol. 13, No. 6, pp. 1122-1125.
44. Burnette, Ronald R. "Iontophoresis," Chapter 11, pp. 247-291.

在上述说明中描述了本发明后，所属技术领域的技术人员将认识到该装置的设计和功能有许多差异，但在本说明中这些设计和功能性的差异可以减少。

图 1



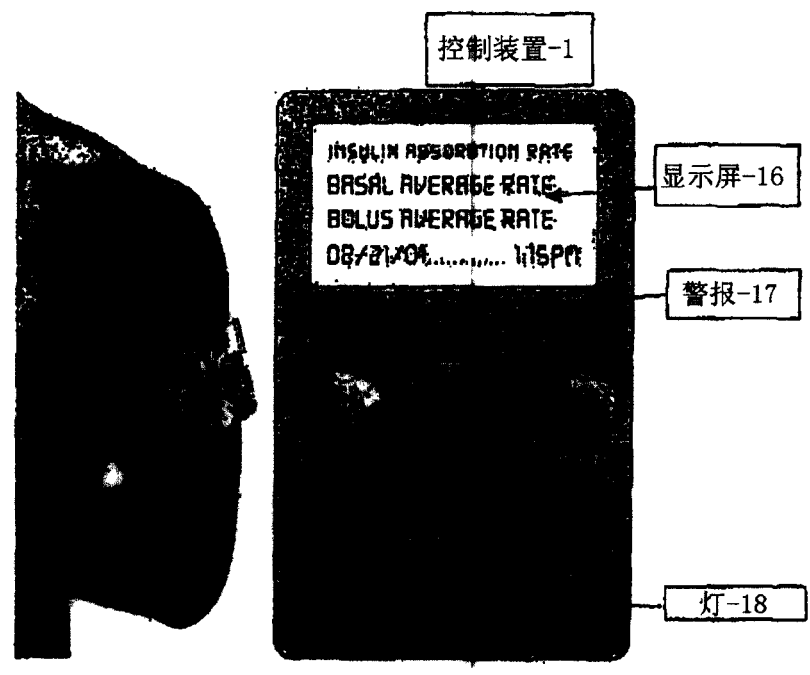


图 2

可变声波波形

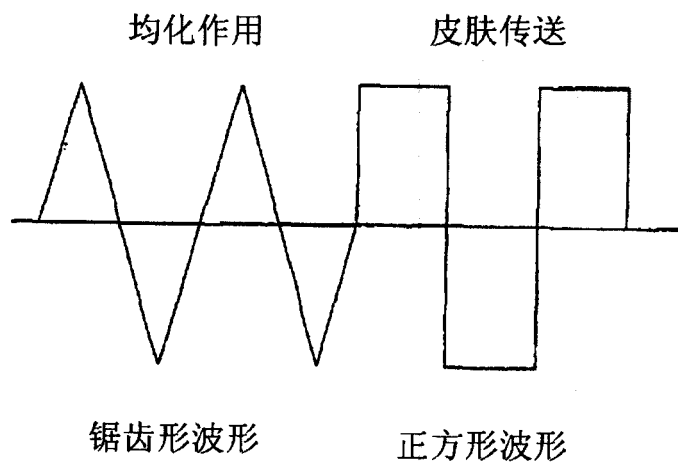


图 3

“铍钽”-单元件传感器

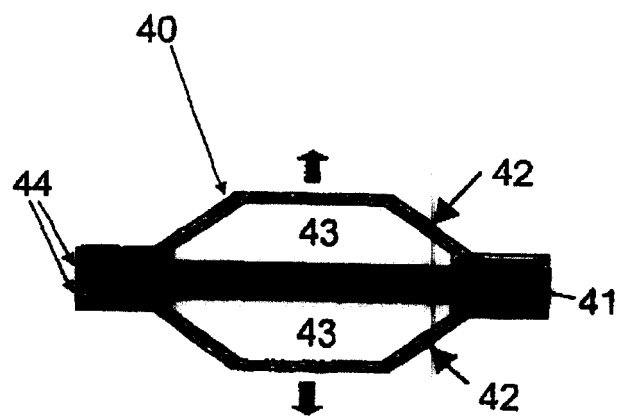


图 4

“铈钹”-单元件传感器

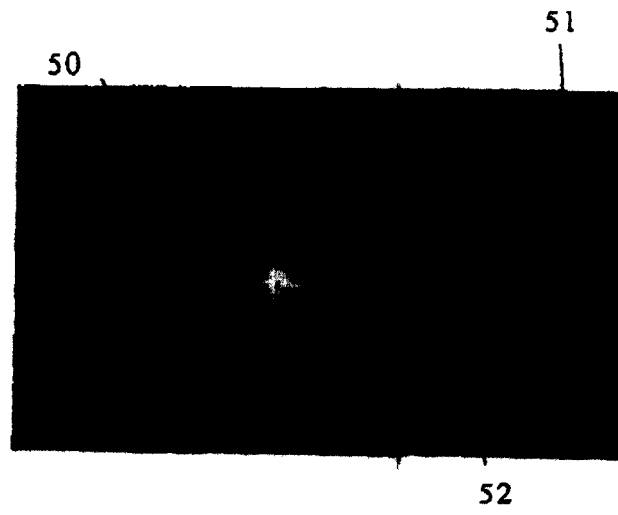


图 5

图 6

多传感器阵列

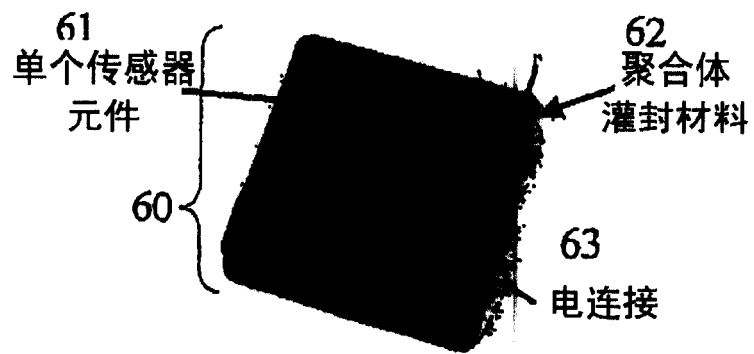
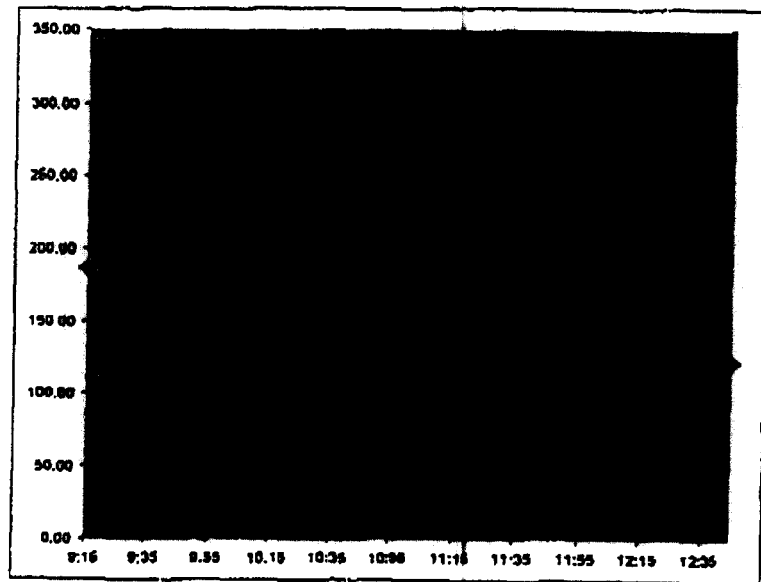


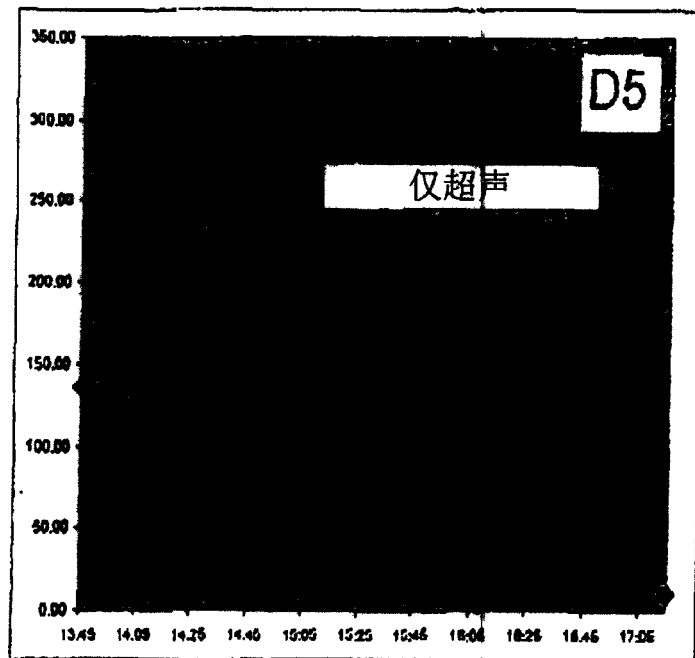
图 7 试验#1



Y=葡萄糖水平

X=试验时间

图 8 试验#2



专利名称(译)	一种可诱导生物活性化合物自内部器官释放的可佩戴便携式声波涂药器		
公开(公告)号	CN1671326A	公开(公告)日	2005-09-21
申请号	CN02828392.9	申请日	2002-12-09
[标]发明人	小布鲁斯K雷丁		
发明人	小布鲁斯·K·雷丁		
IPC分类号	A61B17/56 A61N7/00 A61B8/00 A61H1/00		
CPC分类号	A61N7/00		
代理人(译)	刘国伟		
优先权	60/348306 2002-01-15 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明为一种用于将自超声波发生器产生的声能传输通过病人皮肤外表面的便携式装置，其目的为增加自靶器官释放有生物功能的化合物来治疗疾病或损伤。特定地，本发明为一种导致胰岛素自病人胰腺释放来促进糖尿病治疗的方法。该便携式装置在声音频率、强度和时间方面是可程序化的，因此可调节胰岛素的量，该胰岛素可回应于来自病人胰腺的声速传输而被诱导释放。该装置可按用于稳定声速传输或用于脉冲式传输的需要而程序化。该装置主要是针对2型糖尿病病人，该等病人可在体内产生胰岛素但在数量和产生时间上并不能满足有效生物功能的需要。在此实例中，通过应用声波传输，本发明可在有或没有同时使用补充的药物治疗的情况下用以人工诱导糖尿病病人胰腺适当地释放胰岛素。

