



(10) 授权公告号 CN 111194227 B

(45) 授权公告日 2022.07.05

(21) 申请号 201880065533.4

(22) 申请日 2018.10.04

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111194227 A

(43) 申请公布日 2020.05.22

(30) 优先权数据  
62/571,374 2017.10.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.04.07

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2018/057737 2018.10.04

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/073348 EN 2019.04.18

(73) 专利权人 科利耳有限公司  
地址 澳大利亚新南威尔士

(72) 发明人 J·M·希斯曼 J·R·詹森

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256  
专利代理师 董莘

(51) Int.Cl.  
A61M 5/142 (2006.01)  
A61M 31/00 (2006.01)  
A61B 5/00 (2006.01)  
A61N 1/36 (2006.01)  
A61N 1/05 (2006.01)

(56) 对比文件  
WO 2016205272 A1, 2016.12.22  
CN 107027288 A, 2017.08.08  
US 2009209945 A1, 2009.08.20

审查员 黄智舜

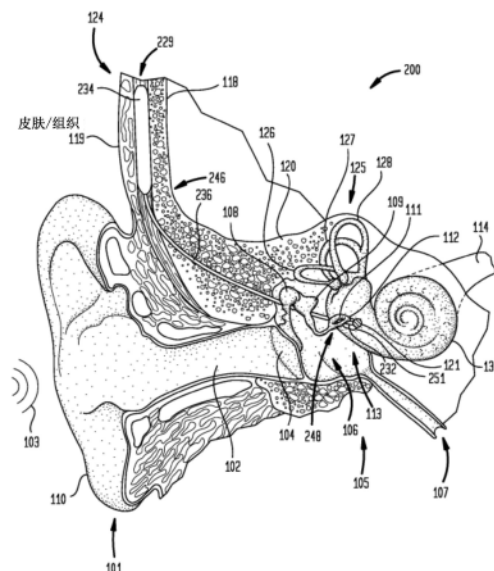
权利要求书3页 说明书18页 附图7页

(54) 发明名称

基于临床的自动化递送治疗物质至内耳

(57) 摘要

本文提出了用于基于临床的自动化控制治疗物质向可植入医疗装置的接受者的至少一个内耳递送的技术。更具体地,分析体内生物标志物以确定内耳的一个或多个生理元件的生物状态/状况。基于所确定的内耳的一个或多个生理元件的生物状态,控制后续递送一种或多种治疗物质至接受者的内耳。



1. 一种可植入医疗装置,所述可植入医疗装置包括:

至少一个传感器,所述至少一个传感器被配置成植入在接受者中并且被配置成获得各自与接受者的内耳的生理元件相关联的一个或多个生物标志物;

可植入物质递送部件,所述可植入物质递送部件被配置成控制一种或多种治疗物质向所述内耳的递送;以及

至少一个处理器,所述至少一个处理器被配置成分析所述一个或多个生物标志物以生成自动化控制信号,以用于调节所述一种或多种治疗物质经由所述可植入物质递送部件向所述接受者的所述内耳的递送。

2. 根据权利要求1所述的可植入医疗装置,其中所述至少一个传感器包括一个或多个耳蜗内电极。

3. 根据权利要求1所述的可植入医疗装置,其中所述至少一个传感器包括一个或多个耳蜗外电极。

4. 根据权利要求1所述的可植入医疗装置,其中所述至少一个传感器包括至少一个加速度计。

5. 根据权利要求1所述的可植入医疗装置,其中所述至少一个传感器包括至少一个生化传感器。

6. 根据权利要求1所述的可植入医疗装置,其中所述一个或多个生物标志物包括经由诱发反应测量、电生理测量或生化测量中的至少一者获得的生物标志物。

7. 根据权利要求1所述的可植入医疗装置,所述可植入医疗装置还包括:

一个或多个可植入储存器,所述一种或多种治疗物质被设置在所述一个或多个可植入储存器中,并且

其中被配置成控制所述一种或多种治疗物质向所述内耳的递送的所述可植入物质递送部件包括:

可植入物质递送泵,所述可植入物质递送泵被配置成控制所述一种或多种治疗物质从所述一个或多个可植入储存器的释放。

8. 根据权利要求1所述的可植入医疗装置,所述可植入医疗装置还包括:

刺激组件,所述刺激组件被配置成植入在所述内耳中,其中所述刺激组件包括一个或多个电极和一个或多个物质洗脱部分,所述一个或多个物质洗脱部分在被激活时被配置成将所述一种或多种治疗物质释放到所述内耳中,

其中被配置成控制所述一种或多种治疗物质向所述内耳的递送的所述可植入物质递送部件包括:

刺激器单元,所述刺激器单元被配置成控制由所述一个或多个电极对电场的生成,所述电场激活所述一个或多个物质洗脱部分以将所述一种或多种治疗物质释放到所述内耳中。

9. 根据权利要求1所述的可植入医疗装置,其中为了分析所述一个或多个生物标志物以生成自动化控制信号,以用于调节所述一种或多种治疗物质经由所述可植入物质递送部件向所述接受者的所述内耳的递送,所述处理器被配置成:

基于所述一个或多个生物标志物,确定先前递送所述一种或多种治疗物质至所述内耳对所述内耳的临床疗效。

10. 根据权利要求9所述的可植入医疗装置,其中为了确定先前递送所述一种或多种治疗物质至所述内耳对所述内耳的临床疗效,所述处理器被配置成:

鉴于在先前递送所述一种或多种治疗物质至所述内耳之前获得的至少一个生物标志物,分析所述一个或多个生物标志物。

11. 根据权利要求9所述的可植入医疗装置,其中为了确定先前递送所述一种或多种治疗物质至所述内耳对所述内耳的临床疗效,所述处理器被配置成:

量化先前递送所述一种或多种治疗物质至所述内耳在药动学、浓度、毒性或功效中的至少一个方面的临床疗效。

12. 根据权利要求1所述的可植入医疗装置,其中所述处理器被配置成:

启动与所述一种或多种治疗物质的递送相关联的可听或可见通知中的至少一者的生成。

13. 一种可植入医疗装置系统,所述可植入医疗装置系统包括:

至少一个传感器,所述至少一个传感器被配置成植入在接受者中并且被配置成获得与所述接受者的内耳相关联的一个或多个体内生物标志物;

可植入物质递送部件,所述可植入物质递送部件被配置成控制一种或多种治疗物质向所述内耳的递送;以及

至少一个处理器,所述至少一个处理器被配置成:

分析从所述至少一个传感器获得的所述一个或多个体内生物标志物以确定所述内耳的至少一个生物状态;以及

基于所述内耳的所述生物状态,生成物质递送控制信号,所述物质递送控制信号限定由所述可植入物质递送部件后续递送所述一种或多种治疗物质至所述内耳的控制参数。

14. 根据权利要求13所述的可植入医疗装置系统,其中所述至少一个传感器包括一个或多个耳蜗内电极或一个或多个耳蜗外电极。

15. 根据权利要求13所述的可植入医疗装置系统,其中所述至少一个传感器包括至少一个加速度计。

16. 根据权利要求13所述的可植入医疗装置系统,其中所述至少一个传感器包括至少一个生化传感器。

17. 根据权利要求13所述的可植入医疗装置系统,其中所述一个或多个体内生物标志物包括经由诱发响应测量、电生理测量或生化测量中的至少一者获得的体内生物标志物。

18. 根据权利要求13所述的可植入医疗装置系统,所述可植入医疗装置系统还包括:

一个或多个可植入储存器,所述一种或多种治疗物质被设置在所述一个或多个可植入储存器中,并且

其中被配置成控制所述一种或多种治疗物质向所述内耳的递送的所述可植入物质递送部件包括:

可植入物质递送泵,所述可植入物质递送泵被配置成控制所述一种或多种治疗物质从所述一个或多个可植入储存器的释放。

19. 根据权利要求13所述的可植入医疗装置系统,所述可植入医疗装置系统还包括:

刺激组件,所述刺激组件被配置成植入在所述内耳中,其中所述刺激组件包括一个或多个电极和一个或多个物质洗脱部分,所述一个或多个物质洗脱部分在被激活时被配置成

将所述一种或多种治疗物质释放到所述内耳中，

其中被配置成控制所述一种或多种治疗物质向所述内耳的递送的所述可植入物质递送部件包括：

刺激器单元，所述刺激器单元被配置成控制由所述一个或多个电极对电场的生成，所述电场激活所述一个或多个物质洗脱部分以将所述一种或多种治疗物质释放到所述内耳中。

20. 根据权利要求13所述的可植入医疗装置系统，其中为了分析从所述至少一个传感器获得的所述一个或多个体内生物标志物以确定所述内耳的至少一个生物状态，所述处理器被配置成：

基于所述一个或多个体内生物标志物，确定先前递送所述一种或多种治疗物质至所述内耳对所述内耳的临床疗效。

21. 根据权利要求20所述的可植入医疗装置系统，其中为了确定先前递送所述一种或多种治疗物质至所述内耳对所述内耳的临床疗效，所述处理器被配置成：

鉴于在先前递送所述一种或多种治疗物质至所述内耳之前获得的至少一个体内生物标志物，分析所述一个或多个体内生物标志物。

22. 根据权利要求20所述的可植入医疗装置系统，其中为了确定先前递送所述一种或多种治疗物质至所述内耳对所述内耳的临床疗效，所述处理器被配置成：

量化先前递送所述一种或多种治疗物质至所述内耳在药动学、浓度、毒性或功效中的至少一个方面的临床疗效。

23. 根据权利要求13所述的可植入医疗装置系统，其中所述处理器被配置成：

启动与后续递送所述一种或多种治疗物质相关联的可听或可见通知中的至少一者的生成。

## 基于临床的自动化递送治疗物质至内耳

[0001] 背景

### 技术领域

[0002] 本发明涉及基于临床的自动化递送治疗物质至接受者的内耳。

### 背景技术

[0003] 世界上很大比例的人口罹患一些形式的内耳障碍,例如传导型和/或感觉神经型听力损失、耳鸣、美尼尔氏症或其他平衡障碍等。内耳障碍的主要治疗基于以机械和/或电方式刺激内耳的听觉假体。例如,患有传导型听力损失的个体通常接收产生耳蜗流体运动的听觉假体。例如,此类听觉假体包括声学听力辅助装置、骨传导装置、电声装置和直接声学刺激器。患有感觉神经型听力损失的个体无法从产生耳蜗流体的机械运动的听觉假体适当获益。因而,这些个体通常接受可植入听觉假体,其以其他方式(例如,电、光学等)刺激接受者的听觉系统的神经细胞。

[0004] 一个不断增长的研究和开发领域涉及使用生物、生物活性或其他类型的物质,例如药物制剂、化学品、纳米颗粒、离子、药物等(在本文大体上统称为“治疗物质”),以单独地或与听觉假体一起治疗内耳障碍。

### 发明内容

[0005] 在一方面,提供了一种方法。所述方法包括:通过至少一个可植入传感器捕获与可植入医疗装置的接受者的内耳的生理元件相关联的体内生物标志物;分析所述体内生物标志物以确定与所述体内生物标志物相关联的所述内耳的所述一个或多个生理元件的生物状态;以及基于所述内耳的所述一个或多个对应生理元件的生物状态,生成表征后续递送一种或多种治疗物质至所述接受者的所述内耳的治疗物质控制输出。

[0006] 在另一方面,提供了一种可植入医疗装置系统。所述可植入医疗装置系统包括:至少一个传感器,所述至少一个传感器被配置成植入在接受者中并且被配置成获得与所述接受者的内耳相关联的一个或多个体内生物标志物;可植入物质递送部件,所述可植入物质递送部件被配置成控制一种或多种治疗物质向所述内耳的递送;以及至少一个处理器,所述至少一个处理器被配置成:分析从所述至少一个传感器获得的所述一个或多个体内生物标志物以确定所述内耳的至少一个生物状态;以及基于所述内耳的生物状态,生成物质递送控制信号,所述物质递送控制信号限定由所述可植入物质递送部件后续递送所述一种或多种治疗物质至所述内耳的控制参数。

[0007] 在又一方面,提供了一种可植入医疗装置。所述可植入医疗装置包括:至少一个传感器,所述至少一个传感器被配置成植入在接受者中并且被配置成获得各自与接受者的内耳的生理元件相关联的一个或多个体内生物标志物;可植入物质递送部件,所述可植入物质递送部件被配置成控制一种或多种治疗物质向所述内耳的递送;以及至少一个处理器,所述至少一个处理器被配置成分析所述一个或多个体内生物标志物以生成自动化控制信

号,以用于调节所述一种或多种治疗物质通过所述可植入物质递送部件向所述接受者的内耳的递送。

## 附图说明

[0008] 在本文中结合附图描述本发明的实施例,其中:

[0009] 图1是示出在可以植入本文的递送系统的位置处的接受者的解剖结构的示意图;

[0010] 图2A示出了根据本文中所呈现的某些实施例植入在接受者中的基于临床的自动化物质递送系统;

[0011] 图2B示出了图2A的基于临床的自动化物质递送系统的第一部分;

[0012] 图3是根据本文中呈现的某些实施例的基于临床的自动化物质递送系统的示意图;

[0013] 图4A是根据本文中呈现的某些实施例的电声听力假体的示意图;

[0014] 图4B是图4A的电声听力假体的框图;以及

[0015] 图5是根据本文中呈现的某些实施例的方法的流程图。

## 具体实施方式

[0016] 本文所呈现的实施例大体上涉及基于临床的自动化施用/控制(例如,启动、调节、修改等)治疗物质向可植入医疗装置的接受者的至少一个内耳的递送以治疗内耳障碍(例如,耳鸣、听力损失、耳鸣、美尼尔氏症等)。更具体地,根据本文所呈现的实施例,分析体内生物标志物以确定内耳的一个或多个生理元件的生物状态/状况。基于所确定的内耳的一个或多个生理元件的生物状态,控制后续递送一种或多种治疗物质至接受者的内耳。使用一个或多个生理元件的生物状态确保后续递送治疗物质保持在期望的治疗窗中(即,在临床上有效,并且不具有毒性作用)。

[0017] 在描述本文中呈现的基于临床的自动化治疗物质技术的示例性实施例之前,首先参考图1提供对接受者耳部的人体解剖结构的简要描述。

[0018] 更具体地,图1示出了接受者的耳部包括外耳101、中耳105和内耳107。在功能齐全的耳部中,外耳101包括耳廓110和耳道102。声压或声波103由耳廓110收集并经通道进入并通过耳道102。跨越耳道102的远端设置了响应于声波103而振动的鼓膜104。该振动穿过中耳105的骨骼耦合到邻近圆形窗121的椭圆形窗或卵圆窗112。中耳105的骨骼包括锤骨108、砧骨109和镫骨111,它们统称为小骨106。小骨106位于中耳腔113中,并用于过滤并放大声波103,使卵圆窗112响应于鼓膜104的振动用关节连接(振动)。卵圆窗112的此振动在耳蜗130内建立外淋巴的流体运动波。这种流体运动继而激活耳蜗130内部的微小毛细胞(未示出)。毛细胞的激活使得生成合适的神经脉冲并通过螺旋神经节细胞(未示出)和听神经114传输到脑部(也未示出),在脑部中,它们被感知为声音

[0019] 人颅骨由支撑各种解剖特征的多个不同骨骼形成。图1中示出的是位于接受者的颅骨124的侧面和底部处的颞骨115(被接受者的皮肤/肌肉/脂肪的一部分覆盖,在本文中统称为组织119)。为了便于参考,颞骨115在本文中被称为具有上部部分118和乳突部分120。上部部分118包括在耳廓110上面延伸的颞骨115的区段。也就是说,上部部分118是形成颅骨侧表面的颞骨115的区段。在本文中简单称为乳突120的乳突部分120位于上部部分

118下面。乳突120是围绕中耳105的颞骨115的区段。

[0020] 图1中还示出了半规管125,所述半规管是位于耳蜗130附近的三个半圆形互连管。三个管是水平半规管126、后半规管127和上半规管128。管126、127和128大致彼此正交地对准。具体地,当个体的头部处于直立位置时,水平管126大致水平地对准在头部中,而上半规管128和后半规管127各自大致以与穿过个体头部的中心的竖直线呈45度角对准。

[0021] 每个管126、127和128充满称为内淋巴的流体,并且含有具有细茸毛(未示出)的运动传感器,其末端嵌入称为顶(也未示出)的凝胶结构中。随着颅骨的方向变化,会迫使内淋巴进入到管的不同区段中。毛发检测内淋巴何时从其通过,然后将信号发送到脑部。使用这些毛细胞,水平管126检测水平头部移动,而上管128和后管127检测竖直头部移动。前庭129提供半规管125与耳蜗130之间的流体连通。

[0022] 如上所述,递送治疗物质至内耳107可能是有利的,包括耳蜗130和前庭系统(即,半规管125、前庭129,椭圆囊和球囊),以治疗许多内耳障碍(例如,耳鸣、听力损失、耳鸣、美尼尔氏症等)。然而,存在许多挑战,特别是实现一致和有益的临床/治疗效果(例如,基于规范统计学的粗滴定估计,无法监测临床功效等),这限制了针对内耳障碍治疗物质的使用。这些挑战涉及与治疗物质达到内耳内的位置、递送技术、时间过程、解剖和生物变异性相关联的变化性等。如下文进一步描述的,本文呈现了用于基于临床的自动化递送治疗物质至可植入医疗装置(例如可植入治疗物质递送系统、可植入听力/听觉假体的接受者等)的接受者的内耳的技术。基于临床的自动化是基于内耳的一个或多个生理元件的电测量生物状态,并且被配置成确保治疗物质递送在所选/期望的治疗窗(即,在临床上有效,并且没有毒性作用)中。使用一个或多个生理元件的生物状态自动化治疗物质递送可解决与传统的治疗物质递送技术相关联的一些挑战。

[0023] 本文中呈现的基于临床的自动化治疗物质递送技术可由许多不同类型的可植入医疗装置实施。仅仅为了说明,在本文中主要参考独立治疗物质递送系统描述基于临床的自动化治疗物质递送技术。然而,如本文中别处所述,应当理解,许多不同的其它可植入医疗装置,包括可植入的听力假体(例如,耳蜗植入物、电声假体,直接声学刺激器等),可以被配置成实施本文中呈现的治疗物质递送技术。也就是说,治疗物质递送系统可以并入其他执行一种或多种另外的治疗/处理功能(即,除了递送治疗物质之外的功能)的可植入的医疗装置中。

[0024] 图2A是示出根据本文中呈现的实施例的可植入治疗物质递送系统(物质递送系统)200的示意图,而图2B是物质递送系统200的框图。为了便于描述,将一起总的描述图2A和2B。同样为便于描述,在图2A中,物质递送系统200示出为植入在图1的人体解剖结构中。

[0025] 物质递送系统200一般被配置成将治疗物质递送至内耳107,并且除其它元件外包括一个或多个可植入传感器232、植入主体(主模块)234和输送管236。如图2B中所示,除其它元件外,主模块234包括储存器238、物质递送泵240、至少一个处理器242、发射器243和存储器244,所有这些都设置在壳体245内。

[0026] 在图2A-2B的实施例中,主模块234在接受者的组织119的一部分下方定位在接受者内。主模块234可定位在接受者的组织119的各层之间或可邻近接受者的颅骨的皮下外表面229。例如,主模块234可以定位在外表面229处手术产生的凹袋中(即,邻近颞骨115的上部部分118)。

[0027] 如所指出,在此实例中,主模块234包括至少一个储存器238。在植入之前或之后,储存器238至少部分填充有助于递送至接受者的内耳107的治疗物质。例如,治疗物质可呈液体形式,凝胶形式,包含纳米颗粒或团块等,并且被设计为“治疗”(例如,修复、愈合等)内耳障碍,例如耳鸣、听力损失、耳鸣、美尼尔氏症等。在某些布置中,治疗物质最初可以呈晶体/固体形式,其后续溶解。例如,储存器238可包括两个腔室,其中一个包括流体(例如,人工外淋巴液或盐水),并且其中一个包括晶体/固体治疗物质。流体可与晶体/固体治疗物质混合以形成可后续递送至接受者的流体或凝胶治疗物质。

[0028] 在某些实施例中,储存器238包括针口(未示出),其使得储存器238能够经由穿过组织119的针注射而再填充。在其他实施例中,储存器238可被外植并且用另一储存器替换,所述另一储存器在植入之前或之后至少部分地填充有治疗物质。输送管236包括近端246和远端248。输送管236的近端246流体联接到储存器238,而输送管236的远端248流体联接到接受者的内耳107。在此实例中,远端248流体联接到圆形窗121。输送管236可以固定在接受者内,使得远端238保持邻近圆形窗121定位。

[0029] 例如,泵240可以是渗透泵、输注泵或其他物质递送部件/装置,其被激活(由处理器242)以将治疗物质从储存器238释放到输送管236的近端246中。一旦释放,治疗物质行进至输送管236的远端248以施加到内耳107(例如,圆形窗121)。

[0030] 根据本文所呈现的实施例,处理器242被配置成基于内耳的一个或多个生理元件的“生物状况”或“生物状态”管理/控制(例如,启动、调节、修改等)治疗物质向内耳107的递送。内耳107的一个或多个生理元件可包括例如内耳中的感觉细胞(例如,毛细胞)、神经元件(例如,突触和神经体)、免疫响应细胞(例如,巨噬细胞)和/或内耳107的其它支持细胞或结构。例如,内耳的生理元件的生物状况/状态可以包括内耳的稳态、内耳健康状况(例如,炎症或细胞凋零)、生理元件的生物物理功能、位置和密度等,并且可以用于量化或评估先前递送一种或多种治疗物质至内耳在药动学、浓度、毒性和/或功效方面的临床/治疗效果。

[0031] 内耳107的一个或多个生理元件的生物状态由处理器242基于“体内生物标志物”或更简单地说“生物标志物”来评估,所述生物标志物是从与内耳107相关联的一个或多个可植入传感器232获得的。

[0032] 在某些实施例中,体内生物标志物是来自内耳或来自高阶神经处理的可测量电位。这些电位可包括例如电生理电位、神经电位、高阶电位和电极电压,所有这些都从内耳本身或附近的相关解剖结构获得,并且反映内耳的一个或多个对应/相关联生理元件的生物状态。在其他实施例中,体内生物标志物是未必从内耳获得但反映内耳的一个或多个相应/相关联生理元件的生物状态的信号(例如,在前庭机能障碍的情况下的加速度计信号)。

[0033] 通过一个或多个原位电测量获得体内生物标志物,所述原位电测量例如:(1)电极电压测量;(2)电生理测量(例如,电致变色(ECoG)测量,电诱发复合动作电位(ECAP)测量,来自脑干和听皮层的更高的诱发电位测量,与神经和机械感受器有关的测量,这些测量是在耳蜗和前庭系统中的毛细胞)、(3)生物测量(例如,生物传感器)和(4)外部测量(例如,加速度计)。

[0034] ECAP测量是指响应于电刺激向耳蜗递送而捕获在接受者的耳蜗130中生成的一组电位。相比之下,ECoG测量是指捕获接受者的耳蜗130中生成的一组电势(例如,响应于将声学刺激递送至耳蜗,测量与特定输入无关而与不存在或存在输入时的内耳的自发性质有关

的背景活动等)。所捕获的电位(即,一组ECoG应答)可以包括独立地或以各种组合测量的多个不同的刺激相关电位,例如耳蜗微音器(CM)、耳蜗总和电位(SP)、听神经神经声音(ANN)和听神经动作电位(AP)。耳蜗微音器是交流电(AC)电压,其在声学刺激的低、中和高水平上反射声学刺激的波形。耳蜗微音器由Corti器官的外毛细胞生成,并且取决于记录电极与被刺激毛细胞和基底膜的接近度。一般来说,根据行波现象,耳蜗微音器与基底膜的位移成比例。

[0035] 总和电位是Corti器官的外毛细胞与基底膜一起移动时的直流(DC)响应(即,反映响应于刺激包络的耳蜗分区的时间-位移模式)。总和电位是耳蜗的刺激相关电位,并且可以被看作是耳蜗微音器基线中的DC(单向)偏移。此位移的方向(即,正或负)取决于刺激参数与记录电极的位置之间的复杂相互作用。

[0036] 听神经神经声音是从听神经记录的信号,而听神经动作电位表示响应于声学刺激而对神经纤维的同步激发的总和响应,并且它呈现为交流电电压。听神经动作电位的特征在于一系列短暂的主要是负峰值,包括第一负峰值(N1)和第二负峰值(N2)。听神经动作电位还包括量值和延时。听神经动作电位的量值反映了正在激发的纤维的数量,而听神经动作电位的等待时间被测量为开始与第一负峰值(N1)之间的时间。

[0037] 某些原位电测量依赖于刺激向内耳107的递送。在某些实例中,物质递送系统200可被配置成递送测试/测量刺激(即,声学、电气或其它类型的被配置成诱导可测量响应的信号)。例如,如下文进一步描述的,可植入传感器232可以是可用于捕获体内生物标志物的电极。在此类实施例中,电极232还可被配置成将测量刺激递送至内耳107(即,递送诱导响应的刺激),以及捕获所得响应。在其他实施例中,物质递送系统200可以与另一个外部或可植入的装置一起操作,后者能够将声学、电或其他类型的刺激信号递送至内耳107(例如,经由空气传导、骨传导、内耳的直接声学刺激等)。例如,接收器(图2A或图2B中未示出)可以定位在外耳101或耳道102处,以声学方式刺激内耳107。

[0038] 如上所述,本发明的某些实施例可以在可能不被配置成向接受者(例如,不具有声音处理能力的系统,诸如专用药物递送系统)传递声学、电或其他类型的刺激的系统中实施。在此类实施例中,如下文进一步描述的,可响应于环境(例如非辅助)声音而获得体内生物标志物。

[0039] 生物测量是指捕获与内耳的生物环境的状态有关的信息的测量,包括内耳的稳态、生物细胞类型的存在和浓度,诸如如由生物传感器检测的巨噬细胞和蛋白质等。生物传感器提供表示生物环境状态的电输出以用于进一步分析。内耳的稳态是指内耳中的化学环境的恒定平衡。维持稳态对确保与听力功能有关的细胞得到保护和维持至关重要。来自生物传感器的生物标志物的类型的实例可以包括例如耳蜗130内的外淋巴中的钾水平和钠水平和/或其它化学和生化测量(例如,以便查明由于植入耳蜗植入物是否已经损害了或已经改变了稳态)。

[0040] 总之,根据本文中所呈现的实例,至少一个传感器232用于执行一个或多个原位电测量。可由处理器242响应于环境声音等而激活/触发的原位电测量导致捕获一个或多个体内生物标志物,其代表内耳的一个或多个对应/相关联生理元件的生物状态。所捕获的体内生物标志物大体上由图2B中箭头250表示。

[0041] 根据本文所呈现的实施例的可植入传感器配备有生物放大器或与生物放大器相

接,所述生物放大器被配置成从传感器捕获一个或多个体内生物标志物。在图2A和2B的具体实例中,一个或多个可植入传感器232包括设置在圆形窗121上或附近的电极。应了解,图2A和2B中所示的电极232的位置是说明性的,并且电极232可设置在其它解剖位置处,包括但不限于在耳蜗130或半规管125内、鼓膜、其它耳蜗外位置等。

[0042] 电极232通过例如电线/引线251与生物放大器252相接。换句话说,生物放大器252被配置成测量经由电线251在电极232处检测的电位(例如,测量来自电极232的采样电位的固定持续时间测量窗口或监测在电极232处检测的电压波形),其中,电位源自例如生物结构,例如神经、肌肉和毛细胞等。对于电生理信号,所检测的信号在本质上通常是小的,因此生物放大器252被配置成放大所检测的信号以确保其检测系统的噪声之上的信号。也就是说,生物放大器252被配置成生成扩增型式的体内生物标志物并将扩增的体内生物标志物250发送至处理器242。为便于描述,扩增型式的体内生物标志物在本文中简单称为体内生物标志物250。

[0043] 如所指出,体内生物标志物250表示内耳的一个或多个对应/相关联生理元件的生物状态。例如,体内生物标志物250可代表以下中的一种或多种的生物状态:感觉毛细胞、传入/传出神经纤维、突触、支持细胞、前庭功能/细胞、免疫应答/通路(包括纤维化)等。处理器242被配置成分析体内生物标志物250以确定内耳的一个或多个对应生理元件(即,与所捕获的体内生物标志物相关的生理元件)的生物状态。在某些实施例中,一个或多个对应的生理元件的生物状态用于定量或评估先前递送治疗物质至内耳107在药动学、浓度、毒性和/或功效方面的临床疗效。基于内耳的一个或多个生理元件的生物状态(如由处理器242确定的),并且可能基于对临床疗效的定量或评估,处理器242被配置成生成与储存器238内的治疗物质后续递送至内耳107有关的“治疗物质控制输出”。使用一个或多个生理元件的生物状态确保后续递送治疗物质保持在期望的治疗窗中(即,在临床上有效,并且不具有毒性作用)。

[0044] 一般来说,由处理器242执行的 analysis 可采取许多不同的形式,并且可取决于例如获得/捕获的体内生物标志物250。在某些实施例中,由处理器242执行的 analysis 可包括但不限于将确定的一个或多个生理元件(如从所捕获的体内生物标志物确定)的生物状态与一个或多个预定生物状态进行比较。更具体地,可以将所确定的一个或多个生理元件的生物状态与以下进行比较:表示在将治疗物质递送至内耳之前接受者的内耳107的相同的一个或多个生理元件的生物状态的基准测量(例如,基于现有体内生物标志物确定的);基于规范数据确定的生物状态(例如,从接受者人群的规范样本);或其它类型的比较。在此类实施例中,比较可以是绝对的、基于频率的,基于模板/模式的(即,幅值或频域运算,其中所测量的信号与例如以前针对接受者观察到的已知模板/模式相关,从标准数据确定等),或其它类型的比较。在某些实施例中,基线测量还可以包括在将元件(例如,电极阵列、治疗递送装置等)插入到内耳107之前进行的测量以考虑与手术本身有关的变化。还要理解,两组或更多组不同体内生物标志物可组合或相互比较,以提供供处理器242使用的额外信息。

[0045] 在一个实施例中,处理器242被配置成分析所捕获的体内生物标志物250的光谱方面。例如,处理器242可被配置成分析体内生物标志物250以针对被分析波形的功率谱密度的变化。此分析可包括对峰值、倾斜、频谱位移或其它频谱信息(例如,指示测得的信号从基线测量的某种改变的信息)的分析。在同一或其它实施例中,采用生物传感器来确定生化组

成或生物含量。在确定生化组合的情况下,传感器将使用诸如光谱指纹、浓度水平和/或分子质量的方法提供关于特定靶分子或物质的信息。然后将这些措施用于确定药动学、药效学或非所需双产物(或毒性作用)的存在,其中的每一种可用作物质递送的控制器的输入。

[0046] 在同一或其它实施例中,处理器242被配置成分析与基础测量相比的体内生物标志物250的幅值。例如,处理器242可以通过应用统计量度,例如中值或均方根(RMS)测量来分析幅值变化,以量化随时间推移观测到的信号幅值差异。

[0047] 处理器242还可以或可以替代地被配置成在一时间段内(例如持续地)监测体内生物标志物250或其他体内生物标志物,以检测/识别可能需要控制器动作的变化。所检测的变化可与已知的参考状态(基线)测量结果进行比较(例如,在较早时间点在接受者中的生物状态、基于接受者的个别因素的指定目标、规范数据等)。

[0048] 在一个实例中,由处理器242分析体内生物标志物250以评估接受者的耳鸣。例如,在不存在刺激的情况下针对自主神经活动的变化(例如,增加)监测的体内标志物250可指示接受者存在耳鸣或接受者的耳鸣变化(例如,在不存在刺激时自主神经活动增加可指示接受者的耳鸣变得越来越糟糕)。如下文进一步描述的,关于接受者的耳鸣存在或变化而对体内生物标志物250的分析可以用于生成治疗物质控制输出,所述治疗物质控制输出因此控制可操作以治疗耳鸣的治疗物质至内耳的递送。

[0049] 在另一个实例中,处理器242分析体内生物标志物250以针对美尼尔氏症的治疗的毒性作用。在这些实例中,监测外毛细胞和内毛细胞(基于对应的体内生物标志物250)以标记相对幅值、随时间的模式或相对形态的变化。还可以进行电测量以获得来自前庭系统的体内生物标志物250以量化或评估物质临床疗效和前庭功能。

[0050] 在另一个实例中,由处理器242分析体内生物标志物250以在施用脑源性神经营养因子(BDNF)期间确定螺旋神经节神经(SGN)密度估计。这里,监测ECOG和ECAP的神经响应,以提供在耳蜗中的各个位置处SGN生存率的变化。某些此类实例可以用耳蜗内刺激实施,诸如下文参照图4A和4B所述,以从耳蜗内的不同点获得体内生物标志物。

[0051] 在另一个实例中,处理器242分析体内生物标志物250以在施用具有保护性益处(诸如生长因子)的治疗物质期间确定检测毛细胞和突触变化。可监测耳蜗微音器(CM)的相对变化(例如,经由耳蜗内或耳蜗外电极),以响应于物质递送系统评估耳蜗内的外部毛细胞中的相对群体变化。

[0052] 如上所述,在某些实施例中,体内生物标志物250作为ECoG测量的一部分捕获(即,响应于声学刺激、非辅助环境声音、与特定输入不相关但与不存在或存在输入时内耳的自发性质相关的背景活动,而捕获接受者的耳蜗130中生成的一组电位等)。也就是说,某些接受者可能具有足够的残余听力,使得非辅助的环境声音足以唤起ECOG响应(即,可测量的电位)。然而,对于某些听力受损的接受者,非辅助的环境声音可能不足以诱发可测量的响应,并且因此将利用辅助声学输入。声学输入可以多种不同的方式递送,诸如在药物递送系统中和/或在单独的助力辅助装置、植入的骨传导装置、外部骨传导装置(例如,头带装置、可以夹在牙齿上的装置)等中的接受器递送。

[0053] 对于听力损伤个体,集成在递送系统200中或在单独部件(例如,听力辅助装置)中的麦克风或加速度计、无线麦克风或其他元件可以用于确定声学环境并且关联和/或触发ECOG测量。例如,加速度计还可以用于仅存在用户自己的语音时触发录音,记录并确定信号

处于适当水平的时间。

[0054] 在某些实施例中,体内生物标志物可来源于在样本周期期间获得的聚合ECoG测量值,所述样本周期足够长以呈现广谱声音暴露(例如,不需要诸如麦克风、加速度计等的硬件)。在某些此类实施例中,在递送系统的植入期间,可以测量耳蜗的基线活动,包括使用多个频率或复杂输入诱发的ECoG。该基线(和信号输入)将表示应当在日常生活活动中测量的长期预期平均值。处理器242然后可以例如在周期性基础上(大于一天)将后续的生物标志物(例如,响应于非辅助环境声音捕获的)与基线比较以确定对于将指示耳蜗健康状况变化的获取信号的相对改变

[0055] 返回到图2A和2B的实例,如所指出,处理器242分析体内生物标志物250,以生成适当的治疗物质控制输出,这确保了治疗物质的递送在所需的治疗窗中。一般来说,治疗物质控制输出可具有许多不同形式。例如,在图2A和2B的实施例中,治疗物质控制输出包括由图2B中箭头254表示的一个或多个“物质递送控制信号”,其被提供给泵240,以便控制/调节(例如,启动、调节等)储存器238内的治疗物质向内耳107的递送。物质递送控制信号254可以表示或限定例如浓度、剂量或用于后续递送治疗物质至接受者的内耳107的其他控制参数。在某些实施例中,基于先前递送治疗物质至内耳107在药动学、浓度、毒性和/或功效方面的临床疗效的量化或评估,生成物质递送控制信号254(即,用于后续递送治疗物质的控制参数是基于先前递送治疗物质至内耳107的临床疗效的)。

[0056] 使用物质递送控制信号254,泵240的操作可以自动设置,使得后续递送治疗物质至内耳107符合由处理器242设置的参数。换句话说,由处理器242生成的物质递送控制信号254是闭环反馈的形式,其用于自动调节治疗物质向内耳107的递送(即,触发泵240的控制器变化,以例如基于内耳的一个或多个生理元件的生物状态,增加或减少递送至内耳的治疗物质的剂量、浓度等)。

[0057] 如所指出,物质递送控制信号254的生成是可由处理器242生成的治疗物质控制输出的实例。应了解,处理器242还可以或可以替代地生成其它类型的治疗物质控制输出。例如,在同一或其他实施例中,处理器242生成的治疗物质控制输出可包括这样的信号,其启动向外部装置发送无线通知以向接受者、临床医生、护理者或其他用户生成可听或可见通知。例如,该通知可以指示对治疗物质的剂量或用量的推荐变化(例如,通过口服消耗、浓度等系统地修改剂量)。因此,在某些实施例中,处理器242经由无线发射器243启动与治疗物质递送的变化有关的信息向用户的发送。例如,外部装置可以是移动装置(例如,移动电话)、计算机等。

[0058] 如所指出,图2A和2B示出了一个或多个可植入传感器包括单个电极232的实施例。应当理解,使用单个电极仅仅是说明性的,并且可以在替代实施例中单独或以各种组合使用许多其它可植入传感器。

[0059] 例如,在某些实施例中,多个电极可以用作向处理器242提供体内生物标志物的可植入传感器。在包括一个或多个电极的实施例中,一个或多个电极可用于捕获体内生物标志物,诸如响应于向相同或其他(例如,邻近)电极递送电荷。这些实施例可包括例如阻抗谱的技术和/或可包括施加分阶段阵列刺激和多电极记录的能力。如所指出,在某些实施例中,电极电压的电测量结果提供了关于内耳的一个或多个生理元件的生物状态的信息,该信息又提供关于炎症过程、免疫应答变化、生物环境变化和耳蜗和前庭系统的动态平衡等

的信息。

[0060] 在其他实施例中,一个或多个可植入传感器可以包括加速度计(例如,三维加速度计),其为物理装置,被配置成在一个或多个维度上捕获速度变化率。在这些实施例中,可以采用加速度计输出信号的长期行为的变化(即提供给处理器的体内生物标志物)来监测例如个体的平衡,以量化或评估治疗的功效或副作用,诸如平衡问题。在某些这样的实施例中,加速度计可以被构建到主模块234或递送系统200的其他部件中。在图2B中使用虚线示出了可能包括加速度计256。

[0061] 在另外的实施例中,一个或多个可植入传感器可以包括生物传感器,例如光学生物传感器、电化学生物传感器、质量生物传感器等,其被配置成提供表示内耳107的生物状态的电输出。光学生物传感器是这样的装置,其采用光从目标对象的物理特性提取数据,例如金属反射指数的变化。电化学生物传感器是这样的装置,其采用一个或多个电位测定法、电流测定法和电导测定法来分析生物样品的内容。根据本文所呈现的实施例,光学生物传感器或电化学生物传感器可用于基于其光谱指纹检测靶分子的存在或浓度。这些信息可以使处理器242能够评估生物环境、靶分子的存在、药动学和药效学等。例如,某些生物传感器还能够监测被递送物质的浓度水平以考虑耳蜗中的清除率。

[0062] 质量生物传感器是这样的装置,其使用表面声波和压电效应,以生物感测各种参数,诸如代谢物、蛋白质、抗原和微生物等。根据本文所呈现的实施例,质量生物传感器可用于在使用中量化和检测内耳生物环境的变化和/或治疗物质的存在和浓度。

[0063] 在某些实例中,生物传感器可与微流体系统一起使用,所述微流体系统被配置成精确地控制流体(例如,以亚毫米尺度)以实现流体移动、混合、分离等以供生物传感器最终分析。例如,与微流体系统一起提供了一种用于少量流体的持续采样的机制,所述流体例如血液、外淋巴、脑脊液(CSF)等以量化或评估生物状态和药物药动学和药效学

[0064] 图2A和2B示出了一种布置,在这种布置中,物质递送系统200包括机载控制器(即,处理器242),所述机载控制器被配置成提供基于临床的自动化(闭环)控制治疗物质向内耳107的递送(即基于临床的自动化控制物质递送部件,即泵240)。在图2B所示的实施例中,处理器242被配置成执行软件,即存储在存储器244中的内耳分析逻辑260,以分析体内生物标志物并生成如上所述的治疗物质控制输出。

[0065] 如图2B所示,存储器244可以是只读存储器(ROM)、随机存取存储器(RAM)或另一类型的物理/有形存储器存储装置。因此,一般来说,存储器244可包括编码有包括计算机可执行指令的软件的一个或多个有形(非暂时性)计算机可读存储介质(例如,存储器装置),且当软件被执行时(由处理器242),其可操作以执行本文中所描述的操作以分析体内生物标志物并生成治疗物质控制输出。

[0066] 图2A和2B示出了治疗物质在圆形窗121处/经由所述圆形窗递送的实施例。应当理解,治疗物质还可以或可替代地在其他位置处递送,诸如前庭系统、椭圆形窗、内耳开窗等。

[0067] 为便于说明,大体上参考获得体内生物标志物250的一个实例并后续基于其控制治疗物质递送来描述图2A和2B。应了解,在实践中,本文中呈现的基于临床的自动化治疗物质递送技术可以用于在一段时间内延长治疗物质递送(即治疗物质的连续性、周期性等递送)。在此类布置中,体内生物标志物250可被连续、周期性等地捕获,并被分析以量化或评估先前递送一种或多种治疗物质至内耳在药动学、浓度、毒性和/或功效方面的临床疗效。

基于分析结果,植入物控制器242调节后续递送以符合期望/目标临床疗效。

[0068] 根据本文所呈现的某些实施例,基于临床的自动化(闭环)控制递送治疗物质至内耳107可以由外部或远程装置提供,而不是在物质递送系统本身(即,远程控制而不是机载控制)内提供。图3是示出用于基于临床的自动化远程控制治疗物质递送至接受者的内耳的一个这样布置的框图。为便于描述,将参照图1的人体解剖结构来描述图3的物质递送系统。

[0069] 更具体地,图3示出了可植入药物递送系统300,除其它元件外,其包括一个或多个可植入传感器332、植入主体(主模块)334和输送管336。一个或多个可植入传感器332和输送管336可以分别类似于上文参考图2A和2B描述的一个或多个可植入传感器232和输送管236。

[0070] 除其它元件外,主模块334包括储存器338、泵340和生物放大器352,它们全部均设置在壳体345内,并且可以分别类似于上文参考图2A-2B描述的储存器238、泵240和放大器252。如所示,主模块334还包括收发器362,所述收发器被配置成与位于接受者的身体外部(外部)的一个或多个外部计算装置(外部装置)进行双向无线通信。

[0071] 图3中还示出了一个示例性外部装置365。除其它元件外,外部装置365包括收发器366、处理器368和存储器370。存储器370包括内耳分析逻辑370。外部装置365可以是这样的装置,其被配置成由接受者穿戴,诸如被构造成附接到接受者的耳部并邻近接受者的耳部佩戴的耳后(BTE)单元(例如,迷你或微型BTE)、被构造成位于接受者的耳道中的耳道内单元、离耳头盔(即,按钮处理器)等。替代地,外部装置364可以是远程控制装置(远程控制),移动装置(例如,移动电话、平板电脑等)、计算机(例如,膝上型计算机、台式计算机等)或者其他本地或远程计算装置(例如,服务器)。

[0072] 在图3的实施例中,主模块334位于接受者的组织119的一部分下面的接受者体内(例如,在接受者的组织119的各层之间,邻近接受者的颅骨的皮下外表面229等)。至少部分填充有治疗物质的储存器338经由输送管336流体联接到内耳107。具体地,输送管336的近端346流体联接到储存器338,而输送管336的远端348流体联接到接受者的内耳107,并且更具体地联接至圆形窗121。输送管336可以固定在接受者内,使得远端214保持邻近圆形窗121定位。

[0073] 例如,泵340可以是渗透泵、输注泵或其他类型的物质递送部件/装置,其被激活以将治疗物质从储存器338释放到递送管336的近端346中。一旦释放,治疗物质行进至输送管336的远端348以施加到内耳107(例如,圆形窗121)。

[0074] 如所指出,主模块334和外部装置365分别包括无线收发器362和366。无线收发器362和366根据一种或多种无线技术标准来配置,以通过短距离交换数据(例如,在一个或多个工业、科学和医疗(ISM)无线电频带中使用短波超高频(UHF)无线电波,例如,从2.4到2.485千兆赫兹(GHz)的ISM频带)。也就是说,无线收发器362和366提供主模块334与外部装置365之间的双向无线数据链路。在图3中,双向无线数据链路由箭头372表示。

[0075] 在图3的实施例中,传感器332是电极,其被配置成捕获以一个或多个体内生物标志物形式的生物标志物,所述体内生物标志物大体上由图3中的箭头350表示。体内生物标志物350经由电线/引线351提供至生物放大器352。换句话说,生物放大器352被配置成测量经由电线351在电极332处检测的电位。生物放大器352被配置成生成扩增型式的体内生物标志物350并将经扩增体内生物标志物提供至收发器362。为便于描述,扩增型式的体内生

物标志物在本文中简单称为体内生物标志物350。收发器362被配置成经由双向无线数据链路372将体内生物标志物350无线发送/发射到外部装置365。

[0076] 如所指出,外部装置365包括收发器366。收发器366被配置成接收由收发器362通过双向无线数据链路372发送的体内生物标志物350。然后将体内生物标志物350提供给处理器368。

[0077] 体内生物标志物350表示内耳107的一个或多个对应/相关联生理元件的生物状态。在图3的实施例中,处理器368被配置成分析体内生物标志物350,以确定内耳107的一个或多个对应生理元件(即,与所捕获的体内生物标志物有关的生理元件)的生物状态。在某些实施例中,一个或多个对应的生理元件的生物状态用于定量或评估先前递送治疗物质至内耳107在药动学、浓度、毒性和/或功效方面的临床疗效。基于内耳的一个或多个生理元件的生物状态(如由处理器368确定),并且可能基于对临床疗效的评估,处理器368被配置成生成与后续递送存储器338内的治疗物质至内耳107有关的“治疗物质控制输出”。治疗物质控制输出确保治疗物质的递送保持在期望的治疗窗中(即,临床有效,并且没有毒性作用)。

[0078] 如上文参照图2A和2B所讨论,由处理器368执行的分析类型可采取许多不同形式并且可取决于例如从内耳107获得的体内生物标志物350。在某些实施例中,由处理器368执行的分析可包括但不限于将确定的一个或多个生理元件(如从所捕获的体内生物标志物350确定)的生物状态与一个或多个预定生物状态进行比较。更具体地,可以将所确定的一个或多个生理元件的生物状态与以下进行比较:表示在将治疗物质递送至内耳之前接受者的内耳107的相同的一个或多个生理元件的生物状态的基准测量(例如,基于现有体内生物标志物确定的);基于规范数据确定的生物状态(例如,从接受者人群的规范样本);或其它类型的比较。在此类实施例中,比较可以是绝对的、基于频率的,基于模板/模式的(即,幅值或频域运算,其中所测量的信号与例如以前针对接受者观察到的已知模板/模式相关,从标准数据确定等),或其他类型的比较。还要认识到,两组或更多不同组体内生物标志物350可彼此组合或比较以提供供处理器368使用的额外信息。如所指出,基于体内生物标志物350的分析,处理器368被配置成生成适当的治疗物质控制输出。一般来说,治疗物质控制输出可具有许多不同形式。例如,在图3的实施例中,治疗物质控制输出包括由图3中的箭头354表示的一个或多个“物质递送控制信号”。由于处理器368设置于外部装置365中,因此由处理器368生成的物质递送控制信号354首先被提供至收发器366,然后后续通过双向数据链路372发送到收发器362。收发器362然后将物质递送控制信号354提供至泵340。物质递送控制信号354由泵340用于控制/调节(例如,启动、调节等)将存储器338内的治疗物质递送至内耳107。物质递送控制信号354可以表示或限定例如浓度、剂量或用于后续递送治疗物质至接受者的内耳107的其他控制参数。在某些实施例中,基于先前递送治疗物质至内耳107在药动学、浓度、毒性和/或功效方面的临床疗效的评估,生成物质递送控制信号354(即,用于后续递送治疗物质的控制参数是基于先前递送治疗物质至内耳107的临床疗效的)。使用一个或多个生理元件的生物状态确保后续递送治疗物质保持在期望的治疗窗中(即,在临床上有效,并且不具有毒性作用)。

[0079] 使用物质递送控制信号354,泵340的操作可以自动设置,使得后续递送治疗物质至内耳107符合由处理器368设置的参数。换句话说,由处理器368生成的物质递送控制信号354表示闭环反馈的形式,所述闭环反应用于自动调节治疗物质向内耳107的递送(即,触发

泵340的控制器的改变,以例如基于内耳的一个或多个生理元件的生物状态增加或减少递送至内耳的治疗物质的剂量、浓度等)。

[0080] 类似于图2A和2B的实施例,生成物质递送控制信号354是可由处理器368生成的治疗物质控制输出的实例。应了解,处理器368还可以或可以替代地生成其它类型的治疗物质控制输出。例如,在同一或其他实施例中,治疗物质控制输出可包括在外部装置365(或其他装置)处启动向接受者、临床医师、护理者或其他用户生成可听或可见消息/通知的信号。可听或可见消息/通知可推荐例如对治疗物质的剂量或用量的改变。另外或替代地,治疗物质控制输出可以包括发起无线通知发送的信号,以通过另一计算装置显示例如对治疗物质的剂量或用量的改变的推荐。

[0081] 为了分析体内生物标志物并生成治疗物质控制输出,如上所述,处理器368被配置成执行软件,即存储在存储器370中的内耳分析逻辑360。存储器370可以是ROM、RAM或另一类型的物理/有形存储器存储装置。因此,一般来说,存储器370可包括编码有包括计算机可执行指令的软件的一个或多个有形(非暂时性)计算机可读存储介质(例如,存储器装置),且当软件被执行(由一个或多个处理器368)时,其可操作以执行本文中所描述的操作以分析体内生物标志物并生成治疗物质控制输出。

[0082] 总而言之,图3示出了这样的实施例,其中远程装置被配置成基于内耳的一个或多个生理元件的生物状态施用/控制(例如,启动、调节、修改等)治疗物质向内耳107的递送。如上所述,由处理器368基于体内生物标志物350评估内耳107的一个或多个生理元件的生物状态,所述体内生物标志物从一个或多个可植入传感器332在体内获得。

[0083] 图2A、图2B和图3的实施例主要参考植入在接受者内的独立治疗物质递送系统来描述。如本文中其他地方所述,本文中呈现的基于临床的自动化物质递送技术还可以由许多不同的可植入医疗装置实施,包括听力/听觉假体,例如耳蜗植入物、电声听力假体等。图4A和4B是示出被配置成实施本文中呈现的基于临床的自动化物质递送技术的示例性电声听力假体475的图。为便于描述,将参考图1的人体解剖结构来描述电声听力假体475。

[0084] 图4A是电声听力假体475的示意图,而图4B是电声听力假体475的框图。电声听力假体475包括外部部件476和内部/可植入部件477。外部部件476被构造成直接地或间接地附接到接受者的身体,而可植入部件477被构造成经皮植入在接受者体内(即,在接受者的皮肤/组织119下面)。

[0085] 外部部件476包括通过例如电缆134连接的外部线圈478和声音处理单元479。外部线圈478通常是由电绝缘单股或多股铂丝或金丝的多匝构成的线天线线圈。通常,磁体(图4A中未示出)相对于外部线圈478固定。外部部件476还包括听力辅助部件480,所述听力辅助部件包括接收器481(图4B)。听力辅助部件480经由电缆482连接到声音处理单元479。接收器481是被配置成经由接受者的耳道和中耳将声学信号(声学刺激)递送至接受者的部件。例如,接收器481可以定位在接受者的外耳101中或附近。

[0086] 声音处理单元479包括一个或多个声音输入元件483(例如,麦克风、电传线圈、音频输入等)、至少一个处理器484、外部收发器单元(收发器)485、电源486和存储器470。存储器470包括内耳分析逻辑460。例如,声音处理单元479可以是耳后(“BTE”)声音处理单元或穿戴在接受者的头上的其他类型的处理单元。

[0087] 可植入部件477包括植入主体(主模块)434、引线区487和细长的耳蜗内刺激组件

(电极组件) 488。主模块434大体上包括气密密封的壳体445,内部收发器单元(收发器) 462和刺激器单元489设置在所述壳体中。植入主体434还包括内部/可植入线圈490,所述内部/可植入线圈通常在壳体445的外部,但通过气密馈通(图4A或4B中未示出) 连接到收发器462。可植入线圈490通常是由多匝电绝缘单股或多股铂丝或金丝组成的线天线线圈。可植入线圈490的电绝缘由柔性模制件(例如,硅酮模制件) 提供,其未在图4A或4B中示出。通常,磁体(图4A或图4B中未示出) 相对于可植入线圈490固定。

[0088] 细长刺激组件488被构造成至少部分地植入接受者的耳蜗130(图4B中未示出) 中,并且包括多个纵向间隔开的耳蜗内刺激电极491,这些电极共同形成电极阵列。刺激组件488延伸穿过耳蜗中的开口(例如,内耳开窗、圆形窗等),并具有经由引线区487和气密馈通(图4A或4B中未示出) 连接到刺激器单元489的近端。因此,引线区487将刺激组件488联接到主模块434并且更具体地将刺激组件联接到刺激器单元489。

[0089] 返回到外部部件476,声音输入元件483被配置成检测/接收声音信号并从中生成电信号。这些输出信号表示检测到的声音信号。至少一个处理器484被配置成执行声音处理和编码以将从声音输入元件483接收的电信号转换成代表声学 and/或电刺激的编码数据信号,以递送至接受者。即,电声听力假体475工作以通过将电刺激信号和声学刺激信号中的一者或两者递送至接受者,唤起接受者对由声音输入元件483接收的声音信号的感知。因此,取决于多种因素,至少一个处理器484被配置成将从声音输入元件接收的输入信号转换成表示电刺激的第一组编码信号和/或转换成表示声学刺激的第二组编码信号。表示电刺激的编码信号在图4B中由箭头415表示,而表示声学刺激的编码信号在图4B中由箭头417表示。

[0090] 编码信号415被提供至收发器485,所述收发器被配置成经由外部线圈478将编码信号415经皮传输到可植入部件477。更具体地,相对于外部线圈478和可植入线圈490固定的磁体有利于外部线圈与可植入线圈的操作对准。线圈478和490的此操作对准使得外部线圈478能够将编码数据信号415(和电源信号) 从外部部件476传输到可植入部件477,反之亦然。也就是说,线圈478和490的操作对准形成能够在外部部件476和可植入部件477之间传输数据的双向数据链路。在图4B中,定向数据链路大体上由箭头472表示。

[0091] 在某些示例中,外部线圈478和可植入线圈490经由射频(RF) 链路通信。然而,可使用各种其它类型的能量传输,例如红外(IR)、电磁、电容和电感传输,从而将电力和/或数据从外部部件传输到电声听力假体,因而,图4B仅示出实现数据在外部部件476与可植入部件477之间传输的双向数据链路471的一个示例性布置。

[0092] 返回到图4B的具体布置,通过定向数据链路471发送的编码数据信号415在收发器462处接收且提供到刺激器单元489。刺激器单元489被配置成利用编码数据信号415生成刺激信号(例如,电流信号),以经由一个或多个刺激触点491递送至接受者的耳蜗。这样,电声听力假体475以使得接受者感知所接收的声音信号的方式刺激接受者的听神经细胞,绕过通常将声振动转换为神经活动的缺失或有缺陷的毛细胞。

[0093] 某些听力假体接受者可能保留一些正常的听力功能(即,保留至少一些残余听力)。因此,某些听力假体接受者的耳蜗130可在声音信号递送至接受者的外耳101时借助于听力假体自身或在某些情况下在无听力假体帮助的情况下被声学刺激。在图4A和4B的实例中,接收器481用于辅助接受者的残余听力。更具体地,编码信号417(即,代表声学刺激的信

号) 提供给接收器481。接收器481被配置成利用编码信号417来生成提供给接受者的声学刺激信号。换句话说,接收器481用于增强和/或放大声音信号,该声音信号通过中耳骨和椭圆形窗被递送至耳蜗,从而产生耳蜗内的外淋巴的动态压力变化。

[0094] 除了电和声学刺激接受者的内耳107的能力之外,电声听力假体475还被配置成将治疗物质递送至接受者的内耳107。更具体地,在图4A和图4B的示例中,刺激组件488包括一个或多个物质洗脱部分492,其在被激活时被构造成将治疗物质释放到内耳107中。在某些实施例中,物质洗脱部分492可响应于向其施加电场而被激活。激活物质洗脱部分492的电场可由电极491、一个或多个额外的耳蜗电极(未示出)等施加。在某些实施例中,一个或多个物质洗脱部分492由能够响应变化的电场的电荷激活的可生物降解聚合物、智能聚合物等形成。

[0095] 如上所述,基于临床的自动化物质递送技术利用一个或多个可植入传感器捕获表示内耳107的一个或多个对应生理元件的生物状态的体内生物标志物。在图4A和图4B的实施例中,耳蜗内电极491作为传感器操作以捕获体内生物标志物形式的体内生物标志物。在图4B中,体内生物标志物大体上由箭头450表示。

[0096] 刺激器单元489包括生物放大器452,所述生物放大器经由设置在刺激组件488和/或引线区487中的一个或多个电线/引线(图4B上未示出)连接到电极491。生物放大器452被配置成测量在电极491处检测的电位,并且作为响应,生成电输入信号。由生物放大器452生成的电输入信号是扩增型式的体内生物标志物450,并且为了容易描述,本文简单地称为体内生物标志物450。生物放大器452被配置成将体内生物标志物450提供至收发器462。收发器462被配置成经由双向无线数据链路472将体内生物标志物450无线发送/发射到声音处理单元479。

[0097] 如所指出,声音处理单元479包括收发器485。收发器485被配置成接收由收发器462通过双向无线数据链路472发送的体内生物标志物450。然后将体内生物标志物450提供至至少一个处理器484。

[0098] 如所指出,体内生物标志物450表示内耳的一个或多个对应生理元件的生物状态。在图4A和4B的实施例中,处理器484中的至少一个被配置成分析体内生物标志物450以确定内耳107的一个或多个对应生理元件的生物状态(即,与捕获的体内生物标志物有关的生理元件)。基于内耳107的一个或多个生理元件的生物状态(如由至少一个处理器484确定的),处理器484被配置成生成与后续递送治疗物质至内耳107有关的一个或多个“治疗物质控制输出”。治疗物质控制输出确保治疗物质的递送保持在期望的治疗窗中(即,临床有效,并且没有毒性作用)。

[0099] 如上文参照图2A和2B所讨论,由至少一个处理器484执行的分析类型可采取许多不同形式并且可取决于例如所获得的体内生物标志物450。在某些实施例中,由至少一个处理器484执行的分析可包括但不限于将确定的一个或多个生理元件(如从捕获的体内生物标志物450确定)的生物状态与一个或多个预定生物状态进行比较。更具体地,可以将所确定的一个或多个生理元件的生物状态与以下进行比较:表示在将治疗物质递送至内耳之前接受者的内耳107的相同的一个或多个生理元件的生物状态的基准测量(例如,基于现有体内生物标志物确定的);基于规范数据确定的生物状态(例如,从接受者人群的规范样本);或其它类型的比较。在此类实施例中,比较可以是绝对的、基于频率的,基于模板/模式的

(即,幅值或频域运算,其中所测量的信号与例如以前针对接受者观察到的已知模板/模式相关,从标准数据确定等),或其他类型的比较。还要认识到,两组或更多不同组的体内生物标志物可组合或相互比较,以提供至少一个处理器484使用的额外信息。

[0100] 如所指出,基于体内生物标志物450的分析,至少一个处理器484被配置成生成适当的治疗物质控制输出。一般来说,治疗物质控制输出可具有许多不同形式。例如,在图4A和4B的实施例中,治疗物质控制输出包括由图4B中的箭头454表示的一个或多个“物质递送控制信号”。由于至少一个处理器484设置在声音处理单元479中,因此由至少一个处理器484生成的物质递送控制信号454通过双向数据链路472发送到可植入部件477。收发器462接着将物质递送控制信号454提供至物质递送部件,所述物质递送部件在此实例中包括刺激器489。刺激器489使用物质递送控制信号454来控制/调节(例如,启动、调节等)治疗物质在刺激组件488内向内耳107的递送。更具体地,基于物质递送控制信号454,刺激器单元489生成一个或多个电场(例如,经由电极491),所述电场激活一个或多个物质洗脱部分492以相应地将治疗物质释放到内耳107中。电场被生成,以例如增加或减小刺激组件488的区域的激活(例如,通过减少/增加特定物质洗脱部分492处的局部电荷)。

[0101] 物质递送控制信号454可以表示或限定例如浓度、剂量或用于后续递送治疗物质至接受者的内耳107的其他控制参数。在某些实施例中,基于先前递送治疗物质至内耳107在药动学、浓度、毒性和/或功效方面的临床疗效的评估,生成物质递送控制信号454(即,用于后续递送治疗物质的控制参数是基于先前递送治疗物质至内耳107的临床疗效的)。

[0102] 使用物质递送控制信号454,刺激器单元489自动地设置电场的参数以实现符合由至少一个处理器484设置的参数的物质释放。换句话说,由至少一个处理器484生成的物质递送控制信号454表示闭环反馈的形式,所述闭环反馈用于自动调节治疗物质向内耳107的递送(即,触发刺激器单元489的改变,以例如基于内耳的一个或多个生理元件的生物状态增加或减少递送至内耳的治疗物质的剂量、浓度等)。

[0103] 类似于图2A和2B的实施例,生成物质递送控制信号454是可由至少一个处理器484生成的治疗物质控制输出的实例。应了解,至少一个处理器484还可以或可以替代地生成其它类型的治疗物质控制输出。例如,在同一或其他实施例中,治疗物质控制输出可包括发起可听或可见消息/通知(例如,在声音处理单元479或其他外部装置处)向接受者、临床医生、护理者或其他用户生成的信号。可听或可见消息/通知可推荐例如对治疗物质的剂量或用量的改变。另外或替代地,治疗物质控制输出可以包括发起无线消息的发送的信号生成,以通过另一计算装置显示例如对治疗物质的剂量或用量的改变的推荐。

[0104] 为了分析体内生物标志物并生成治疗物质控制输出,如上所述,至少一个处理器484被配置成执行软件,即存储在存储器470中的内耳分析逻辑460。存储器470可以是ROM、RAM或另一类型的物理/有形存储器存储装置。因此,一般来说,存储器470可包括编码有包括计算机可执行指令的软件的一个或多个有形(非暂时性)计算机可读存储介质(例如,存储器装置),且当软件被执行(由至少一个处理器484)时,其可操作以执行本文中所描述的操作以分析体内生物标志物并生成治疗物质控制输出。

[0105] 总而言之,图4A和4B示出了这样的实施例,其中听力假体被配置成基于内耳的一个或多个生理元件的生物状态施用/控制(例如,启动、调节、修改等)治疗物质向内耳107的递送。如上所述,由至少一个处理器484基于体内生物标志物450评估内耳107的一个或多个

生理元件的生物状态,所述体内生物标志物从一个或多个可植入传感器(例如,电极491)在体内获得。

[0106] 图4A和4B示出了用于电声听力假体475的一个示例性布置。然而,应了解,本发明的实施例可在具有替代布置的电声装置中和/或在包括不同类型的输出装置(例如,接收器、直接声学刺激器、骨传导装置、耳蜗内刺激组件、听觉脑植入物等)的其它类型的听力假体中实施。此外,应当理解,本发明的实施例可以在完全可植入医疗装置,诸如完全可植入耳蜗植入物中实施。完全可植入医疗装置是一种医疗装置,其中装置的所有部件被配置成植入在接受者的皮肤/组织下面。由于所有部件都是可植入的,因此完全可植入医疗装置不需要外部装置在至少有限的时间段内操作。在这些实施例中,外部装置可以用于例如为内部电源(电池)充电。

[0107] 图2A、图2B、图3、图4A和图4B示出了可使用本文中呈现的基于临床的自动化治疗物质递送技术来控制的若干种治疗物质机制。应了解,上文所描述的递送机制是说明性的,且本文中呈现的技术可用于控制许多其它递送机构或物质递送部件等中的任一种,包括其他受控释放系统/机构、持续释放系统/机构、系统递送机构(例如口服、注射、泵等)、鼓膜内注射(中耳注射)等。

[0108] 图5是示出根据本文所呈现的实施例的基于临床的自动化治疗物质递送方法595的流程图。方法595在596处开始,在此处,至少一个可植入传感器捕获与可植入医疗装置的接受者的内耳的生理元件相关联的体内生物标志物。在597处,至少一个处理器分析体内生物标志物以确定与体内生物标志物相关联的内耳的一个或多个生理元件的生物状态。在598处,基于内耳的一个或多个对应生理元件的生物状态,至少一个处理器生成表征后续递送一种或多种治疗物质至接受者的内耳的治疗物质控制输出。

[0109] 应了解,本文中呈现的基于临床的自动化治疗物质递送技术可用于治疗许多内耳障碍。下文提供了说明可以实施基于临床的自动化治疗物质递送技术以治疗内耳障碍的若干示例性使用案例的表。应了解,下文提供的特定使用案例是对本文中呈现的基于临床的自动化治疗物质递送技术的许多使用案例的说明。

| 治疗、障碍或病理学    | 治疗物质类型或治疗                       | 适用的体内生物标志物和治疗总结                                                         |
|--------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| [0110] 美尼尔氏症 | 氨苯蝶啶(利尿剂)                       | -可通过计算总和电位(SP)与复合动作电位(AP)的比率来监测利尿功效。该比率的变化揭示了由积液导致的中阶‘弯曲’的变化(与美尼尔氏症有关)。 |
|              | 美克洛嗪(抗眩晕)                       |                                                                         |
|              | 二氮杂环庚烷(Diazepam)(眩晕-参见下文的前庭不平衡) | -眩晕治疗(参见下文的前庭不平衡和抑制剂)。                                                  |
|              | 异丙嗪(止吐)                         | -抗眩晕(和止吐)治疗通过阻断                                                         |

[0111]

|                |                   |                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                   | 脑中某些化学物质起作用。一个这样的实例是阻断脑中的多巴胺。通过使用植入物监测脑电图（EEG）变化，可检测多巴胺通路的变化，由此将电极放置在脑附近。在功率谱中观察到关于已知基线的标记为 $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 的变化。                                                 |
| 炎症反应           | 类固醇               | 在手术期间和在诊断眩晕和或中耳部感染的发作期间，可以提供类固醇。类固醇的功效可以通过阻抗体内生物标志物进行评估，所述阻抗体内生物标志物反映电极触点或阵列定位的鼓阶或前庭系统的生物内容物的变化。                                                                                                     |
| 修复和再生治疗        | 基因疗法              | <p>涉及毛细胞损失的病理学将涉及试图通过操纵细胞增殖控制来修复或再生毛发细胞的疗法。ECoG 是通过在人的听力中涉及的多个频率表征 CM 量值来监测这个 HC 再生的位置和密度的方式。</p> <p>当应用于听神经保护和纤维再生时，ECoG 响应、CAP 和 ANN 的神经部件可用于监测此类保护和再生疗法的增殖、密度和寿命。CAP 和 ANN 的量值、形态和频率响应可用作标志物。</p> |
| 与年龄相关的感觉神经听力损失 | 神经营养因子（例如，脑衍生的神经声 | 这些是预防性疗法并且与基因疗法很相似，瞄准神经节细胞以致                                                                                                                                                                         |

[0112]

|        |                        |                                                            |
|--------|------------------------|------------------------------------------------------------|
| (老年性聋) | 音因子)                   | 力于减慢或停止随年龄的感觉神经型听力损失。可使用类似的体内生物标志物，如上文参照基因疗法所述。            |
| 前庭不平衡  | 前庭抑制剂                  | 前庭抑制剂大体上减少由于前庭不平衡引起的眼震(眼动)。通过监控前庭系统内的前庭神经或毛细胞活性，可以跟踪眼震的大小。 |
| 耳保护剂   | 噪声药物和药物引起的毒性(例如，D-met) | 参见再生和修复治疗描述的方法                                             |

[0113] 应当理解,本文提出的实施例不是互相排斥的。

[0114] 本文描述和要求保护的发明在范围上不受本文公开的具体优选实施例的限制,原因是这些实施例旨在作为举例说明,而不是限制本发明的几个方面。任何等同的实施例都意图在本发明的范围内。实际上,除了本文中示出和描述的那些之外,根据前述描述,本发明的各种修改对于本领域技术人员将变得显而易见。这样的修改也意图落入所附权利要求的范围内。

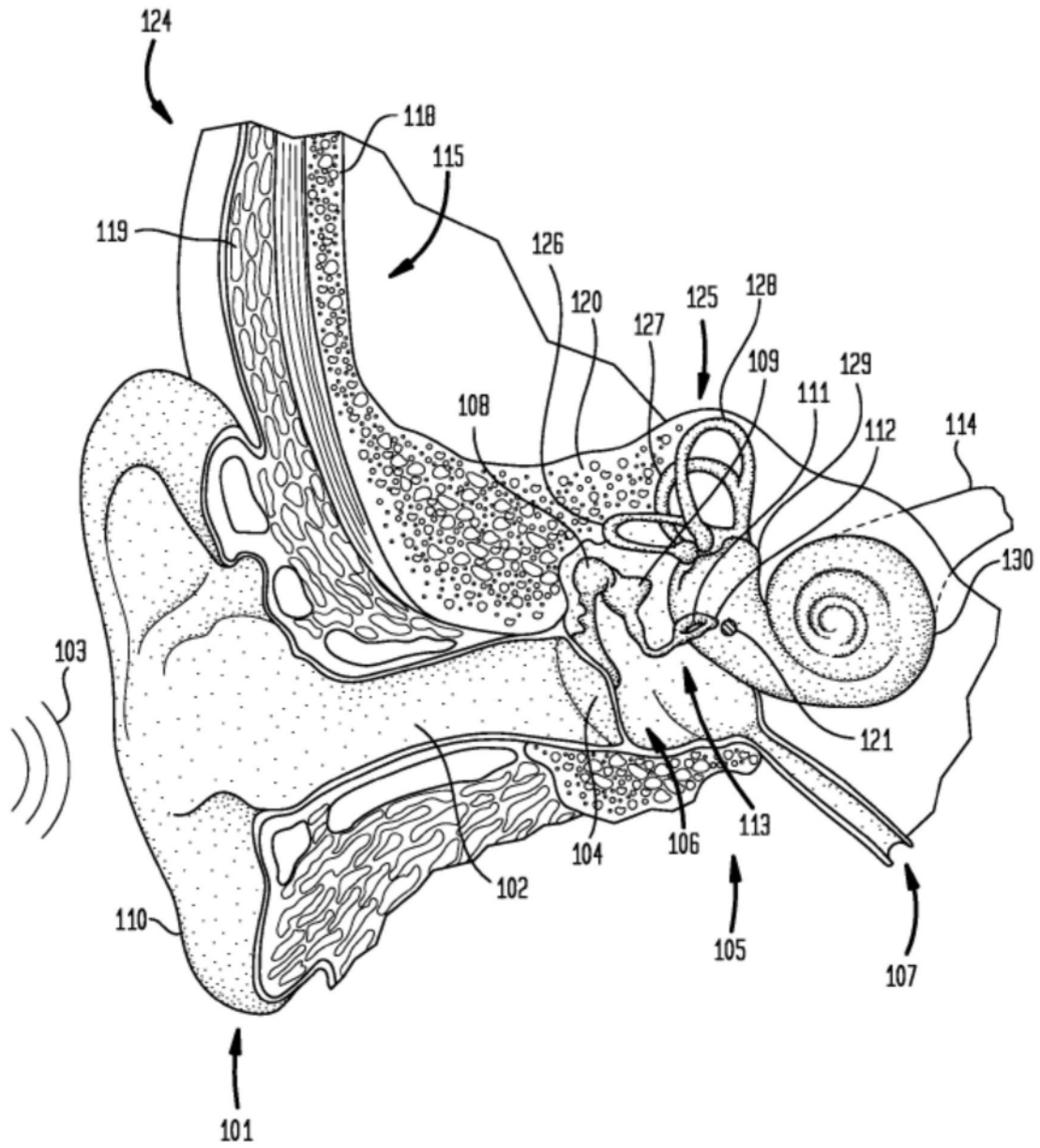


图1

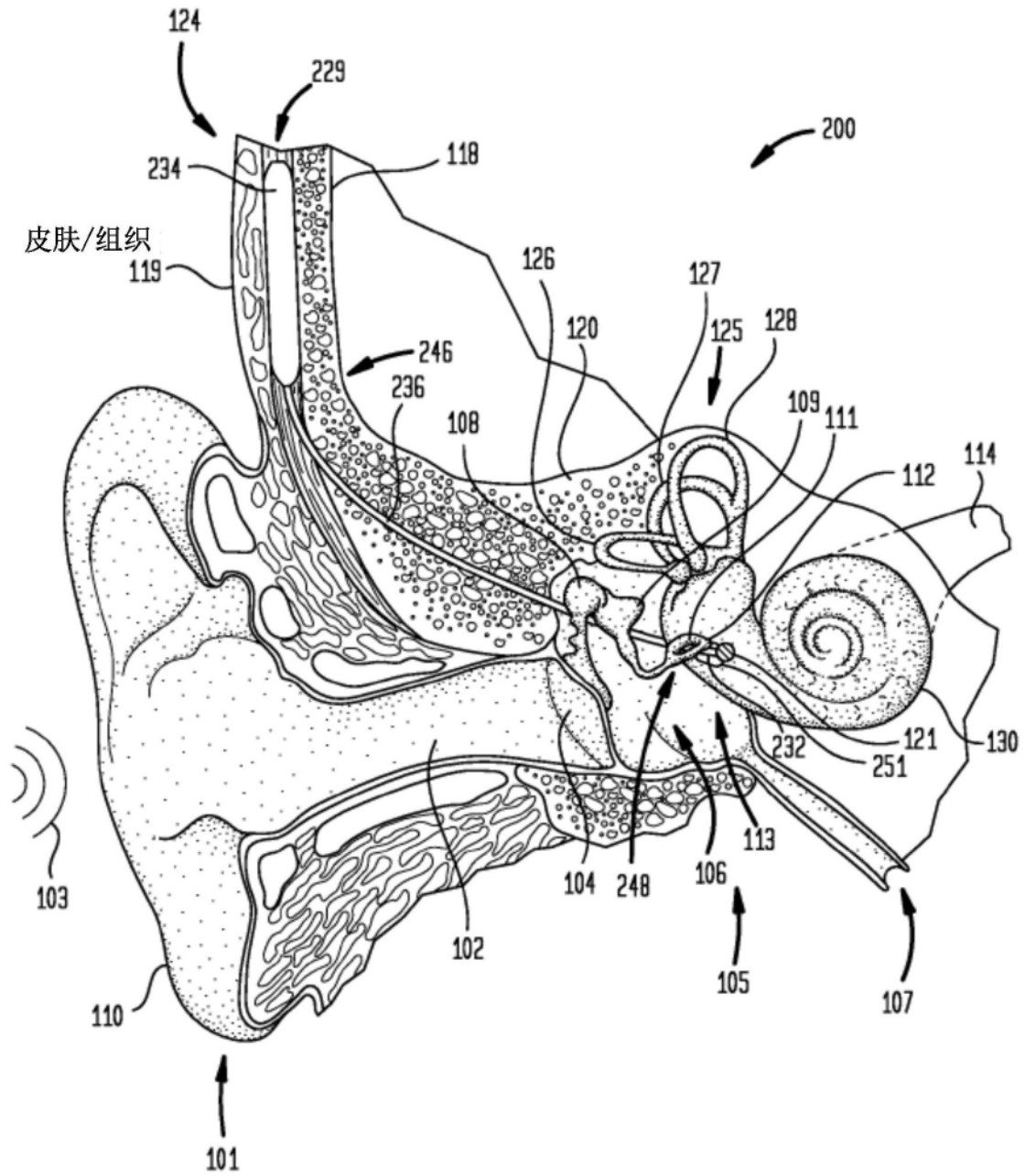


图2A

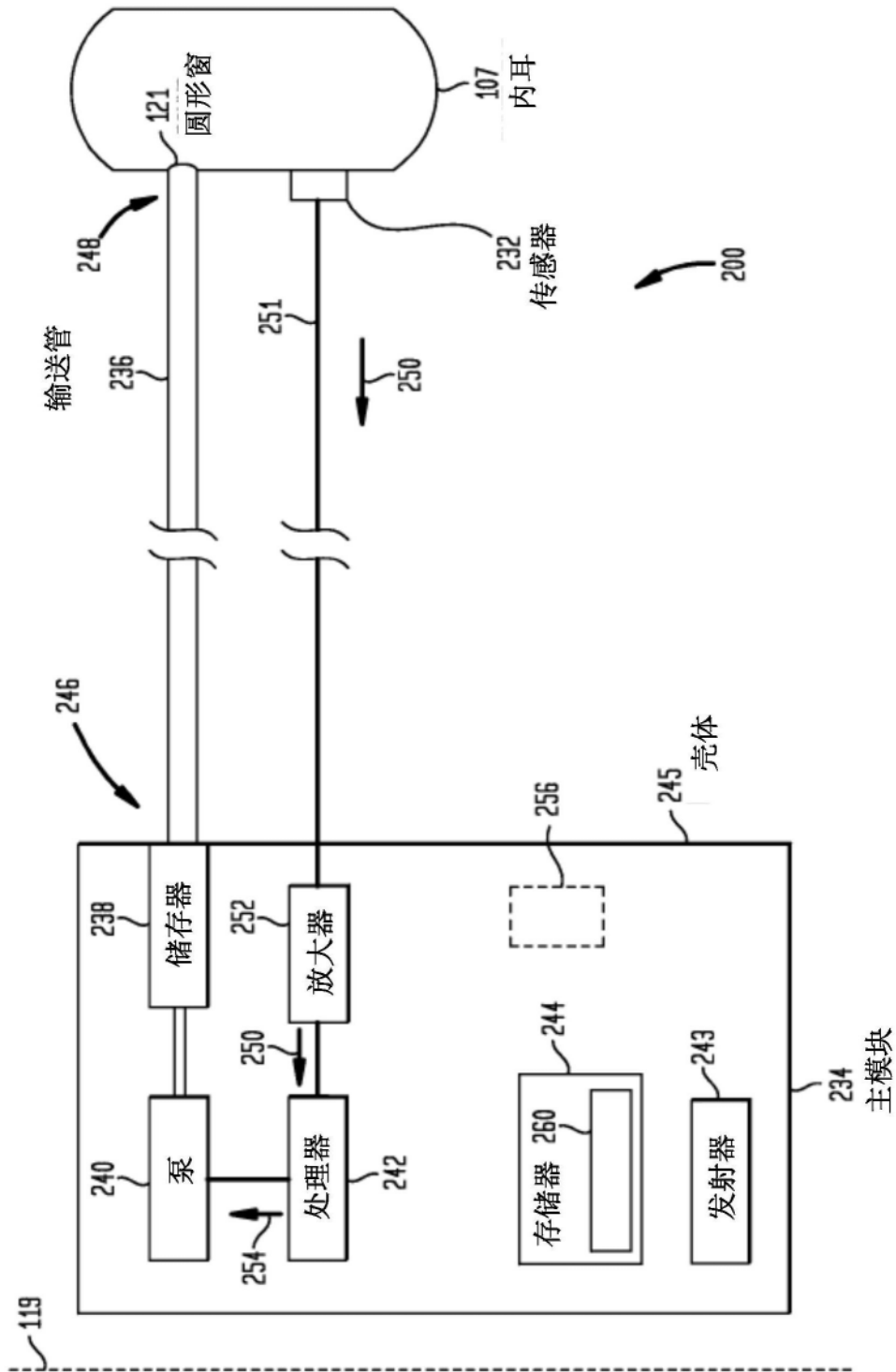


图2B

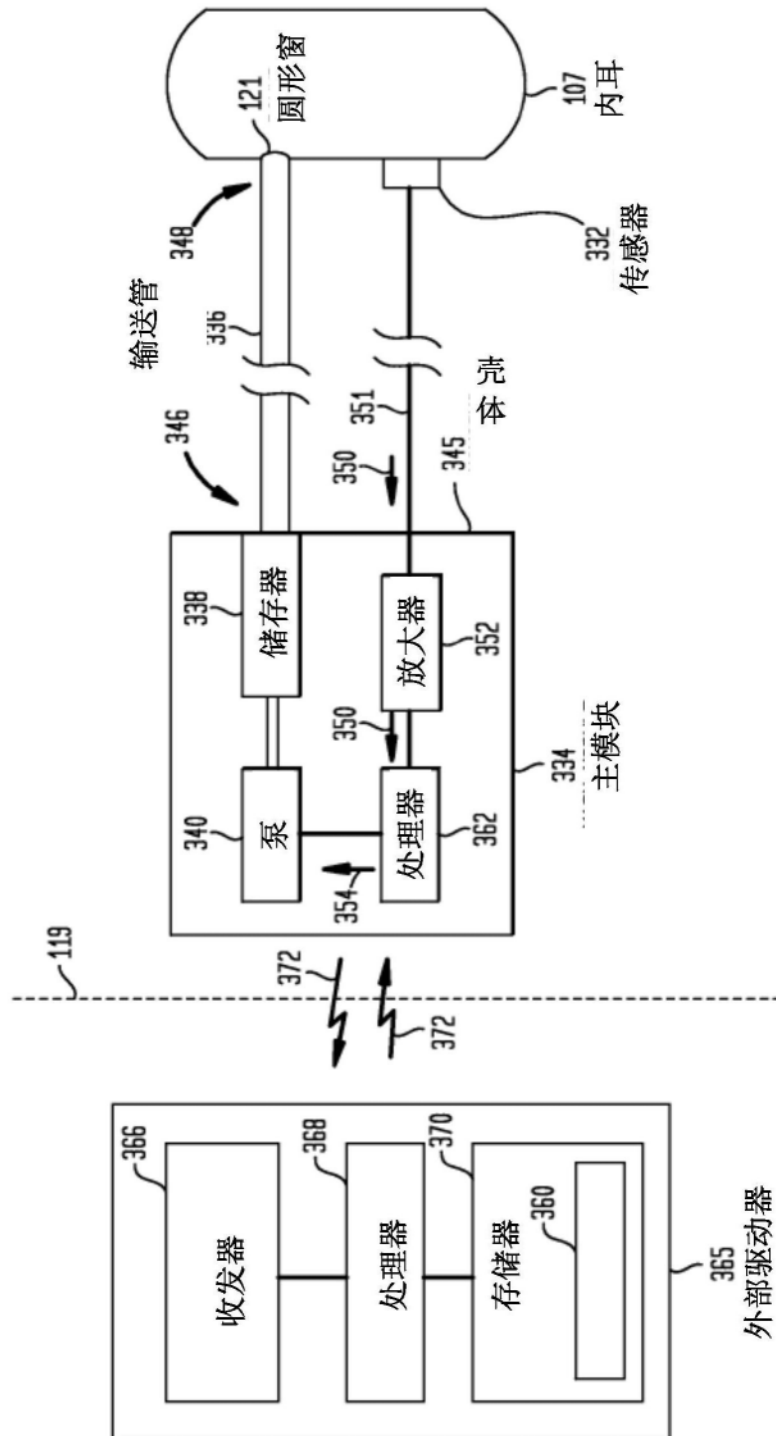


图3

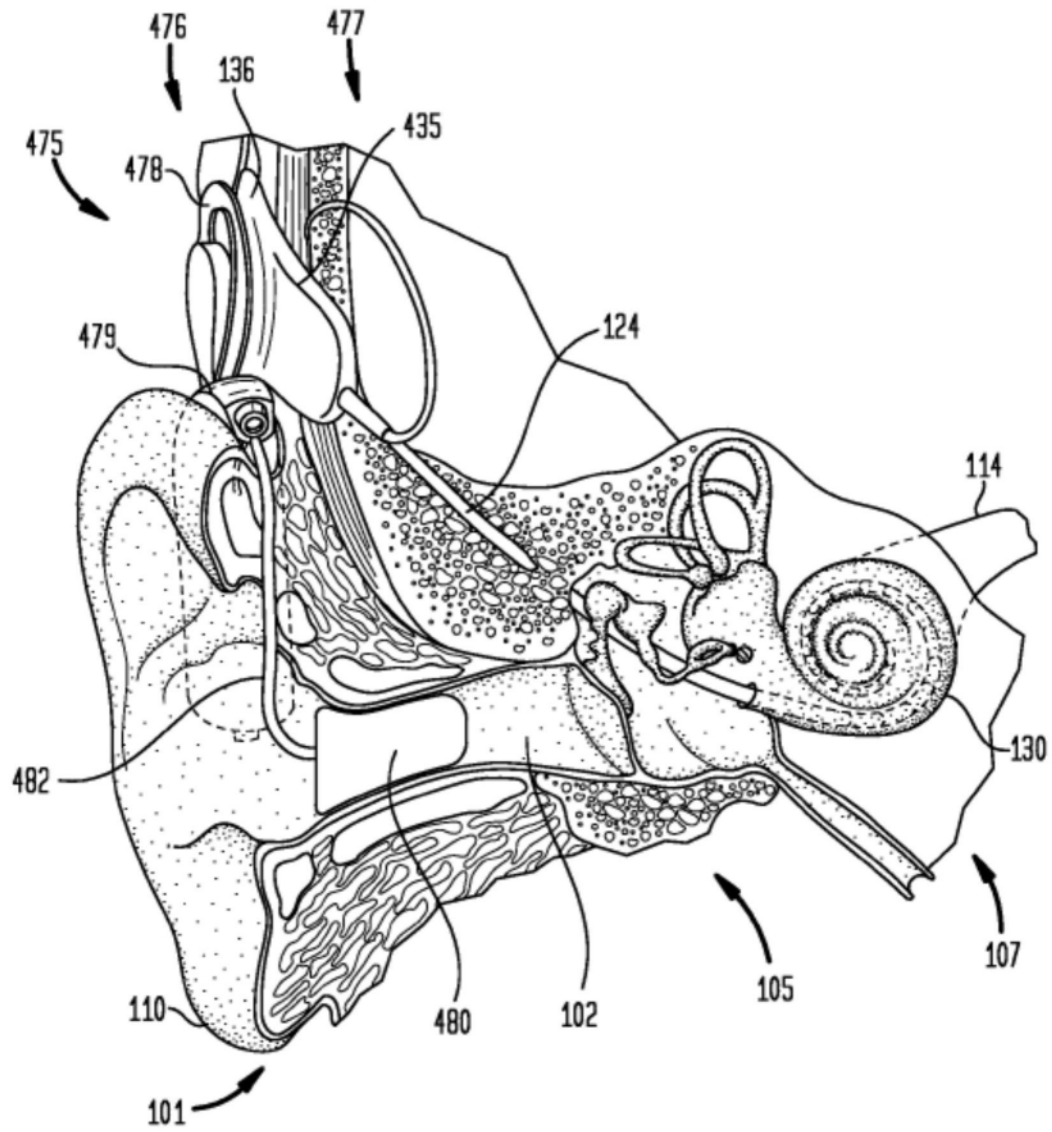


图4A

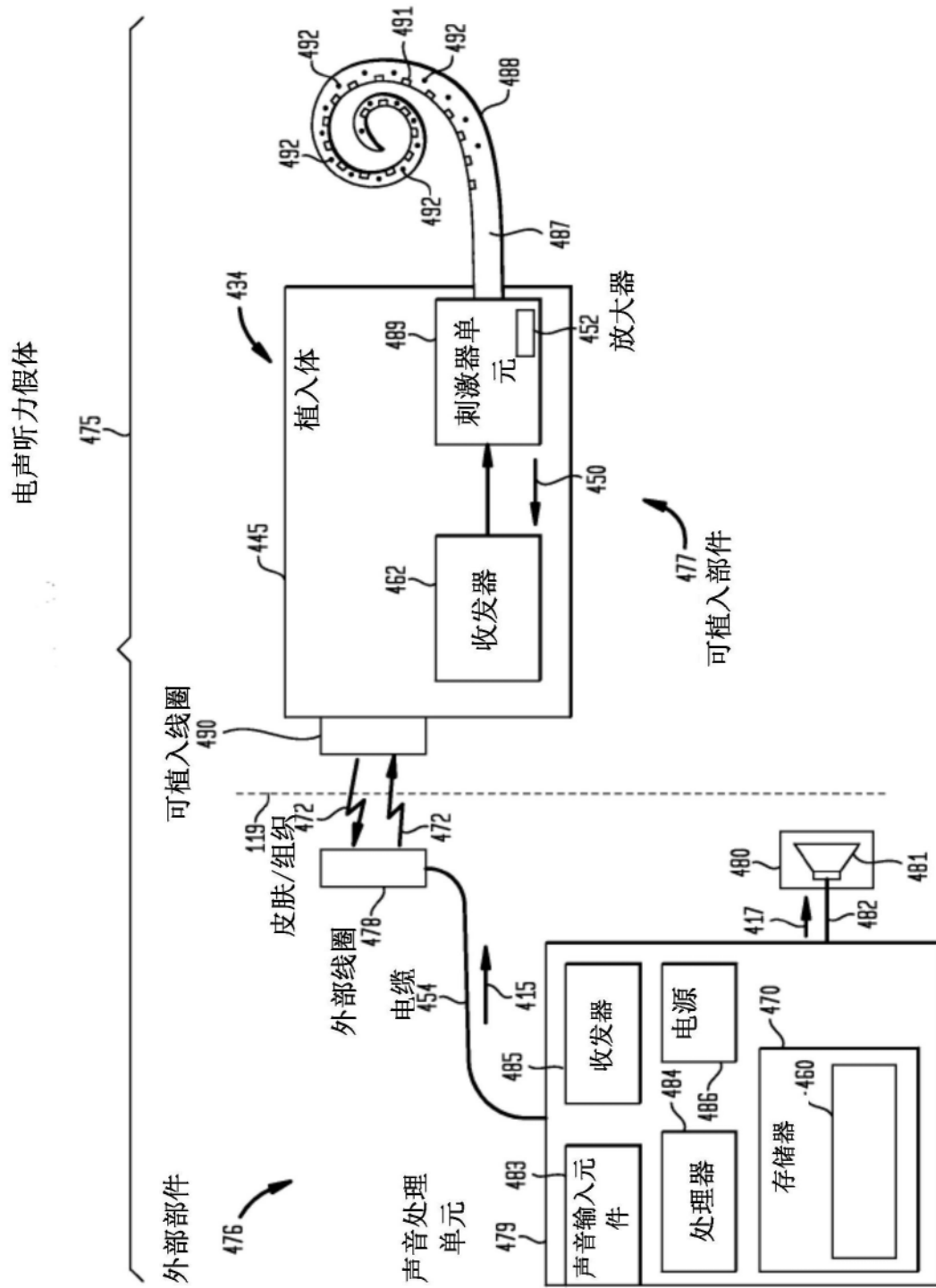


图4B

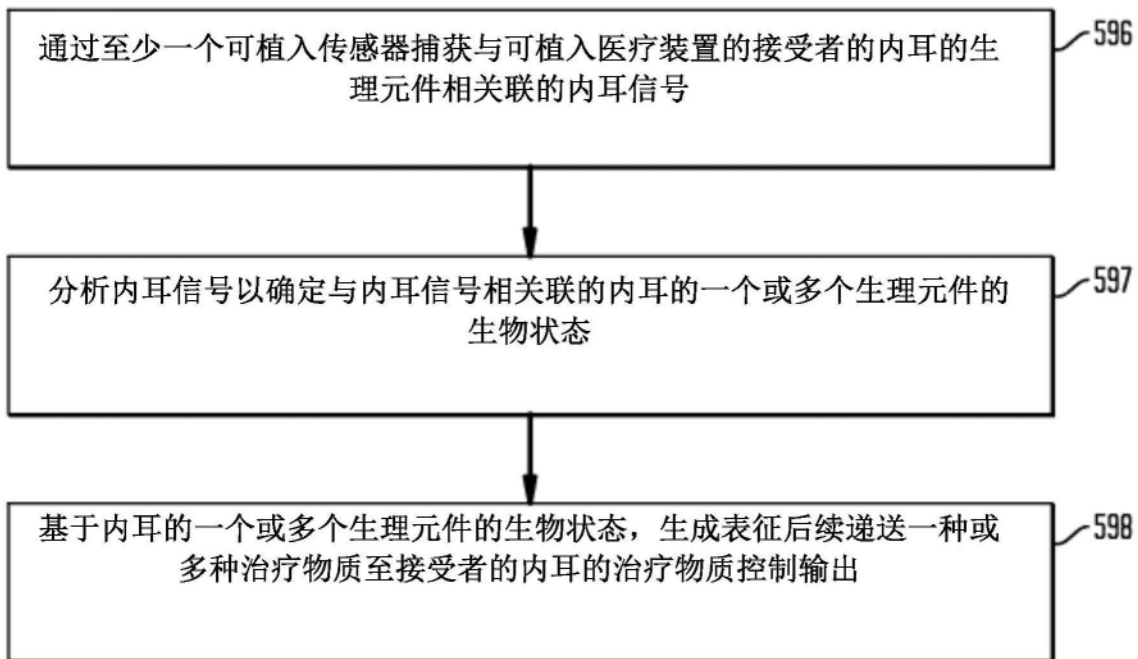
595

图5