



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102112176 B

(45) 授权公告日 2015.08.12

(21) 申请号 200980128390.8

(22) 申请日 2009.06.09

(30) 优先权数据

61/061,690 2008.07.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.01.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2009/052449 2009.06.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/010473 EN 2010.01.28

(73) 专利权人 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 W·史 C·T·陈 C·霍尔

B·拉朱 M·博默

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王英 刘炳胜

(51) Int. Cl.

A61M 37/00(2006.01)

(56) 对比文件

US 7232431 B1, 2007.06.19, 全文.

US 4027036 A, 1977.05.31, 全文.

WO 97/17018 A1, 1997.05.15, 全文.

WO 2006/131840 A2, 2006.12.14, 全文.

natalya Rapoport, Zhonggao Gao, Anne Kennedy. Multifunctional Nanoparticles for Combining Ultrasonic Tumor Imaging and Targeted Chemotherapy. 《J Natl Cancer Inst》. 2007, 第 99 卷 (第 14 期), 1095-1106.

审查员 张宇

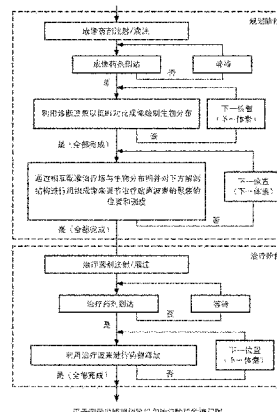
权利要求书1页 说明书13页 附图4页

(54) 发明名称

超声介导的药物递送

(57) 摘要

描述了一种用于向哺乳动物、特别是人递送治疗药剂的方法,包括(i)施予超声颗粒,在受到超声作用时所述超声颗粒发生物理变化,(ii)施予超声剂型的治疗药剂能够通过施加超声实现治疗药剂的释放,(iii)施加超声以实现超声颗粒中至少一些的物理变化,以及(iv)施加超声以刺激治疗药剂的释放。根据本发明,超声颗粒经受对其经由回波和/或发射的声响应的检测。处理这样获得的信息并使用处理的信息调整或调节超声介导递送的治疗药剂。可以使用单组颗粒(既充当超声成像示踪剂又充当给药递送赋形剂)或通过施加分立组的颗粒来执行这一操作。



1. 一种包括第一超声颗粒群体的组成, 所述超声颗粒包括治疗药剂, 其特征在于所述组成还包括无治疗药剂的第二超声颗粒群体, 用于在一方法中使用, 其中, 所述组成被施予并经受超声, 所述第二超声颗粒群体充当经受声学性质检测的成像示踪剂, 所述第一超声颗粒群体充当包括和释放所述治疗药剂的递送赋形剂, 并且其中, 所述第二超声颗粒群体与所述第一超声颗粒群体之间是成选定比例的。

2. 根据权利要求 1 所述的组成, 其中, 所述第二超声颗粒群体包括即使在低超声强度下也产生回波的颗粒, 并且其中, 所述第一超声颗粒群体包括在低于激活超声阈值时最小限度产生回波的颗粒。

3. 根据权利要求 2 所述的组成, 其中, 所述第二超声颗粒群体包括激活超声阈值较低的颗粒, 并且其中, 所述第一超声颗粒群体包括激活超声阈值较高的颗粒。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的组成, 其中, 所述第二超声颗粒群体包括较薄外壳的超声颗粒, 并且所述第一超声颗粒群体包括具有相同外壳组成和结构的较厚外壳的超声颗粒。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的组成, 其中, 所述第二超声颗粒是填充气体的微球。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的组成, 其中, 所述第一超声颗粒群体的颗粒包含于由聚焦超声波提供的热所激活的颗粒中。

7. 一种用于向哺乳动物递送如权利要求 1 所述的组成的系统, 包括用于向人体中发射超声波的施加器, 用于检测包括回波和发射的声响应的扫描器, 以及用于处理从所述扫描器接收的信息并向所述施加器馈送所处理的信息的控制单元。

超声介导的药物递送

技术领域

[0001] 本发明涉及通过应用超声来介导的对治疗药剂的施予和递送。

背景技术

[0002] 超声激活带药颗粒的治疗用途是可能用于各种临床应用的新兴技术。在超声对比成像和药物递送领域中,常规(未靶向)造影剂和靶向造影剂都可以使用。对于非部位特异性造影剂而言,可以通过在感兴趣区域精确地聚焦超声能量来实现靶向药物递送。超声造影剂的直径通常介于 0.1 和 8 μm 之间,其增大来自血池的回波振幅并能够检测到甚至小如毛细血管的血管。

[0003] 使用超声介导的药物递送的基本原理基于对部位特异性应用的需求,例如器官或组织特异性、肿瘤特异性或凝块特异性药物治疗。可以通过各种不同的方式将药物掺入到能够超声激活的颗粒(微泡、纳米颗粒和脂质体)中。利用这种技术进行靶向药物递送可能对于不需要大药物有效载荷获得生物效应的高度活性药物是最有用的。很多化疗治疗药剂、蛋白质、基于基因的药物、血栓溶解剂和其他治疗药剂对于利用超声和靶向声学活性载体递送具有充分大活性。随着新的靶向和药物释放规划策略的开发,超声活性颗粒可能成为用于靶向治疗的重要治疗赋形剂。

[0004] 癌症和心血管疾病一起占美国所有死亡人数的 57% 以上。这些疾病通常限于局部,通过诸如手术和辐射治疗的局部治疗常常能够缓解。很多药物和辐射对正常组织都有副作用,这导致存活率和生活质量降低。很多现有药物的副作用可以通过将其效应局限在疾病部位来减轻。另一方面,新兴形式的采用基因技术的治疗常常不是受限于副作用,而是受限于遗传物质对靶细胞内部的低递送效率。

[0005] 正在开发很多生物化学技术以加强定位并提高治疗药剂的吸收。诸如单克隆抗体的靶向分子有希望提供极好的特异性。设计出其他微观构造来封装治疗药剂并在一定条件下,例如检测到疾病特有分子种类时局部释放它们。然而,这样的方法大部分由于交互生物过程几乎难控制的复杂性而仍然无法实用。

[0006] 超声提供了一种复杂生物过程的替代方式来控制治疗药剂的释放或激活。某些治疗药剂的递送体,例如微泡和纳米小滴,可以通过适当的超声被触发,以释放它们的内容物。在基因递送的情况下,其中低效力比副作用更成为问题,甚至不需要将治疗药剂封装到微泡中。简单地将气泡与药剂混合可能足以实现更大效力。这种效果的最可能机制是,当气泡在超声场中振荡时,微观流体运动将治疗药剂驱动到细胞中或细胞膜中临时的开孔中,使分子能够自由运动。还知道,在存在微泡的情况下,超声能够打开血脑屏障,允许药物到达脑中的靶细胞(Hynynen, Harvard Medical School)。

[0007] 在期望的剂量范围之内给予所有治疗药物。低于这个范围,不会实现期望的治疗效果;高于这个范围,可能产生不希望有的毒效应。微泡介导药物递送技术一般是为了改善对递送过程的控制。然而,至今还没有测量递送到靶标部位的实际剂量水平的技术,无论是治疗之后的静态测量还是治疗期间的连续或重复测量。没有这种信息,将来的临床医生

将不得不“盲目地”执行这些新型医疗过程。超声通常用于释放治疗药剂或使治疗药剂被靶组织吸收。有若干因素影响超声能量的精确递送,从而在患病区域中触发期望的效果。由于内脏器官运动(例如心跳)或患者总体运动,患病区域通常是运动的。患者身体中填充了脂肪、骨骼、空气和流体的区域也会在超声束到达靶标部位之前改变或劣化超声束。因此,实时或反复调节超声启动装置是实现最佳治疗必须的。

[0008] 关于超声介导的药物递送的参考文献是 US 2003/0204141。在此描述了一种方法和系统,用于通过进行声能的治疗性传输增强治疗药剂吸收并对区域成像以利用相同的换能器和超声系统帮助指导治疗。至于该方法的药物递送部分,本参考文献仅仅解决了超声介导本身的问题。成像也是已知的例如靶组织成像。

发明内容

[0009] 提供一种能够最佳设置药剂剂量水平的超声介导递送治疗药剂的方法会是有利的。进一步有利的是提供一种允许对药物递送进行更准确空间控制的超声介导递送治疗药剂的方法。具体而言,希望提供一种能够提高靶向精确度和治疗药剂释放效率的超声介导递送治疗药剂的方法。

[0010] 为了更好地解决以上需求中的至少一个,本发明在一个方面中提供了一种向哺乳动物、特别是人递送治疗药剂的方法,包括(i)施予超声颗粒,在受到超声作用时所述超声颗粒发生物理变化,(ii)施予超声剂型的治疗药剂能够通过施加超声实现治疗药剂的释放,(iii)施加超声以实现超声颗粒中的至少一些的物理变化,以及(iv)施加超声以刺激治疗药剂的释放,其中,超声颗粒经受对其包括回波和/或发射的声响应的检测。

[0011] 在这里,检测声学性质允许在调谐与借助超声剂型递送治疗药剂相关的一个或多个参数中使用所获得的超声颗粒声学性质变化的信息。

[0012] 应当指出,检测声学性质是指一个物理步骤,其中,作为一个技术措施,用检测器(一般是超声成像系统)检测受到超声作用之前、期间或之后的颗粒。通常借助适当的软件支持的方法,使用计算机作为技术手段来解释从这个检测接收的信息并加以进一步利用。

[0013] 本发明在另一方面中提供了一种如上所述的方法,其中,两组超声颗粒被施予并受到超声作用,一组被检测声学性质,另一组包括并释放治疗药剂。目的是获得两组颗粒的混合物,第一组针对成像进行优化,第二组经优化以提供治疗剂量。

[0014] 根据另一方面,该方法可以类似地包含用于成像目的和治疗目的的两组颗粒。不过,可以利用成像药剂对血管系统的效应;血管在身体内的布置。这些药剂常常被设计成自由振荡,这样一来,在注射之后与血管壁有很大程度的交互。已经观察到这种交互可能导致血管通透性增大。本发明目的是允许一个气泡群体在激活第二组气泡进行药物或治疗释放之前增强成像和通透性。

[0015] 在又一方面中,本发明提供了这样一种方法,其中,施予具有至少两个不同水平声学性质的颗粒的混合物,一个水平与作为成像示踪剂的效果相关,另一种用于药物释放。

[0016] 本发明还提供了供任何上述方法中使用的超声颗粒。而且,本发明提供了一种组成,该组成包括包含治疗药剂的超声剂型,以供任何上述方法中使用。

[0017] 本发明还提供了一种适于执行上述方法的系统。

[0018] 施予超声颗粒和超声剂型通常是通过静脉内施予,但不排除其他类型的施予(例

如,施加到体腔中或动脉内或淋巴系统内)。

[0019] 本发明的详细描述

[0020] 在宽泛的意义上,可以结合通过施加超声能量(超声)影响治疗药剂的释放的任何方法描述本发明。根据本发明,在这样的方法中,包括了新颖的步骤,其中获得关于能由超声激活的被施予颗粒相关行为的信息,并将这样获得的信息用于调节释放治疗药剂的超声介导颗粒的行为中。

[0021] 由处于主动脉冲-回波模式或被动只接收模式的超声检测器检测并量化声学性质的变化,例如形式为非线性超声信号的回波和/或发射。结合对每单位量载体的治疗药剂量的先验知识,将所检测的信号或信号变化转换成所递送药剂剂量水平的估计。可以随着时间,从被治疗器官和相邻器官的不同区域收集并积累剂量水平的多个独立估计,以构建出治疗进度的完整、动态图片。

[0022] 治疗系统能够以人可以理解的格式显示剂量信息,临床医师或操作员能够使用该信息来调整、优化或终止治疗程序。或者,治疗系统能够采用算法控制药剂释放过程,使得递送到一区域的最佳剂量与患病器官理想地匹配。

[0023] 为了正确理解这里参考声学性质检测披露的本发明的构思,首先对描述本发明使用的各种术语给出解释。可以应用本发明的哺乳动物、尤其是人,以下简称为“人”。

[0024] 超声

[0025] 在现有技术中公知超声是能够用于(例如对子宫中的胎儿)成像的声能。越来越多地还将超声描述为能够通过影响超声敏感载体的物理性质来实现药物释放的外部能量源。

[0026] 通常利用发送(和接收)超声波的换能器探头施加超声。在使用超声激活药物递送时,基本要求是可以将超声波发射到人体中(即,这里接收的重要性在其次)。在执行本发明时,这样提供治疗施加器,用于向人体中发射超声。例如,在 WO 2006/131840 中描述了这样的施加器。

[0027] 作为超声的治疗应用的一般优势,将优选采用不仅用于向身体中发射超声,而且能够对身体组织等(例如肿瘤或血块)成像的设备。为此,可以使用上述 US 2003/0204141 中描述的设备,或任何其他超声成像设备。这样的设备是现有技术中已知的,例如在 US 2007/0255117、US 6527718、US7358226、WO 2006/131840 中描述的。

[0028] 超声颗粒

[0029] 这一术语一般是指诸如微泡、微颗粒、纳米颗粒、微型胶囊或纳米胶囊的颗粒,其共同点是在施加超声时它们发生物理变化。这种变化能够影响例如颗粒的物理状态(例如它们能够熔化)或其完整性(例如超声介导破坏微泡)或形状/尺寸(例如它们的大小能够振荡)或孔隙度(例如,它们能够使得其有效载荷暂时可为周围介质所用)。

[0030] 能够被超声激活的颗粒(以下简称超声颗粒)包括气态微泡的水悬浮液。这些有利地表现出气体(例如空气)和周围水介质之间声阻抗的大差异。这样的微泡能够将超声信号增强高达几百倍。在如下综述文章中给出了超声造影剂发展的详细描述:C. J. Harvey 等人 Eur. Radiol. 第 11 卷第 675-689 页(2001)和 J-M. Correias 等人 Eur. Radiol. 第 11 卷第 1316-1328 页(2001)。对这些微泡有尺寸要求;它们必须可在静脉内注射,且小到足以通过大部分组织的毛细血管;即,它们必须小于大约 8 微米。然而,非常小的微泡(大约

1 微米)不是非常容易产生回波,因此必须做出折衷。为了拥有高的回波反射性但仍能够通过大部分组织的毛细血管,3-4 微米被认为是最佳尺寸(A. L. Klivanov 的“Ultrasound Contrast Agents:Development of the field and current status”in Topics in Current Chemistry 第 222 卷第 73 页, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg(2002))。此外,颗粒的尺寸控制着颗粒的最佳成像频率或共振,因此优选选择 2 到 4 微米直径的颗粒,因为共振位于 1 到 10MHz 的医疗诊断成像频率范围中。

[0031] 早期公开利用超声成像造影剂药物递送的是 WO 97/33474。在这里解释微泡将如何在超声影响下空化,结果,将释放出结合的生物活性药剂并从而能够递送到靶标部位。除了 WO 97/33474 中描述的微泡之外,在现有技术中公开了很多其他适当的颗粒。例如,参考 WO 2005/039750,其描述了通过在水溶液中混合聚合电解质微凝胶体和胶体制造的核壳微颗粒。美国专利 5487390 和 5562099 分别描述了通过与多价离子接触以离子移变方式使合成聚合电解质凝胶化而形成的、用于超声成像的填充气体和填充造影剂的聚合微型胶囊。WO 89/06978 描述了由包含直链淀粉或合成可生物降解的聚合物的微颗粒构成的超声造影剂。EP 0441468 描述了由微颗粒构成的超声造影剂,该微颗粒的颗粒直径从 0.1 到 40 微米,由可生物降解的聚合物构成,可以从可聚合醛 (polymerisable aldehyde) 和沸点低于 60°C 的气体和 / 或液体获得这种可生物降解的聚合物。EP 0576519 描述了包括填充气体的囊泡的超声造影剂,该囊泡被描述为“微型气球”,包括由单原子层或一个或多个非蛋白质交联的或聚合化的两性分子基团 (amphiphilic moiety) 封装的气体微泡。US 2002/0150539 和 US 2005/0123482 描述了填充气态前体的脂质体,适于用作超声成像的造影剂或用作药物递送剂。WO 00/72757 描述了固定于表面的微泡,以供在超声造影剂和药物递送剂中使用。WO 2007/010442 中描述了供在超声介导药物递送中使用的部分填充了气体或气体前体的聚合颗粒。在 US 2006/0002994 中描述了具有增强的超声响应性的脂质体,其适于超声介导的药物递送,该脂质体基于包含乙二醇聚合物或低聚物的表面活性掺杂剂的掺入。

[0032] 超声剂型

[0033] 这个术语是指基本与上文所述相同类型的超声颗粒,增加的特征是包括治疗药剂。例如,可以通过(例如共价地)化学相互作用或通过物理相互作用(例如吸收)将治疗药剂结合到超声颗粒。也可以将治疗药剂掺入超声颗粒的腔中。还可以想到,仅仅通过混合在一起而使超声颗粒包括治疗药剂。

[0034] 治疗药剂

[0035] 这个术语是指对通过超声介导施予有用的任何生物活性药剂。这包括用于治疗疾病或失调的真正治疗药剂以及用于防止疾病或失调发生或恶化的预防药剂。它还包括诸如质粒 DNA 或 siRNA 的遗传物质。

[0036] 因此,考虑在本发明的背景中用作生物活性药剂的化合物包括具有治疗或预防效果的任何化合物。它可以是影响或参与组织生长、细胞生长、细胞分化的化合物,能够引起诸如免疫响应的生物作用的化合物,或者能够在一种或多种生物过程中发挥任何其他作用的化合物。范例的非限制性列表包括抗微生物药剂(包括抗菌药剂、抗病毒药剂和抗真菌药剂)、抗病毒药剂、抗肿瘤药剂、凝血抑制剂、抗血栓形成药剂、溶解血栓药剂、纤维蛋白溶解药剂、血管痉挛抑制剂、钙通道阻滞剂、血管扩张剂、抗高血压药剂、抗微生物药剂、抗生

素、表面糖蛋白受体抑制剂、抗血小板药剂、抗有丝分裂剂、微管抑制剂、抗分泌药剂、肌动蛋白抑制剂、改型抑制剂、抗代谢药物、抗增殖剂（包括抗血管生成药剂）、抗癌化疗药剂、抗炎类固醇或非类固醇抗炎药剂、免疫抑制药剂、生长激素拮抗剂、生长因子、多巴胺拮抗剂、放疗药剂、细胞外基质成分、ACE 抑制剂、自由基清除剂、螯合剂、抗氧化剂、抗聚合酶和光动力学治疗药剂。

[0037] 可以由氨基酸数量指代较小的肽（例如，二肽、三肽、四肽）。酰胺键数量较小的肽也可称为寡肽（最多 50 个氨基酸），而较高数量（超过 50 个氨基酸）的肽可以称为多肽或蛋白质。除了是氨基酸残基的聚合物之外，某些蛋白质还可以以所谓的四级结构为特征，即未必通过酰胺键化学链接而是通过本领域技术人员公知的力，例如静电力和范德华力键合的若干多肽的凝聚体。这里使用的术语肽、蛋白质或其混合体包括所有上述可能。

[0038] 通常，根据其生物活性选择蛋白质和 / 或肽。根据所选聚合物的类型，本过程可获得的产品高度适于蛋白质和肽的受控释放。在具体实施例中，蛋白质或肽是生长因子。

[0039] 可以有利地包含在带负载聚合物中的肽或蛋白质或包括肽或蛋白质的实体的其他范例包括但不限于免疫原性的肽或免疫原性的蛋白质，其包括，但不限于如下：

[0040] 毒素，例如白喉毒素和破伤风毒素。

[0041] 病毒表面抗原或病毒的部分，例如腺病毒、埃伯斯坦 - 巴尔 (EB) 病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、疱疹病毒、HIV-1、HIV-2、HTLV-III、流感病毒、乙型脑炎病毒、麻疹病毒、乳头状瘤病毒、副粘病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、风疹病毒、牛痘（天花）病毒和黄热病毒。

[0042] 细菌性表面抗原或细菌的部分，例如百日咳杆菌、幽门螺杆菌、破伤风杆菌、白喉棒状杆菌、大肠杆菌、流感嗜血杆菌、克雷伯氏菌属、嗜肺军团菌、牛型分枝杆菌、麻风分枝杆菌、结核杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌、沙门氏菌、志贺氏菌属、金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌、霍乱弧菌和鼠疫耶尔森氏菌。

[0043] 致病寄生虫表面抗原或寄生虫部分例如间日疟原虫（疟疾）、恶性疟原虫（疟疾）、卵形疟原虫（疟疾）、三日疟原虫（疟疾）、热带利什曼原虫（利什曼病）、杜氏利什曼原虫（利什曼病）、巴西利什曼原虫 (*Leishmania braziliensis*)（利什曼病）、罗得西亚锥虫 (*Trypanosoma rhodesense*)（昏睡病）、冈比亚锥虫（昏睡病）、克氏锥虫（查格斯氏病）、曼氏血吸虫（血吸虫病）、埃及血吸虫 (*Schistosoma haematobium*)（血吸虫病 (schistosomiasis)）、日本血吸虫（血吸虫病）、旋毛虫（旋毛虫病）、十二指肠类圆线虫 (*Strongyloides duodenale*)（十二指肠钩虫病）、十二指肠钩虫线虫 (*Ancylostoma duodenale*)（十二指肠钩虫病）、美洲钩虫（十二指肠钩虫病）、班氏丝虫（丝虫病）、马来丝虫（丝虫病）、罗阿丝虫（丝虫病）、双瓣线虫（丝虫病）、麦地那丝虫 (*Dracuncula medinensis*)（丝虫病）和旋盘尾丝虫（丝虫病）。

[0044] 免疫球蛋白，例如 IgG、IgA、IgM、抗狂犬病免疫球蛋白和抗牛痘免疫球蛋白。

[0045] 抗毒素，例如肉毒抗毒素、白喉抗毒素、气性坏疽抗毒素、破伤风抗毒素。

[0046] 引起对口蹄疫的免疫响应的抗原。

[0047] 激素和生长因子，例如促卵泡激素、催乳素、血管生成素、表皮生长因子、降钙素、促红细胞生成素、促甲状腺素释放激素、胰岛素、生长激素、胰岛素样生长因子 1 和 2、

骨骼生长因子、人绒毛膜促性腺激素、促黄体生成激素、神经生长因子、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、促黄体生成激素释放激素 (LHRH)、甲状旁腺激素 (PTH)、促甲状腺素释放激素 (TRH)、加压素、胆囊收缩素和促肾上腺皮质激素释放激素 ; 细胞因子, 例如干扰素、白细胞间介素、集落刺激因子和肿瘤坏死因子 ; 纤溶酶, 例如尿激酶、肾纤溶酶原激活剂 ; 以及凝血因子, 例如蛋白质 C、因子 VIII、因子 IX、因子 VII 和抗凝血酶 III。

[0048] 其他蛋白质或肽的范例是白蛋白、心房利钠因子、肾素、超氧化物歧化酶、 α 1- 抗胰蛋白酶、肺表面活性物质蛋白、杆菌肽、抑氨肽酶 B 素、环孢素 (cydosporine)、 δ 睡眠诱导肽 (DSIP)、内啡肽、胰高血糖素、短杆菌肽、黑素细胞抑制因子、神经降压素、催产素、生长抑素 (somostatin)、壬肽抗压素 (terprotide)、血清胸腺因子、胸腺素、DDAVP、皮啡肽、蛋氨酸 - 脑啡肽、肽聚糖、饱满素 (satielin)、胸腺五肽、纤维蛋白降解产物、去脑啡肽 (des-enkephalin)- α - 内啡肽、促性腺激素释放激素、醋酸亮丙瑞林、 α -MSH 和美克法胺。

[0049] 抗肿瘤药剂, 例如六甲聚脒胺 (altretamin)、氟脲嘧啶、安吡啶 (amsacrin)、羟基脲、天冬酰胺酶、异环磷酰胺 (ifosfamid)、博来霉素、环己亚硝脲 (lomustin)、白消安、马法兰、苯丁酸氮芥、疏基嘌呤、氮芥 (chlormethin)、甲氨蝶呤、顺铂、丝裂霉素、环磷酰胺、甲基苄肼、阿糖胞苷、替尼泊甙 (teniposid)、氮烯咪胺 (dacarbazine)、塞替哌、放线菌素 D、硫鸟嘌呤 (tioguanin)、柔红霉素、曲奥舒凡 (treosulphan)、阿霉素、硫替哌 (tiophosphamide)、雌莫司汀 (estramucin)、长春花碱、依托格鲁 (etoglucide)、长春新碱、依托泊甙 (etoposid)、长春地辛和紫杉醇。

[0050] 抗微生物药剂包括 :

[0051] 抗生素, 例如氨基苄青霉素、乙氧萘青霉素、羟氨基苄青霉素、苯唑青霉素、唑酮氨基苄青霉素、青霉素 G、羧苄青霉素、苯氧甲基青霉素、双氯青霉素、苯氧乙基青霉素、氟氯苯唑青霉素、氧哌嗪青霉素、氮卓唑青霉素、磺苄青霉素、甲氧苄青霉素、羧噻吩青霉素、硫苯咪唑青霉素、头孢菌素 : 头孢氯氨基苄、头孢噻吩酸、头孢羟氨基苄、头孢匹林、头孢羟唑、头孢拉定、头孢曲唑、头孢磺吡苄 (cefsulodine)、头孢唑啉、头孢噻甲羧肟 (ceftazidim)、头孢氨苄苯唑 (ceforanide)、头孢曲松 (ceftriaxon)、头孢甲氧噻吩、头孢呋辛、头孢乙晴、拉氧头孢和头孢氨苄。氨基糖苷类, 例如丁氨卡那霉素、新霉素、双去氧卡那霉素 (dibekacyn)、卡那霉素 (kanamycin)、庆大霉素、奈替米星 (netilmycin)、托普霉素。大环内酯类, 例如两性霉素 B、新生霉素、杆菌肽、制霉菌素、克林霉素、多粘菌素、粘菌素、螺旋霉素、红霉素、壮观霉素、林可霉素、万古霉素。四环素类, 例如金霉素、土霉素、去甲金霉素、氢吡四环素、脱氧土霉素、四环素和米诺环素。其他抗生素例如是氯霉素、利福霉素、利福平和甲砒霉素。

[0052] 化疗药剂例如是磺胺类药物、磺胺嘧啶 (sulfamethizol)、磺胺甲噻二唑、磺胺二甲氧基嘧啶、磺胺甲基异恶唑、磺胺二甲基嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲氧哒嗪、磺胺二甲异恶唑、磺胺苯吡唑 (sulfaphenazol)、磺胺林、磺胺二甲基异嘧啶 (sulfisomidin)、磺胺甲嘧啶、磺胺异恶唑和具有磺胺甲基异恶唑或磺胺美曲的甲氧卡氮嘧啶。

[0053] 尿路杀菌剂, 例如甲胺、喹诺酮 (诺氟沙星、西诺沙星)、萘啶酮酸、硝基化合物 (呋喃妥因、硝呋醇) 和奥索利酸。

[0054] 用于厌氧性感染的药物, 例如甲硝唑。

[0055] 用于结核病的药物, 例如氨基水杨酸、异烟肼、环丝氨酸、利福平、乙胺丁醇、硫卡利特、乙硫异烟胺和紫霉素。

[0056] 用于麻风病的药物,例如胺苯硫脲、利福平、氯苯吩嗪、阿地矾钠和对位氨基双苯矾(DDS,氨苯矾)。

[0057] 抗真菌药剂,例如两性霉素 B、酮康唑、克霉唑、咪康唑、益康唑、游霉素、氟胞嘧啶、制霉菌素(nystatine)和灰黄霉素。

[0058] 抗病毒药剂,例如阿昔洛维、碘苷、三环癸胺(amantidine)、美替沙脞、阿糖胞苷、阿糖腺苷和更昔洛韦。

[0059] 变形虫病的化学治疗药物,例如氯喹、双碘喹啉、氯碘羟喹、甲硝唑、去氢吐根碱、巴龙霉素、二氯尼特、糠酸替硝唑和吐根碱。

[0060] 抗疟疾药剂,例如氯喹、乙胺嘧啶、羟基氯喹、奎宁、甲氟喹、磺胺多辛/乙胺嘧啶、喷他脞、苏拉明钠、伯氨喹、甲氧卡氨嘧啶和氯胍。

[0061] 抗蠕虫药剂,例如酒石酸氧铈钾、硝噻哒唑、二巯基琥珀酸铈钠、奥沙尼喹、苄酚宁、哌嗪、双氯酚、吡喹酮、乙胺嗪、双羟萘酸噻嘧啶(pyrantelparmoate)、海恩酮、扑蛻嗪(pyrrivium pamoat)、左旋咪唑、睇波芬、甲苯咪唑、四咪唑、美曲磷酸、噻苯达唑和氯硝柳胺。

[0062] 抗炎症药剂,例如乙酰水杨酸、甲芬那酸、阿氯芬酸(aclofenac)、萘普生、偶氮丙唑酮(azopropanone)、尼氟灭酸、苄达明、羟布宗、双氯芬酸、吡罗昔康、非诺洛芬、吡洛芬、氟比洛芬、水杨酸钠(sodium salicylate)、萘普生舒林酸(ibuprofensulindac)、吲哚美辛、噻洛芬酸、酮洛芬和托美汀。

[0063] 抗痛风药剂,例如秋水仙碱和别嘌醇。

[0064] 在中心起作用的(阿片样物质)止痛剂,例如阿芬太尼、美沙酮、苯胍米特、吗啡、丁丙诺啡(buprenorfine)、尼可吗啡、布托啡诺(butorfanol)、喷他佐辛、可待因、哌替啶、右旋吗酰胺、哌胍米特(piritranide)、右丙氧芬、舒芬太尼和芬太奴。

[0065] 局部麻醉剂,例如阿替卡因(articaine)、甲哌卡因、丁哌卡因、丙胺卡因、依替卡因、普鲁卡因、利多卡因和丁卡因。

[0066] 用于帕金森病的药物,例如三环癸胺(amantidine)、苯海拉明、阿朴吗啡、爱普杞嗪、甲磺酸苯扎托品、麦角胍(lergotril)、比哌立登、左旋多巴、溴麦角环肽、麦角乙脞、卡比多巴、甲哌噻吨(metixen)、氯苯沙明、奥芬那君、赛克立明、丙环定、右苄替米特和苯海索。

[0067] 中心活性的肌肉松弛剂,例如巴氯芬、卡立普多、氯美扎酮、氯唑沙宗、环苯扎林、丹曲林、地西泮、非巴氨酯、美芬诺酮(mefenoxalone)、美芬辛、美他沙酮(metoxalone)、美索巴莫和托哌酮。

[0068] 皮质类固醇,包括:

[0069] 盐皮质类固醇,例如皮质醇、去氧皮质酮和氟氢化可的松。

[0070] 糖皮质类固醇,例如倍氯米松、培他米松、可的松、地塞米松、氟轻松、醋酸氟轻松、氟可龙、氟米龙、氟泼尼龙、氟氢缩松(flurandrenolide)、哈西奈德、氢化可的松、甲羟松、甲泼尼龙、帕拉米松、泼尼龙龙、强的松和曲安西龙(曲安奈德)。

[0071] 男性激素包括:

[0072] 治疗中所使用的男性激素类固醇,例如达那唑(danazole)、氟甲睾酮、美睾酮、甲基睾丸素、睾丸激素及其盐。

[0073] 治疗中所使用的合成代谢类固醇,例如卡普睾酮、诺龙及其盐、屈他雄酮、氧甲氢龙、乙雌烯醇、羟甲烯龙、甲雄烯二醇、康力龙、去氢甲睾酮和睾内脂。

[0074] 抗雄激素物质,例如醋酸环丙氯地孕酮。

[0075] 雌激素包括治疗中所使用的雌激素类固醇,例如己烯雌酚、雌二醇、雌三醇、乙炔雌二醇、美雌醇和炔雌醚。

[0076] 抗雌激素,例如氯烯雌醚、克罗米酚、乙胺氧三苯醇 (ethamoxytriphetol)、萘福昔定和三苯氧胺。

[0077] 孕酮,例如烯丙雌醇、去氧孕烯、地美炔酮、去氢孕酮、乙雌烯醇 (ethinylestrenol)、炔孕酮、双醋炔诺醇 (ethynadiol diacetate)、炔诺醇 (etynodiol)、羟孕酮、左炔诺孕酮、炔雌烯醇、甲羟孕酮、甲地孕酮、炔诺酮、去甲基脱氢羟孕酮、异炔诺酮、诺炔孕酮和黄体酮。

[0078] 甲状腺药物包括:

[0079] 治疗中所使用的甲状腺药物,例如左旋甲状腺素和碘塞罗宁。

[0080] 治疗中所使用的抗甲状腺药剂,例如卡比马唑、甲巯咪唑、甲硫氧嘧啶和丙硫氧嘧啶。

[0081] 除了水溶性生物活性药剂之外,也可以掺入其他水溶性化合物,例如抗氧化剂、离子、螯合剂、染料、成像化合物。

[0082] 优选治疗药剂在癌症(例如抗肿瘤)和心血管疾病(例如,血栓治疗或防止)领域中。这些构成能够受益于超声介导递送的治疗药剂中最好的候选者。

[0083] 声学性质的检测

[0084] 在本发明中包括了一个步骤,其解决了如下需求等:在治疗之前、期间或之后,更好地了解治疗药剂的剂量水平的适当设置以及为了释放治疗药剂而施加超声的部位和特性。

[0085] 通常认为,如果在超声介导释放治疗药剂的过程的一部分中,(在这些颗粒受到超声作用的时间点上或之后)检测所施予超声颗粒的声学性质,可以应用从其获得的信息在过程的一个或多个后续部分中调整或调节治疗药剂的释放。

[0086] 在一个实施例中,采用单组超声颗粒。在这种情况下,这些颗粒包括治疗药剂。一开始施予的颗粒受到超声作用。这一作用带来的物理变化(通常用于实现药剂的释放)同时带来声学性质的变化。然后使用适当的设备,例如超声扫描器,以检测超声介导的药物释放期间所施予颗粒的声学性质。这可以是来自颗粒的声回波(如果扫描器设置在脉冲-回波模式)或声发射(如果扫描器设置在被动只接收模式)的形式。

[0087] 然后可以处理这样检测到的声学性质。适当地,控制单元分析与释放过程相关联的声信号变化或特性发射,并产生所释放药剂剂量的估计。可以为多个空间位置进行估计并随着时间更新所述估计。可以考虑到每单位量载体的治疗药剂量的先验知识给出估计。在以下范例中简言之:从特定预选部位(例如肿瘤及其周围正常组织)上与每个小检测体积(由成像空间分辨率决定)之内递送的超声颗粒相关联的声信号强度,可以计算出有多少颗粒受到超声的影响。这样能够计算如果利用相同设置重复颗粒施予和超声激活,在每个小的检测体积之内可以释放的治疗药剂的最大量。于是在超声激活期间可以计算肿瘤和周围正常组织之内总的治疗药剂释放(例如每立方毫米)并随时间更新。

[0088] 可以向操作员呈现最近释放的剂量以及累积的剂量的直观显示。可以将剂量信息叠加在解剖图像上,解剖图像可以是 2 维的或 3 维的,从而可以将所提供治疗的定位与患者解剖结构配准。

[0089] 控制单元可以采取各种形式。它可以是分立的或集成的硬件装置,但也可以是运行于扫描器上的软件部分。

[0090] 作为另一种硬件选择,可以将施加器(用于向施予颗粒的人发送超声波)构造为扫描器的外加部件。如果需要,施加器实际上可以与扫描器是同一个。

[0091] 可以通过各种方式进行声学分析和处理所获信息的方法。通过示范性描述,可以设想操作员使用已递送剂量信息来决定最佳行动过程。他或她的选择包括:继续治疗,响应于治疗位置的次最佳放置或为了生成新的治疗位点而在空间上偏移施加器或其超声束,以及终止治疗。作为选择,控制单元可以包括激活、去活和控制施加器上各种参数的功能。然后可以实施闭环反馈控制环路,使得实际递送的剂量与操作员(例如医生)预定义的治疗计划最佳地匹配。作为另一选择,可以利用信号处理从脉冲-回波测量提取信息,从而能够对超声介导的递送进行自适应控制。例如,可以从作为超声扫描器的图像采集一部分而获得的脉冲-回波数据估计声衰减和畸变。这种信息可用于自适应地控制施加器以实现最佳的药剂递送效力和最小的副作用。

[0092] 可以为控制单元馈送关于边界的信息。例如,可以向操作员提供递送剂量的上限值(例如副作用边界)以便限制副作用。控制单元可以类似地向操作员提供递送剂量的下限(治疗)值,以便保证充分的效力。作为另一选项,可以额外施予回波生成造影剂的注射,以便进行治疗验证。例如,可以注射靶向(预计)针对治疗的免疫或其他生物响应的造影剂以揭示疗程的精度和质量。

[0093] 在另一实施例中,至少两组超声颗粒被施予并受到超声作用,一组(第一组)进行声学性质检测,另一组(第二组)包括并释放治疗药剂。于是,第一组超声颗粒实际上充当成像示踪剂,另一组超声颗粒充当包括和释放治疗药剂的递送赋形剂。

[0094] 优选地,将本实施例作为两阶段过程来执行,包括作为第一阶段的规划阶段(其中成像示踪剂被施予并进行声学性质检测)以及作为第二阶段的治疗阶段,其中施予携带药物的声学活性颗粒(典型地为超声剂型)并进行治疗药剂释放。

[0095] 应当指出,术语“阶段”未必是指单次施予。实际上,在规划阶段中,将成像示踪剂一次或多次精确地注射到血流中,最佳地设计出示踪剂分布和治疗超声束的放置,以确定实际的治疗区。

[0096] 本发明就这样描述了将一种或多种声学示踪剂用于超声辅助药物递送的新方法。图 1 中给出了示范性方案。在这里,先后向血流中注射(或灌注)至少两种已知超声药剂。第一种是给定数量的稳定柔性微泡(例如带脂质外壳、填充全氟碳化物气体的微泡),充当成像示踪剂,以进行连续对比成像。这种示踪剂提供了接下来施予的药物的分布信息,还将用于设计和调节后续治疗波束。第二种药剂将充当药物递送赋形剂(超声剂型)并包含规划量的微型胶囊、纳米颗粒或脂质体或其他声学活性颗粒(超声颗粒)作为药物载体,用于精确靶向的药物递送。还可以采用多种示踪剂和/或多种药物载体的组合。

[0097] 通常,在规划阶段中,利用较小已知量(注射前校准)的第一种造影剂注射来估计感兴趣区域中所需的药物量。该步骤提供了关于感兴趣区域中造影剂微泡的量、浓度

和造影剂动力学（例如，流入、排出以及分数血容量）的信息。通常利用（不限于）低振幅（即低 MI）诊断超声场实现第一步骤。MI（机械指数）是针对有关超声诱发的机械生物效应（尤其是有损的惯性空化）的可能性的度量。利用同一注射（灌注）或在新的造影剂注射之后，打开同一成像设备或新治疗装置的治疗超声场，从而可以显现出每个治疗超声束的焦点，而微泡破坏是有限的或声辐射力诱发造影剂微泡位移。通过这种方式，与低 MI 诊断超声场相比，可以调节感兴趣区域之内治疗超声焦点的强度。可以将造影剂分布（如携带药物的颗粒的预测分布那样）和治疗超声场的实际焦点位置与底层解剖结构的超声图像（例如，用于大血管界标的常规或谐波 B 模式甚至是多普勒成像）相关并配准。

[0098] 在造影剂注射刚刚结束时或在短时间之后，利用来自先前用造影剂群体进行的低 MI 对比成像的信息，根据估计的局部浓度和速率，可以激活流向同一感兴趣区域的较大校准量的带药颗粒。一旦检测到携带药物的超声活性颗粒或在注射部位和感兴趣区域之间校准时间过去之后，激活治疗波束并在解剖超声成像的指导下扫描靶向区域，解剖超声成像利用了针对造影剂分布和超声焦点位置两者的配准图。声学激活携带药物的药剂是要利用超声（例如，在更高 MI 和 / 或更大脉冲宽度下）使药剂瓦解，以便释放它们的药品有效载荷。可以由治疗医生手工发起或利用可编程触发器自动发起激活。

[0099] 在注射之前校准和规划带药颗粒的总量、浓度和注射速率。选择成像微泡和药物递送赋形剂之间的比例，从而掺入充分多的药物，因此比例可以是 1 : 10 甚至 1 : 100 或更大。可以采用多个载体与多个交互药物的组合以实现最佳治疗效果。

[0100] 这种方法有下列好处，即可以反复查询成像示踪剂（利用低 MI 对比成像或利用多次造影剂注射）且可以检测其特定识别标志。对于靶向造影剂而言，都可以利用相同的靶向半分子对成像气泡和药物递送赋形剂改性。可以利用靶向造影剂和聚焦良好的超声的组合来大大改善靶向精度。

[0101] 非破坏性对比成像和破坏诱发的药物释放所需的最低和最高超声能量水平（包括中心频率、振幅、脉冲宽度以及脉冲重复率、频率或帧率）是由成像示踪剂和载药示踪剂（例如柔性薄壳和厚壳的微泡、纳米颗粒和脂质体）两者的尺寸和组成决定的。也可以通过超声能量水平调节局部药物释放速率。

[0102] 应当明了，其他类似实施例是可能的：例如，首先注射示踪剂药剂，然后通过任何传统手段，例如破坏和破坏 / 重新灌注等，显现出治疗区，然后细调治疗参数以调节治疗波束，然后接下来注射带药颗粒并通过后续治疗波束激活。

[0103] 在又一实施例中，为了增强靶向精度和药物释放效率，同时注射成像药剂和带药造影剂的混合物（即，超声颗粒和超声剂型）并有选择地激活以进行成像和药物释放。

[0104] 为了选择性激活，需要两种不同颗粒在超声响应性方面彼此不同。可以参考以下示范性实施例解释这一点。

[0105] 于是，将至少两种微泡群体很好地混合并同时注射（或灌注）到血流中：少量的柔性微泡（例如脂质微泡）用于成像，而较大的相对不柔软的微型胶囊（例如，携带药物的具有更大激活阈值的聚合物微泡）用于靶向药物递送。

[0106] 为了估计感兴趣区域中所需的药物量（即，载药微型胶囊的数目），使用少量的柔性微泡连同连续低 MI 对比成像，通过评估感兴趣区域处柔性微泡的浓度和造影剂动力学（例如流入、排出以及分数血容量）来估计和确定一段时间内的造影剂量。同时，较大的

载药微型胶囊（激活阈值更大）到达靶标区域，在治疗医生发起时，可以利用强度高于激活阈值的超声（振幅和脉冲宽度都更大）打开微型胶囊以释放它们的药品有效载荷。可以由治疗医生手工发起或利用可编程触发器自动发起激活。

[0107] 也可以将具有不同外壳厚度（但直径相似）或不同壳厚直径比的聚合物微泡用作不同微泡群体。这是因为外壳较厚的聚合物微型胶囊（拥有相同的外壳材料）通常更难以激活（破坏）。薄壳药剂已经在低 MI 下产生回波或被理想地破坏（在给定时间内断断续续被破坏）了，以便进行流入 / 排出灌注动力学测量而不破坏更厚外壳的带药药剂。这样能够进行多次评估或甚至进行“高 MI”成像，其中高 MI 是指 MI 大到足以破坏薄壳气泡而对厚壳气泡影响最小。因此，通过仔细设计各种气泡群体的尺寸和壳厚，可以针对特定微泡群体设计特定的超声激活压力。

[0108] 可以将薄壳成像药剂或第三种超声造影剂微泡群体（例如中等厚度聚合物外壳、填充气体的微型胶囊，其声学破坏大于薄壳成像气泡但小于厚壳带药微型胶囊）用于治疗超声束焦点的可视化。第三群体用于增大周围组织的通透性。

[0109] 在仅有薄壳成像药剂的情况下，可以将每个治疗超声束焦点区域周围有限的气泡破坏或辐射力诱发的气泡运动用于治疗波束的可视化。在既有薄壳药剂又有中等厚壳药剂的情况下，可以通过发射两个超声脉冲并比较它们的相应回波来实现可视化：具有较低振幅的第一脉冲仅在一会儿时间内破坏薄壳成像药剂，而具有稍大振幅的第二脉冲破坏薄壳和中等厚壳以及气体微型胶囊。进一步可以利用具有明确破坏阈值的中等厚度造影剂校准治疗区上所需的治疗超声强度；可以在不同深度上调节超声强度，使得开始发生药剂破坏。

[0110] 非破坏性对比成像和破坏诱发的药物释放所需的最低和最高超声能量水平是由薄、中等厚度和厚外壳微泡的尺寸和组成决定的。

[0111] 用于检测气泡存在的微泡在低机械指数下对所施加超声做出反作用，而填充药物的微型胶囊不会在低 MI 下做出反应，而是仅在高 MI 下给出信号。这需要有脂质外壳的、或者薄白蛋白外壳的气泡作为成像气泡，而硬外壳气泡作为可用超声激活的药物递送赋形剂。

[0112] 厚壳微型胶囊具有非常低的散射能力（即散射截面），因此在通常用于低 MI 对比成像中的低声压声学激活（即破裂或瓦解）微型胶囊之前，是“看不见”的（尤其是在谐波成像模式下）。因此，厚壳微型胶囊的存在带来了无关紧要的衰减，对于用薄壳微泡进行低 MI 对比成像而言仅导致成像灵敏度很小的降低。

[0113] 选择薄壳成像微泡和厚壳药物递送药剂之间的比例，从而掺入充分多的药物，因此比例可以是 1 : 10 甚至 1 : 100 或更大。对于药物递送应用而言，并非总是需要将强度限制到成像范围。因此，打开厚壳微型胶囊所需的更高压力不一定带来问题。

[0114] 理想地，用于对比成像和药物释放的微泡和微型胶囊具有相同的表面特性（但外壳厚度不同）。在这一实施例中，载药药剂是硬壳微型胶囊，例如聚合物外壳的微泡，这意味着为了使表面特性相同，成像药剂也可以是聚合物气泡。这里的优点是，成像气泡的生物分布与载药气泡完全相同，由此允许使用成像气泡来推断回波产生性能更小的药物释放气泡的量和存在。

[0115] 可以参考造影剂的现有制造实现本发明，现有制造具有明确的尺寸分布（窄的或单一散布的），具有可重复的和鲁棒的外壳特性（化学成分、厚度）。在图 2 中给出了两种

聚合物微型胶囊样本的尺寸分布。对微泡尺寸和外壳特性的这种认真控制确保了存在尖锐的压力转变点,在该点,微泡从完全封装的颗粒成为具有可用药物或遗传物质的空壳。这种技术的另一优点是微泡全都含有已知量的药物(简单的数量密度乘以每个颗粒的药物),这使得药品介入递送的量化更加简单。

[0116] 优选在额外的油相中掺入诸如药物的治疗药剂,产生部分填充油、部分填充气体的胶囊。可以存在于这种油相中的药物范例是能够在低浓度使用的紫杉醇或其他抗癌药剂。有了填充气体的聚合物外壳示踪剂胶囊和部分填充包含治疗药剂的油的用于治疗聚合物外壳胶囊,就可以实现优选实施例。如果将同样的制备方法(喷墨式印刷或预先混合乳化)用于合成部分填充油或完全填充气体的胶囊,胶囊的尺寸分布不受影响。不过,如果如图 5 所示,胶囊是部分填充油的,声学阈值受到影响。

[0117] 要理解,本发明不限于上述实施例和公式。还要理解,在权利要求书中,“包括”一词不排除其他元件或步骤。在因涉及单数名词而采用了诸如“一”、“一个”、“该”的不定冠词和定冠词的情况下,其仍然包括该名词的复数形式,除非另行明确说明。

附图说明

[0118] 将参考以下非限制性范例和所附非限制性附图来例示说明本发明。

[0119] 图 1 示出了用于例示说明上述两阶段过程中规划和治疗阶段的流程图。

[0120] 图 2 示出了两个微型胶囊喷墨样本的尺寸分布。

[0121] 图 3 提供了范例中论述的试验装置的示意图。首先混合成像造影剂 MP1950 和聚合物外壳的微型胶囊药剂 IJ05232(作为药物赋形剂),然后将其注入去离子化水中。IJ05232 是基于聚合物的薄壳微型胶囊药剂(聚合物/内核 = 4;90nm 外壳厚度,在 MI 中阈值为 0.25,低但尖锐)。可以在 Bohmer 等人在 Colloids and Surfaces A, 2006(289)96-104 中针对单分散聚合物外壳胶囊的文章找到制备这些微型胶囊的描述。还参考 WO 2006/003581A1。

[0122] 图 4 示出了两个连续图像帧:(a)在 -22dB 的极低发射功率(对应于显示器上的“降级”MR = 0.1)的监测模式下,仅看到成像药剂 MP1950 微泡具有 80dB 的高接收增益;以及(b)在 -12dB 的更大发射功率(对应于显示器上“降级”MI = 0.4)的脉冲模式下,成像药剂 MP1950 微泡和聚合物药剂 IJ05232 微型胶囊都被观察到具有 60dB 的更低接收增益,因为它们在脉冲模式下被强烈超声破坏。

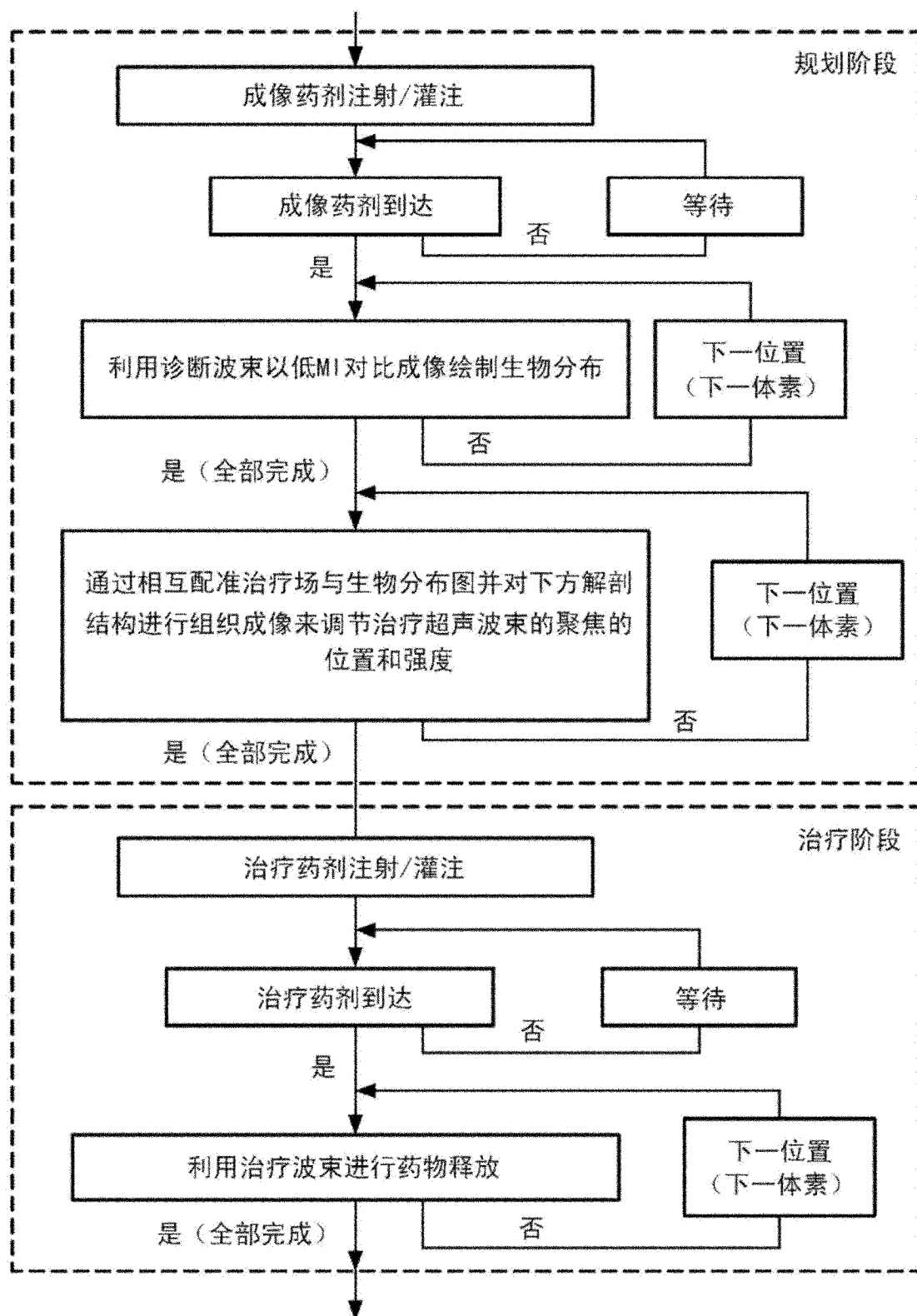
[0123] 图 5 针对空心 and 封入油的微型胶囊样本根据 1MHz 的机械指数、32 个周期声波作用脉冲示出了百分比事件计数。将每次微型胶囊激活计为一个事件。根据对 4% 以上的实测百分比事件计数的线性拟合(蓝色短划线),针对填充空气的微型胶囊的尖锐激活阈值在 0.5 的 MI 附近。根据线性拟合(绿色实线)将封入油的微型胶囊的激活阈值增加到 0.55。

具体实施方式

[0124] 如图 3 所示,首先混合基于脂质的成像药剂(MP1950,弗吉尼亚大学)和基于聚合物的厚壳微型胶囊药剂(直径为 3.26 μm 的 IJ05232, Philips Research)的混合物,然后将其注入水箱中。垂直定位连接到 Sonos 7500 超声扫描器的扇形超声探头 S3 并在底部上放置一块双层吸声材料。利用由用于连续对比成像的低 MI 监测模式和用于造影剂破坏的脉

冲模式 (MI 高得多) 构成的对比度模态操作超声扫描器。如图 4a 所示, 在 -22dB 的极低发射功率 (对应于显示器上的“降级” $\text{MI} = 0.1$ 或水中 3cm 处实际 $\text{MI} \sim 0.16$) 的监测模式下, 仅看到成像药剂 MP1950 微泡具有 80dB 的高接收增益。在图 4b 中, 在 -12dB 的更大发射功率 (对应于显示器上的“降级” $\text{MI} = 0.4$ 或水中 3cm 处 $\text{MI} \sim 0.52$) 的脉冲模式下, 观察到成像药剂 MP1950 微泡和聚合物药剂 IJ05232 微型胶囊都具有 60dB 的更低接收增益, 因为它们都被脉冲模式下的强烈超声破坏。降低接收增益以补偿发射功率的增大。

[0125] 这种方法有下列好处, 即可以反复查询成像气泡且可以检测其特定识别标志。对于靶向气泡而言, 可以利用同样的靶向半分子对成像气泡和药物递送赋形剂改性, 或在独立实施例中, 治疗药剂可以不是靶向的而是在与被靶向成像微泡相邻的流中。



用于例示说明规划阶段和治疗阶段的流程图

图 1

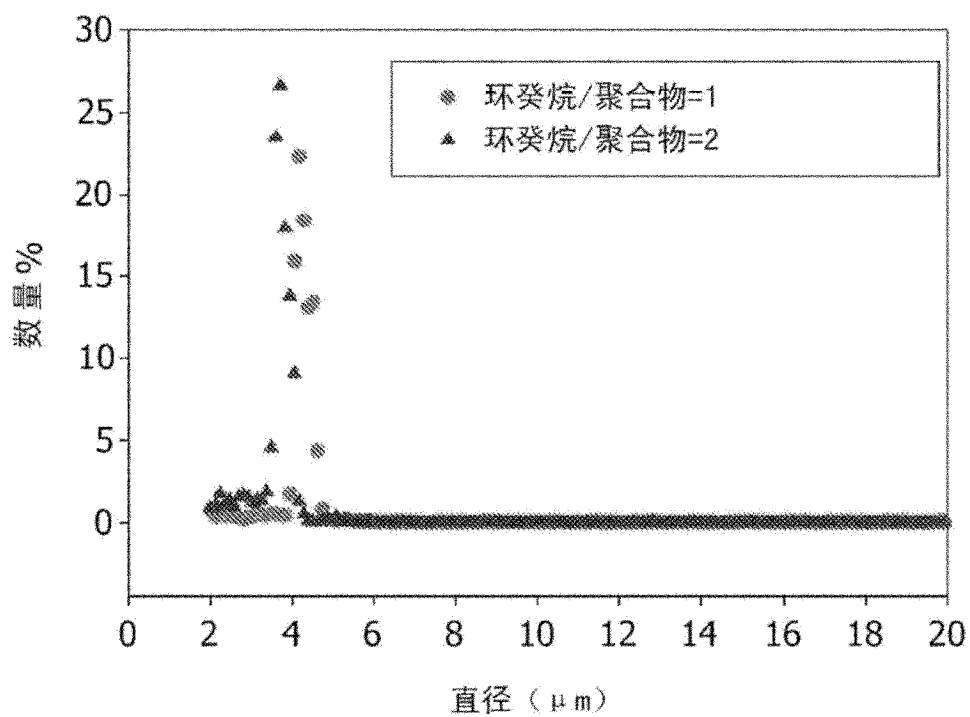


图 2

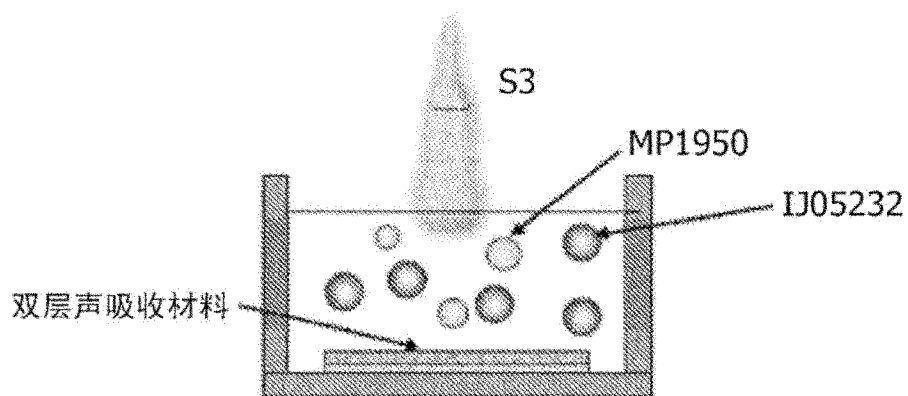


图 3

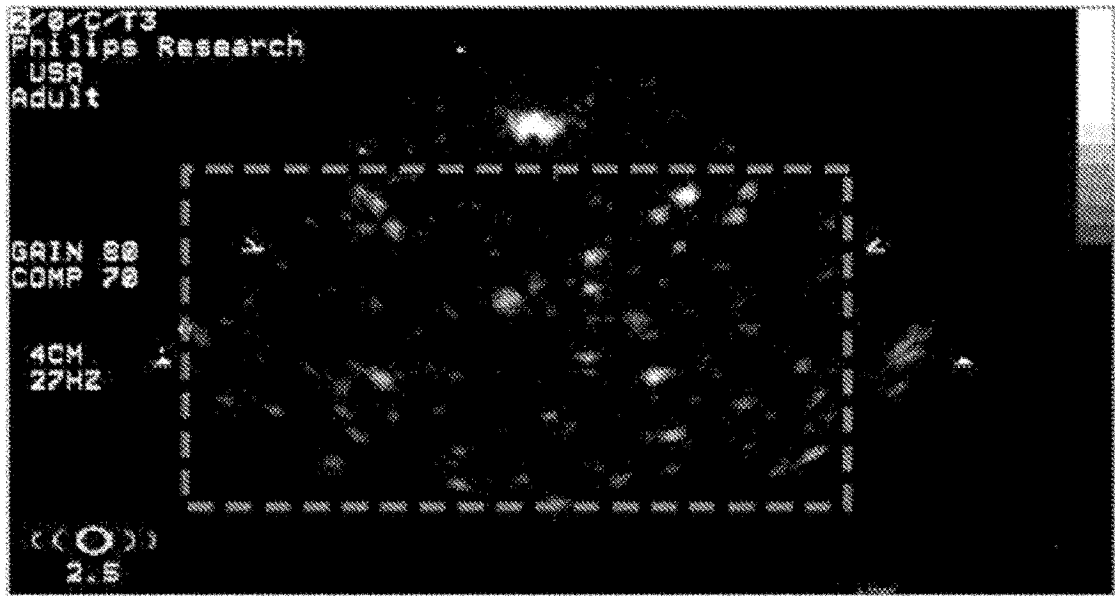


图 4a

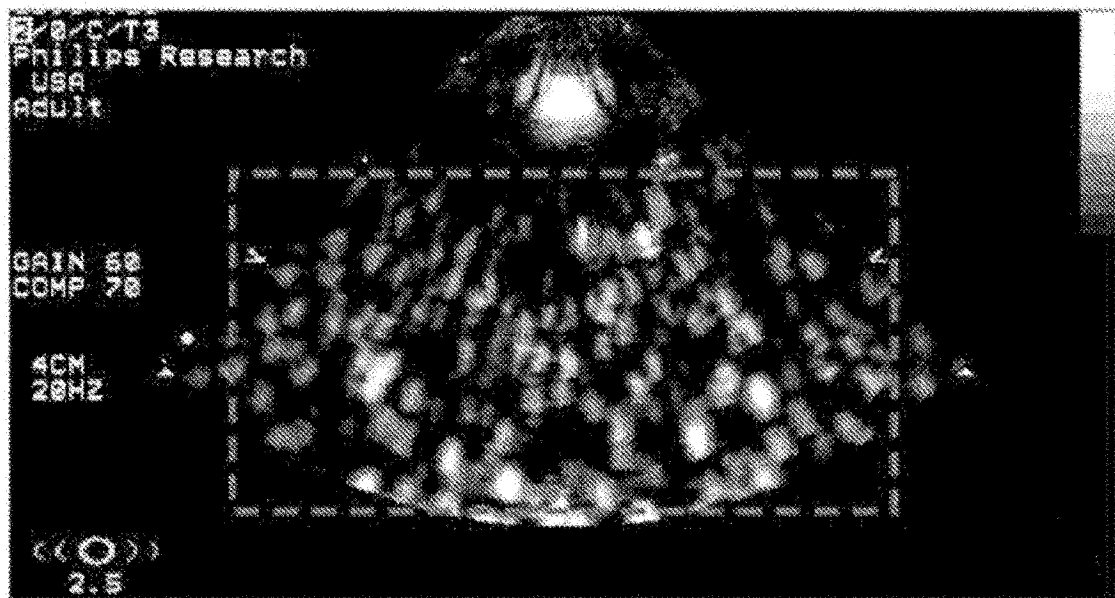


图 4b

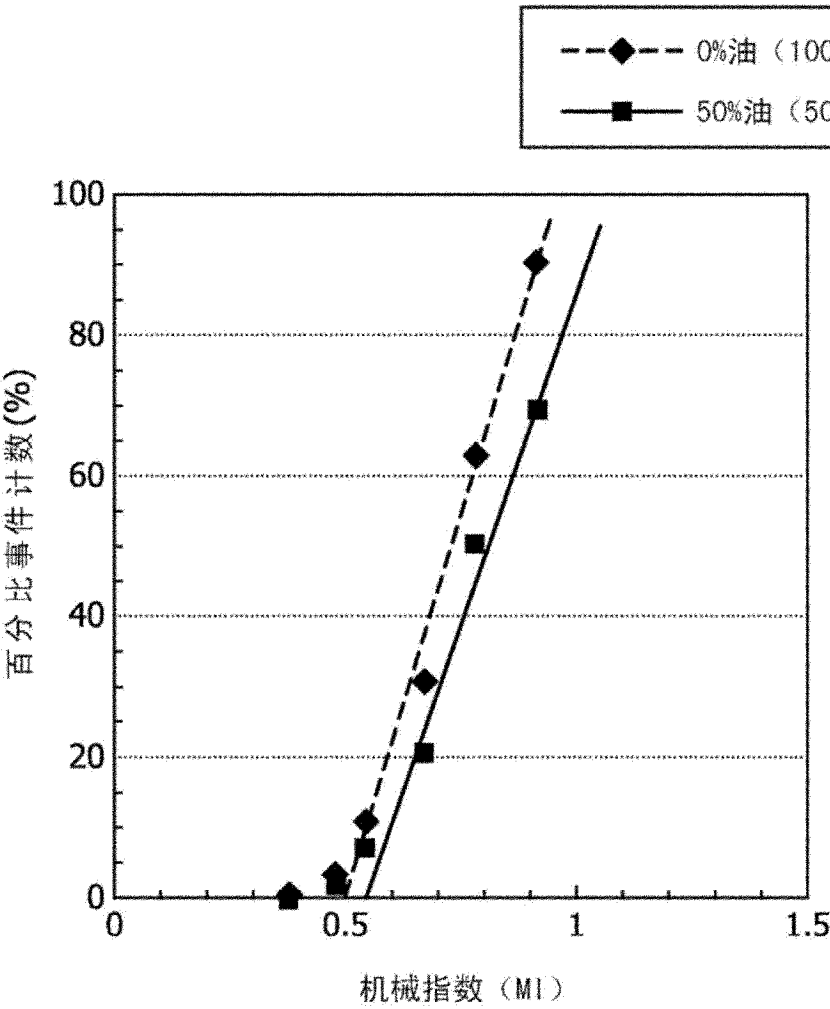


图 5