



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101801445 B

(45) 授权公告日 2013.04.17

(21) 申请号 200880107108.3

A61M 31/00(2006.01)

(22) 申请日 2008.08.14

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/955,676 2007.08.14 US

CN 1252275 C, 2006.04.19, 说明书第8页第24行 - 第10页第11行, 附图2、3.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.03.15

CN 1252275 C, 2006.04.19, 说明书第8页第24行 - 第10页第11行, 附图2、3.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/073212 2008.08.14

US 5250023 A, 1993.10.05, 说明书第5栏第59行 - 第6栏第32行, 附图2.

(87) PCT申请的公布数据

W02009/023798 EN 2009.02.19

CN 1541724 A, 2004.11.03, 全文.

US 6428504 B1, 2002.08.06, 全文.

审查员 陈飞

(73) 专利权人 弗雷德哈钦森癌症研究中心

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 S·B·巴拉米 M·维瑟 J·奥尔森

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 徐志明

(51) Int. Cl.

A61M 5/32(2006.01)

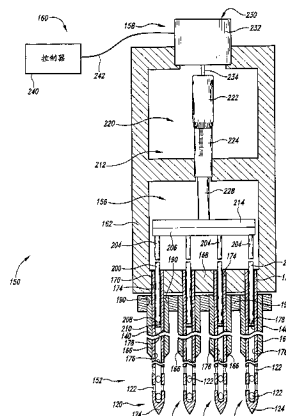
权利要求书 1 页 说明书 24 页 附图 10 页

(54) 发明名称

用于递送治疗药物的针阵列组件

(57) 摘要

流体递送装置包括针的阵列,各个针与各自的贮库流体连通。各自的致动器被可操作地连接以经由针口推动来自贮库的流体。各个针可具有多个口,并且所述口可设置为在沿着其长度的任何给定位置递送基本等量的流体。驱动器与致动器连接以选择性地控制流体通过针的速度、体积和流动方向。所述装置能在体内实体组织中沿着相应的轴同时递送多种流体药物。如果之后被切除,可将组织切开用于评价各种药物对组织的作用,并且可根据评价结果选择或不选择候选药物用于临床试验或治疗,和选择或不选择受试对象用于临床试验或治疗。



CN 101801445 B

1. 一种用于向实体组织中递送多种不同治疗药物的装置,其包括:
排列成阵列的多个针,该阵列配置成向所述组织中递送该多种不同治疗药物;
多个贮库,所述多种不同治疗药物包含在不同的贮库中,所述贮库各与多个针中相应的一个针流体连通;和
与所述多个贮库中的相应贮库可操作连接并被配置为控制贮库内的流体压力的多个致动器。
2. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述多种不同治疗药物不是在压力下从贮库中递送。
3. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述多种不同治疗药物通过被动递送进行递送。
4. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述多种不同治疗药物通过阵列部件中的孔释放到所述实体组织中。
5. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述多个针各具有公称直径为 0.15mm 的内腔。
6. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述阵列配置为在沿着所述多个针中至少一部分的长度的任何给定位置递送基本等量的药物。
7. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述多个针各与包含药物的相应贮库流体连通,且其中该药物是小干扰 RNA 编码多核苷酸、反义 RNA 编码多核苷酸、核酶编码多核苷酸、基因治疗药物、蛋白质药物、肽药物、多肽药物或小分子药物。
8. 根据权利要求 7 所述的装置,其中在所述多个针的各个针中的药物量低于最小剂量。
9. 根据权利要求 1 所述的装置,其中所述多个针各包括沿其长度分布的多个口。
10. 根据权利要求 9 所述的装置,其中所述多个口的尺寸和沿着针长度的位置形成为使得在沿着针长度的任何给定位置递送基本等量的药物。

用于递送治疗药物的针阵列组件

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请基于 35 U. S. C. § 119(e) 要求 2008 年 8 月 14 日提交的美国临时专利申请 60/955, 676 号的利益, 该临时申请的全部内容以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 总的说来, 本发明公开的实施方式涉及用于将治疗药物引入生物组织并随后评价的装置和方法, 特别涉及将多种药物同时引入体内组织。

背景技术

[0004] 很多癌症相关疗法进行了 I 期或 II 期临床试验及在任何特定时间进行了验证; 然而, 它们中的大部分将不能得到进一步的进展。实际上, 估计超过 90% 的癌症相关疗法不能完成 I 期或 II 期临床试验评价。III 期临床试验的失败率几乎为 50%, 而新药从发现到 III 期试验的开发成本为 \$8 亿至 \$17 亿, 且花费 8 至 10 年的时间。

[0005] 此外, 许多患者甚至对已经证明有效的标准药物也没有反应。由于当前还不能很好地理解或简单地评价的原因, 个体患者可能对标准药物治疗没有反应。肿瘤学领域中的一个重要挑战是具有为对候选药物的细胞自主抗药性 (cell autonomous resistance) 的个体患者排除药物选择以减少引起非必要的副作用的风险。一个相关的问题是对于许多肿瘤候选药物来说, 为了在肿瘤部位达到所需浓度需要过量的全身浓度, 这一问题由于许多未血管化肿瘤 (under-vascularized tumor) 的不良药物渗透而进一步复杂化 (Tunggal 等人, 1999 Clin. Canc. Res. 5 :1583)。

[0006] 显然, 本领域需要改进的用于测试和提供癌症治疗的装置和方法, 包括用于进行候选肿瘤药物的高效临床前和临床研究的改进方法, 和用于鉴别对个体患者具有更高的有益可能性的疗法的改进方法。本发明满足了这些和相似的需要, 并且提供了其它相关的优点。

发明内容

[0007] 本发明的一个方面是提供向实体组织递送流体的装置, 包括: 排列在阵列中的多个针; 多个贮库, 各贮库与所述多个针中相应的一个针流体连通; 和与所述多个贮库中相应的贮库可操作地连接并被配置为控制贮库内的流体压力的多个致动器。在某些实施方式中, 所述多个致动器各包括多个柱塞中的一个柱塞, 所述多个柱塞中各柱塞的第一末端容纳于所述多个贮库中相应的一个贮库中; 而在另外的某些实施方式中, 所述多个柱塞中的柱塞在相应的第二末端可操作地连接在一起以可同时压下。进一步的某些实施方式包括被配置成以选择性的可变速度压下所有的所述多个柱塞的柱塞驱动器。在其它实施方式中, 所述多个致动器中包括多个具有第一和第二末端的液力传送线中的一个液力传送线 (fluid transmission line), 多个液力传送线中各个液力传送线的第一末端与所述多个贮库中相应的一个贮库连接。在其它实施方式中, 所述装置包括流体压力源, 且所述

多个致动器各在流体压力源和所述多个贮库中相应的一个贮库之间包括一个液力联轴节 (fluid coupling)。在进一步的实施方式中,流体压力源包括压缩机、真空蓄力器 (vacuum accumulator)、蠕动泵、主缸、微流体泵和阀中的至少一种。在另一个实施方式中,所述多个针各包括沿其长度分布的多个口。

[0008] 在另一实施方式中,提供了一种向实体组织递送流体的装置,其包括:分配器和柱塞驱动器,所述分配器包括:具有沿其长度分布的多个口的针,与分配针流体连通的贮库,和具有位于贮库中的第一末端的柱塞;所述柱塞驱动器与柱塞的第二末端连接并被配置成以选择性的可变速度压下柱塞。在某些进一步的实施方式中,分配器是排列于分配器阵列中的多个分配器中的一个,各分配器包括针、贮库和具有第一和第二末端的柱塞。在某些进一步的实施方式中,柱塞驱动器与多个分配器中各分配器柱塞的第二末端连接并被配置成同时压下各柱塞。在其它的某些实施方式中,所述装置包括排列于与分配器阵列对应的阵列中的多个圆柱形管,多个圆柱形管中的各个圆柱形管形成容纳多个分配器中相应的一个分配器的针的尺寸和位置。

[0009] 在其它某些实施方式中,柱塞驱动器包括与柱塞连接并具有螺纹区域的传动轴,柱塞驱动器配置为使传动轴沿第一方向旋转而使得柱塞压下与螺纹区域的螺距和传动轴的转数相对应的距离。在进一步的某些实施方式中,所述装置包括具有与柱塞驱动器的传动轴相连的转子以使得转子和传动轴可旋转地相对于彼此固定的电动机,所述电动机可进行控制以使转子以选择性的可变速度旋转。在进一步的某些实施方式中,所述装置包括具有与柱塞驱动器的传动轴相连的转子以使转子和传动轴可旋转地相对于彼此固定的电动机,所述电动机可进行控制以使转子以可选择的旋转角旋转。进一步的某些实施方式包括与电动机连接的控制器,所述控制器是可编程的以控制转子的旋转方向和速度并控制从旋转开始到旋转结束的度数。在上述装置的其它实施方式中,所述分配器包括分配器筒,该分配器筒的第一部分形成贮库;且该分配器筒的第二部分形成针。在另一实施方式中,多个口被制成所需的尺寸并沿着针长度定位以在沿着针长度的任何给定位置递送基本等量的流体。在另一实施方式中,多个口沿着针长度的一部分均匀分布。

[0010] 在某些实施方式中,所述多个口中各个口的尺寸与相应的口到针的尖端的距离负相关。在其它的某些实施方式中,多个口的分布密度与相应的口到针的尖端的距离负相关。在其它的某些实施方式中,多个口沿着针长度以螺旋模式分布。在其它某些实施方式中,多个口在针的相对侧设置为成对的口,各对孔相对于沿着针长度的相邻对的口旋转 90 度。

[0011] 根据本文公开的其它某些实施方式,提供了一种方法,包括将药物放置于多个分配器针的各个分配器针的贮库中;将多个分配器针中各个分配器针插入选择的实体组织区域;和通过同时对多个分配器针中的各个分配器针进行超压将贮库中的药物引入选择的实体组织区域中。在进一步的某些实施方式中,所述引入包括从沿着多个分配器针中各个分配器针的多个口将贮库中的药物引入到选择的实体组织区域中。其它某些进一步的实施方式包括在插入之前对实体组织成像、在插入的同时对实体组织成像和在插入之后对实体组织成像中的至少一个步骤。在其它某些进一步的实施方式中,所述插入包括将穿刺针 (introducing needle) 阵列插入到对象体内;将多个分配器针中的各个分配器针插入到穿刺针阵列中相应的穿刺针中;和使多个分配器针中各个分配器针的尖端伸出穿刺针阵列中相应的一个穿刺针的尖端并进入选择的组织区域。某些进一步的实施方式包括在插入多个

分配器针之前从阵列的穿刺针取出管心针。

[0012] 在某些实施方式中,选择的组织区域是对象中肿瘤的一部分,且在某些进一步的实施方式中,对象是临床前模型和人类患者中之一。在其它某些实施方式中,所述方法包括在引入后切除至少所述肿瘤部分。某些进一步的实施方式包括在切除前对肿瘤成像、在切除的同时对肿瘤成像和在切除之后对肿瘤成像中的至少一个步骤。在其它某些实施方式中,所述切除包括在引入药物后所选择的一段时间切除至少所述肿瘤部分。在某些进一步的实施方式中,所选择的一段时间是时间范围、用于切除的最少时间段和用于切除的特定的时间段中之一。在某些实施方式中,所选择的一段时间是超过 48 小时的一段时间。在某些实施方式中,所选择的一段时间是约 72 和约 96 小时之间的范围。在某些实施方式中,所选择的一段时间是超过一周的一段时间。

[0013] 根据上述方法的其它某些实施方式,所述药物包括多种药物,并且所述放置包括将多种药物中的各种药物放置到多个分配器针中相应的一个分配器针的贮库中。在某些进一步的实施方式中,多种药物包括阴性对照组合物和阳性对照组合物中的至少一种。在其它某些进一步的实施方式中,多种药物包括至少一种位置标记物。在其它某些进一步的实施方式中,多种药物中至少一种是候选有效药物。在其它某些进一步的实施方式中,多种药物中至少一种包括效力指示剂,其在某些进一步的实施方式中包括纳米颗粒、纳米结构和指示剂染料中至少之一。在其它某些实施方式中,根据相应药物的临床证实的效力选择多种药物中的至少一种药物。在上述方法的其它某些进一步的实施方式中,所述方法包括对于多种药物中的至少一种评定该药物的效力、活性和毒性中至少之一。

[0014] 在另一实施方式中,提供了一种确定多种药物治疗对象的相对效力的方法,包括将多种候选有效药物中的各种药物注射到对象实体组织的注射部位的相应位置中;从对象切除至少实体组织的注射部位;和评价切除的注射部位在各相应位置处的改变的生理状态,从而由此确定多种药物的相对效力。在某些进一步的实施方式中,所述切除包括注射后至少 48 小时切除、注射后至少 72 小时切除、注射后 72 至 96 小时切除和注射后至少一周切除中的一个步骤。

[0015] 在另一实施方式中,提供了一种治疗装置的操作方法,包括将多个针中各个针的贮库装入多种药物中相应的一种药物;同时将多种药物中的各种药物注射到实体组织的相应区域中;和评价多种药物中各种药物对相应区域的作用。在某些进一步的实施方式中,所述注射包括在体内将多种药物注射到实体组织中,和在一些再进一步的实施方式中,所述方法包括在评价前切除实体组织。在某些实施方式中,所述方法包括对实体组织进行成像,其在某些进一步的实施方式中包括对体内实体组织进行成像。在其它某些实施方式中,所述注射包括将多种药物中各种药物沿着组织的相应区域的轴分配到实体组织中。在其它某些实施方式中,所述方法进一步包括对于多种药物中的至少一种药物评定该药物的效力、活性和毒性中的至少一种。

[0016] 根据某些实施方式,本文还提供了一种确定癌症治疗方案的效力的方法,包括在体内将药物同时引入到对象实体肿瘤中的多个位置;从对象除去肿瘤;和在体外评价药物对肿瘤的作用。在某些进一步的实施方式中,所述药物包括多种药物,并且所述引入包括将多种药物中的各种药物分配到肿瘤的多个位置中相应的一个位置。在另一实施方式中提供了一种方法,包括通过在体内将药物分配到沿着实体组织区域的轴的多个位置而将药物

引入到对象的实体组织区域中；从对象除去实体组织区域；和在体外评价药物对实体组织区域的作用。在进一步的实施方式中，实体组织区域包括肿瘤。

[0017] 在某些实施方式中，所述轴为实体组织区域中多个平行轴之一，并且其中所述引入包括将药物沿着多个平行轴中的各个平行轴分配。在某些进一步的实施方式中，所述引入包括沿着多个平行轴中的各个平行轴同时分配药物，并且在其它某些实施方式中，多个平行轴排列成阵列。在其它某些实施方式中，所述方法包括将至少两个位置标记物沿着多个平行轴中相应的一个平行轴引入到实体组织区域中，并且在某些进一步的实施方式中，所述引入至少两个位置标记物包括沿着实体组织区域内相应的平行轴分配至少两个位置标记物。在其它某些实施方式中，至少两个位置标记物各包含可检测的标记物，其选自放射标记物、辐射不透性标记物 (radio-opaque label)、荧光标记物、比色标记物 (colorimetric label)、染料、酶标记物、GCMS 标签、抗生物素蛋白和生物素。

[0018] 在上述方法的其它某些实施方式中，所述药物是多种药物中的一种，并且所述轴是在实体组织区域中排列成阵列的多个平行轴中之一，并且其中所述引入包括沿着多个平行轴中相应的一个轴将多种药物中的各种药物分配到多个位置。在其它某些实施方式中，所述方法包括在引入之前对实体组织成像、在引入的同时对实体组织成像和在引入之后对实体组织成像中的至少一个步骤。在其它某些实施方式中，所述评价包括垂直于平行轴将实体组织区域切割成多个切片。在某些进一步的实施方式中，所述评价包括在实体组织内检测由多种药物中的至少一种药物引起的生理状态改变。在某些进一步的实施方式中，所述检测包括对于多种药物中的至少一种药物检测药物通过实体组织的渗透程度、检测药物对组织的物理化学作用和检测药物对组织的药理学作用中至少之一。在其它某些实施方式中，所述评价包括确定多种药物中至少两种药物对实体组织区域内相同位置的作用。在其它某些实施方式中，所述评价包括确定多种药物中至少两种药物对实体组织区域内邻近位置的作用。

[0019] 在其它某些实施方式中，所述评价包括根据实体组织不同切片的不同性质来区分多种药物中至少一种药物对实体组织不同切片的作用水平。在其它某些实施方式中，所述评价包括比较多种药物中至少第一种药物对实体组织的第一种作用和多种药物中至少第二种药物对实体组织的第二种作用。在其它某些实施方式中，所述评价包括对于多种药物中的至少一种药物评定其对实体组织区域的效力、活性和毒性中至少之一。在其它某些实施方式中，所述方法包括根据所述评价淘汰多种药物中的至少一种药物。在其它某些实施方式中，所述方法包括根据所述评价选择多种药物中的至少一种药物。在其它某些实施方式中，所述方法包括根据所述评价确定多种药物中至少两种药物的优先次序。在其它某些实施方式中，所述方法包括将多种药物分配到多个位置，各沿着多个对象中各个对象的实体组织区域内的多个平行轴中相应的一个平行轴。在某些进一步的实施方式中，所述方法包括下面的至少一个步骤：(i) 根据评价选择多种药物中的至少一种药物，(ii) 根据评价淘汰多种药物中的至少一种药物和 (iii) 根据评价确定多种药物中至少两种药物的优先次序。在某些其它实施方式中，所述方法包括下面的一个步骤：(i) 根据评价选择多个对象中的至少一个对象，(ii) 根据评价淘汰多个对象中的至少一个对象和 (iii) 根据评价确定多个对象中至少两个对象的优先次序。在其它某些实施方式中，所述评价包括确定靠近多个平行轴中至少一个平行轴的实体组织的生理状态改变水平。

[0020] 另一个实施方式提供了一种流体药物递送装置,包括 (i) 排列在阵列中的多个针,所述针各独立地具有沿着其长度分布的一个或多个口,其中至少一个针具有所述的多口,(ii) 含有流体药物的多个贮库,所述贮库各与多个针中相应的一个针流体连通,和 (iii) 多个柱塞,各柱塞的第一末端容纳于多个贮库中相应的一个贮库中,并且各柱塞的第二末端是可压下的从而使压下各柱塞导致流体药物经由多个针中 相应的一个针注射。

[0021] 在目前公开的本发明的另一实施方式中,提供了一种将流体药物选择性递送到实体组织的方法,包括 (a) 将流体药物递送装置的多个针引入到实体组织中;和 (b) 通过经所述针的注射将流体药物施用到实体组织中。在某些进一步的实施方式中,实体组织从对象移除。在其它某些进一步的实施方式中,实体组织在对象体内。在某些进一步的实施方式中,将药物以治疗有效量递送到实体组织。在某些更进一步的实施方式中,药物在实体组织外是 (i) 无法检测的,或 (ii) 如果在实体组织外是可以检测的,则药物的存在小于最小剂量。在某些实施方式中,实体组织包括肿瘤。在某些进一步的实施方式中,肿瘤选自良性肿瘤和恶性肿瘤。在其它某些进一步的实施方式中,肿瘤选自原发性肿瘤、侵袭性肿瘤和转移性肿瘤。在其它某些进一步的实施方式中,肿瘤包括选自前列腺癌细胞、乳腺癌细胞、结肠癌细胞、肺癌细胞、脑癌细胞和卵巢癌细胞中的至少一种癌细胞。在其它某些进一步的实施方式中,肿瘤包括选自腺瘤、腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、小细胞癌、大细胞未分化癌、软骨肉瘤和纤维肉瘤的癌症。在其它某些实施方式中,实体组织选自脑、肝、肺、肾、前列腺、卵巢、脾、淋巴结、甲状腺、胰腺、心脏、骨骼肌、肠、喉、食管和胃。

[0022] 在其它某些实施方式中,流体药物包括选自以下的药物:(a) 基因治疗剂;(b) 化疗药物;(c) 小分子;(d) 抗体;(e) 蛋白质;(f) 小的干扰 RNA 及其编码多核苷酸之一;(g) 反义 RNA 及其编码多核苷酸之一;(h) 核酶及其编码多核苷酸之一;(i) 可检测的标记物;和 (j) 治疗性蛋白质、多肽和拟肽之一。在某些进一步的实施方式中,可检测的标记物选自放射标记物、辐射不透性标记物、荧光标记物、比色标记物、染料、酶标记物、GCMS 标签、抗生物素蛋白和生物素。在某些实施方式中,药物选自 (i) 包含至少一个可操作地连接的启动子的基因治疗剂;(ii) 包含至少一个可操作地连接的启动子的小干扰 RNA 的编码多核苷酸;(iii) 包含至少一个可操作地连接的启动子的反义 RNA 的编码多核苷酸;和 (iv) 包含至少一个可操作地连接的启动子的核酶的编码多核苷酸。在某些进一步的实施方式中,可操作地连接的启动子选自组成型启动子和可调控启动子。在某些更进一步的实施方式中,可调控启动子选自诱导型启动子、紧密调控启动子和组织特异性启动子。

[0023] 在其它某些实施方式中,提供了一种改变实体组织中的生理状态的方法,包括:(a) 将流体药物递送装置的多个针引入到实体组织中;和 (b) 通过经所述针的注射将流体药物施用到实体组织中。

[0024] 在某些实施方式中,提供了一种从实体组织中的多个位置获取生物样品的方法,包括 (a) 将多针装置引入到实体组织中,从而将多个针置于组织中的多个位置处;和 (b) 在足以从所述组织中的多个位置将多个生物样品吸进所述针中的条件和一段时间下在所述多针装置中各针的口处产生负压,从而从组织中的多个位置获取生物样品。

[0025] 在某些实施方式中,提供了一种从沿着实体组织的轴的多个位置获取生物样品的方法,包括 (a) 将多针装置引入到实体组织中,从而将多个针置于组织中的多个位置处;和 (b) 在足以从所述组织中的多个位置将多个生物样品吸进所述针中的条件下和在时间内在沿

着所述多针装置的各个针长度设置的多个口处产生负压,从而从沿着组织的轴的多个位置获取生物样品。

[0026] 在某些实施方式中,提供了一种筛选适合参与一种或多种药物的临床试验的对象的方法,包括 (a) 通过将所述药物中的各种药物分配到沿着各个对象实体组织区域的轴的多个位置而在体内将所述一种或多种药物引入到一个或多个对象的实体组织区域中;(b) 从各个所述对象中移除实体组织区域;和 (c) 对于步骤 (b) 中移除的各个区域评价各种药物对沿着区域内轴的相应位置的作用,其中 (i) 对于任何给定的一种或多种药物,存在所述一种或多种药物对来自对象的实体组织区域的可检测的作用,表明该对象适合参与该一种或多种药物的临床试验,或 (ii) 对于任何给定的一种或多种药物,不存在所述一种或多种药物对来自对象的实体组织区域的可检测的作用,表明该对象不适合参与该一种或多种药物的临床试验,或者 (iii) 同时 (i) 和 (ii) 两种情况。

[0027] 在某些实施方式中,提供了一种评定用于开发治疗实体肿瘤的治疗剂的候选药物的方法,包括 (a) 通过将一种或多种候选药物中的各药物分配到沿着各对象实体肿瘤区域内的轴的多个位置,而将所述候选药物引入到具有已知肿瘤类型的肿瘤的一个或多个对象中的已知肿瘤类型的实体肿瘤区域中;(b) 从各所述对象移除实体肿瘤部位;和 (c) 对于步骤 (b) 中移除的各区域,比较各候选药物对沿着区域内的轴的相应位置的作用,其中在引入到肿瘤中时引起较大的有益效果的药物得到用于开发治疗实体肿瘤的治疗剂的较高评分,而在引入到肿瘤中时引起较小的有益效果的药物得到用于开发治疗实体肿瘤的治疗剂的较低评分。

[0028] 参照以下具体描述和附图,本发明的这些和其它方面将变得显而易见。

附图说明

[0029] 图 1 是根据各种实施方式用于将治疗药物注射到生物组织的针阵列组件的示意图。

[0030] 图 2A-2D 和图 3 表示根据各个实施方式的输送针。

[0031] 图 4A 和 4B 表示分别在插入位置和输送位置的输送针和插入针的部分。

[0032] 图 5 是根据一个实施方式的递送组件的图解视图。

[0033] 图 6 表示根据一个实施方式针阵列(包括贮库)的一部分。

[0034] 图 7 表示根据另一实施方式的递送组件的元件。

[0035] 图 8 是根据进一步的实施方式的递送组件的图解视图。

[0036] 图 9 示意性地显示说明本发明原理的肿瘤部分。

[0037] 图 10 是根据一个实施方式的数据处理系统的示意图。

具体实施方式

[0038] 在本文描述的某些实施方式中,本发明涉及向实体组织(并且在特别的实施方式中,向实体肿瘤)递送流体的装置和方法。本文描述的实施方式部分地涉及在某种程度上令人惊奇的和迄今未被认识的优点(其在下文将更详细地描述),这些优点源于对向实体组织的流体递送的位置、量和时间的精密控制。这些和相关的实施方式特征在于输送针出口孔的精确定位,包括空间形成的多针阵列和/或在限定位置处具有多个出口孔的针的

定位,并且进一步包括使用提供对流体递送事件的非常精密的控制的流体构造。本发明为筛选治疗化合物如用于治疗实体肿瘤的抗癌剂提供了改进的准确度和通用性,并允许及早排除肿瘤细胞可能抵抗的那些候选药物的筛选程序或治疗方案。

[0039] 因此,例如,某些实施方式包括以具有低剪切力的低流速将药物递送到实体组织,其消除或减小了对组织的机械化学损伤,同时允许靶向治疗药物的精确递送到规定的病灶部位。这些和相关的实施方式允许有利地和选择性地将治疗药物以治疗有效量体内递送到实体组织,而在进一步的相关实施方式中,药物在实体组织外是无法检测的或以小于最小剂量的量存在。因此,本发明公开的实施方式克服了与施用过度高的全身浓度以在所需的实体组织达到治疗有效浓度相关的问题(如毒性、有害副作用等)。

[0040] 因此,某些实施方式包括将多种药物、候选药物、显象剂、位置标记物、效力指示剂和适宜的对照组合物直接递送至沿着实体组织(如实体肿瘤)中的平行轴的多个空间限定的位置,接下来在所需时间间隔后切除治疗的组织并评价或分析组织的治疗效果。效力指示剂可以是例如,可检测的指示化合物、纳米颗粒、纳米结构或包含报道分子的其它组合物,所述报道分子提供指示细胞的生理状态的可检测的信号,如活体染料(例如,台盼蓝)、比色 pH 指示剂、可随着多种细胞生理参数(例如, pH、细胞内 Ca^{2+} 或其它生理相关离子浓度、线粒体膜电位、质膜电位等,参见 Haugland, *The Handbook: A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies*(第 10 版)2005, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA)中任何一种的变化显示出明显荧光的荧光化合物、酶底物、特异性寡核苷酸探针、报道基因,等等。对照组合物可以是例如先前已经被证明不引起统计学显著的生理状态改变的阴性对照,如伪注射、盐水、DMSO 或者其它载体或缓冲液对照、无活性的对映体、乱序肽(scrambled peptide)或核苷酸等;和先前已经被证明引起统计学显著的生理状态改变的阳性对照,如 FDA 批准的治疗化合物。

[0041] 通常地和在某些优选实施方式中,可以将切除的组织沿着与平行轴基本垂直(例如,垂直或从垂直偏离 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35 或更大度数)的平行平面切割成多个连续组织切片,以用于通过许多已知的组织学、组织化学、免疫组织学、组织病理学、显微学(包括形态测量分析和/或三维重建)、细胞学、生物化学、药理学、分子生物学、免疫化学、成像或其它分析技术(该技术是相关技术领域的普通技术人员已知的)中任一种来进行分析。参见,例如, Bancroft 和 Gamble, *Theory and Practice of Histological Techniques*(第 6 版),2007 Churchill Livingstone, Oxford, UK; Kieman, *Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice*,2001 Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; M. A. Hayat(编著), *Cancer Imaging- 第 1 和 2 卷*,2007 Academic Press, NY。成像可以在分配器针插入到实体组织之前、期间和之后进行。位置标记物是已知的并且作为非限制性的实例包括金属或塑料片(clip)、荧光量子点、墨、金属或塑料珠、染料、着色剂、肿瘤涂料(Veiseh 等人,2007 *Cancer Res.* 67:6882)或其它位置标记物,并且可以在所需的部位引入。标记物可以包括随后可定位的可检测信号源,其可以是可见的、光学的、色度的、染料、酶的、GCMS 标签、抗生物素蛋白、生物素、放射的(包括放射活性放射标记和辐射不透性的)、荧光或其它可检测的信号。

[0042] 因此可检测的标记物可以包括独特的和易于识别的气相色谱/质谱(GCMS)标记分子。许多这种 GCMS 标记分子对于本领域是已知的并且可以被选择作为可检测的鉴别部

分单独使用或组合使用。只是举例说明而不是限制性的,可以将一种、两种或多种这种 GCMS 标记物的各种不同组合以允许各个贮库的内容物基于独特的 GCMS “标志”进行鉴别的方式加入到本文描述的装置的单个贮库中,从而允许随后从注射部位回收的任何样品可追溯到其来源针而用于鉴别目的。GCMS 标记的实例包括 α , α , α -三氟甲苯、 α -甲基苯乙烯、*o*-茴香胺、多种明显不同的可卡因类似物中的任一种或在规定的条件下具有易于鉴别的 GCMS 标志的其它 GCMS 标记化合物,例如,可以从 SPEXCertiPrep Inc. (Metuchen, NJ) 或从 SigmaAldrich (St. Louis, MO) 得到的,包括 Supelco[®] 2005 气相色谱目录中描述的和可以从 SigmaAldrich 得到的 Supelco[®] 产品。

[0043] 通过使用本文描述的包括按照允许方便地鉴别在组织部位从特定针释放的内容物在特定部位的效果(如果有的话)的方式的多针配置(例如,通过将至少一种位置标记物置于一个或多个已知部位)的装置,因此这些和相关的实施方式包括同时比较大量候选治疗药物的相对治疗效力和/或毒性的方法。这种应用可用于药物筛选和药物发现的方法中,如用于临床前动物模型中以鉴别和功能性地表征潜在的新治疗药物。例如,可以在肿瘤内施用多种 siRNA 并可以比较它们抑制所需靶基因的表达的相对能力。其它相似的实施方式可以用于临床环境中,例如,“淘汰”或在考虑中排除对特定的肿瘤没有作用的已知治疗药物,从而通过避免可能与施用无效的治疗方案相关的时间损失和不期望的副作用而有利地推进患者的治疗安排。

[0044] 本发明提供用于对象或患者群的分类和/或分级的组合物和方法,包括用于药物发现和药理基因组学(pharmacogenomics)研究中。在这些和相关的实施方式中,生理状态改变的一种或多种指标与给定候选药物注入到肿瘤中的位置之间的相互关系可用于判断对象对特定治疗处理的反应性或特定治疗处理的潜在效力;相关的实施方式包括“淘汰”或在考虑中将在引入肿瘤中的部位没有检测到生理状态改变的证据的候选药物排除作为潜在的治疗方法。

[0045] 如本文所述,确定改变的生理状态的至少一种指标的水平也可用于对患者群参与临床试验的适合性进行分级。这些以及相关的实施方式被认为有利地提供与在比当前的情况更早的开发阶段评价候选治疗化合物相关的优点。例如,在 III 期研究前建立生物标志物参数(其可能是对象排除的基础)不是目前的标准临床试验做法,而本文描述的实施方式即使在缺乏建立的生物标志物标准时(例如,在 II 期阶段)也可以提供有益的结果。因此,预想通过某些本发明公开的实施方式的实践,可以在实体肿瘤药物开发程序中比之前的情况更早地获得与候选药物性质有关的信息,包括可以基于对象对特定候选药物无反应的结果而时间上高效地和成本上经济地从临床试验中排除预期可能没有反应或益处的对象。

[0046] 例如,如本文所述确定的,根据改变的生理状态的至少一个指标的水平对患者群的分级可以提供与癌症对象使用的任何候选治疗药物的效力相关联的和/或将对象分成反应者、无反应者或可能反应者的有用标志。

[0047] 参照图 1,显示了针阵列组件 100,包括多个针 112、多个贮库 114、多个递送致动器如在本实施例中的柱塞 116、和控制器 102。多个针 112 各相对于多个针中的其它针固定在适当位置处,柱塞同样可操作地连接以被固定在适当位置并可同时致动(actuable)。多个针 112 各与多个贮库 114 中相应的一个流体连通,并且多个柱塞各包括定位在多个贮库 114

中相应的一个贮库中的第一末端。控制器 102 与多个柱塞 116 中的各个柱塞的第二末端可操作地连接。控制器被配置成对于移动的速度、距离和方向控制柱塞在贮库内的活动。

[0048] 多个柱塞 116 沿第一方向的移动在相应的贮库 114 内产生负压,将治疗药物或其它流体经由相应的针 112 吸进贮库中,从而充填贮库。各贮库 114 可加载不同的药物,或者一部分或所有贮库可加载共同的药物。多个柱塞 116 沿第二方向的移动在相应的贮库 114 内产生正压或超压,迫使贮库的内容物经由相应的针 112 压出。

[0049] 在该配置中,相对少量的多种治疗药物可同时直接递送到实体组织 106 区域用于评价和分析。在一些实施方式中,递送到组织的治疗药物的量小于每针 $1\mu\text{l}$ 。对组织 106 和递送到该组织的不同治疗药物的效力的评价可用于,例如,筛选用于随后的临床试验的潜在治疗药物或基于治疗药物在组织 106 中的相对效力而做出患者特异性的治疗决定。

[0050] 根据各种实施方式,可使用任何数目的针。例如,可使用少至 1、2 或 3 个针,且根据一些实施方式,可使用超过一千个针。根据一个实施方式,各针包括沿着针长度排列的多个口或孔。

[0051] 现参照图 2A-2D,显示了针 120 的各种不同配置。图 2A 显示了在针的对侧包括多个成对的口 122 的输送针 120a,成对的口沿着针长度均匀间隔。各对口相对于沿着针 120a 长度的相邻成对的口旋转 90 度。当与针 120a 流体连通的贮库中的流体经受超压时,流体经由多个孔 122 从针压出。如从图中看到的,由于贮存流体的贮库在针 120a 的右侧,所以贮库中的超压将导致最大体积的流体从最右面的口 122 压出,从而使流体以沿着长度朝向尖端 124 逐渐减小的体积被递送。从沿着针 120a 的多个孔 122 中的各个孔分配的流体的相对体积可能受许多因素的影响,包括例如,流体粘度、流体中悬浮的固体的大小和浓度、密度、渗透性和针所定位的组织的可湿性、超压的程度、口的大小等等。

[0052] 图 2B 显示了根据另一实施方式的输送针 120b,其中口 122 在靠近针 120b 的尖端 124 处最大,并且多个口中的各个口的相对大小与相应的口与针的尖端的距离负相关。因此,尽管流体在针中的超压在最右面的口 122 处最大,但该口也是最小的,而相反地,尽管超压在最左面的口 122 处最低,该口也是最大的。通过适当地确定各个口 122 的大小,针 120b 可配置成在沿其轴的任何给定位置递送基本等量的流体,或者可替代地,可通过适当地选择相应口 122 的尺寸将针配置成根据任何所选择的沿其轴的分布曲线递送流体。孔的尺寸可以沿着针长度在从约 0.01mm 或更小至约 0.25mm 或更大的范围内变化。

[0053] 图 2C 显示了根据一个实施方式的输送针 120c,其中多个口 122 的分布密度与相应口到针 120c 的尖端的距离负相关。换句话说,与针 120c 的尖端 124 最接近的口 122 间隔最密集,而口之间的间距随着距尖端的距离增加而逐渐变大。因此,当相关贮库中的流体经受超压时,经口 122 的流体体积在最右侧的孔最大,但经口的较小的流体体积通过朝向左侧逐渐紧密的口间距弥补。因此,可通过如上所述分布口 122 使流体沿着针 120c 长度的整体分配基本一致,或者可以通过适当选择口沿着针的分布密度使流体沿着针 120c 长度的整体分配符合另一种选择的分布曲线。

[0054] 参照图 2D,显示了根据另一实施方式的输送针 120d。针 120d 的口 126 形成螺旋模式,各口相对于相邻的口旋转 90° 。在图 2D 中所示的实施方式中,通过电火花金属丝电极加工 (wire-electrode electrical discharge machining) (金属丝 EDM) 形成口 126。在切割口 126 中,可选择每次切割的深度和长度以控制口尺寸,同时可选择螺旋的螺距以控

制分布密度。因此,如图 2D 中所示配置的口 126 可以与参照图 2B 和 2C 所述的口具有不同尺寸或间隔。

[0055] 除了金属丝 EDM 之外,可通过任何适当的方法形成针 120 的口 122、126,包括例如,激光切割、水射流切割、化学蚀刻、机械钻孔或磨削等。

[0056] 针 120 的尖端 124 显示为封闭的和尖的。根据一些研究,“铅笔尖”针(例如,如 Sprotte 和 Whitacre 针)可比斜尖针 (bevel-tipped needle) 更少地损伤生物组织。此外,使用铅笔尖侧孔针注射到组织中的流体倾向于保持在组织中而不是通过由针形成的通道从组织漏出。在美国专利申请第 2004/0191225 号中更详细地研究了这种想法,也可以参见美国专利 5,848,996 号,其通过引用的方式全部并入本文。然而,本发明的范围不限于铅笔尖针。根据各种实施方式也能采用斜尖针和钝尖针。特别是,本发明者已经使用具有钝尖针的样机进行了试验,其能令人满意地完成任

[0057] 图 3 显示了具有多个环形槽 132 的实芯输送针 130。针 130 是“被动递送”装置,意思是治疗药物不是在压力下从贮库中递送,而是在槽 132 中被带到组织中。其它被动递送型针包括,例如,在其表面具有微凹陷的针、包覆有纳米金属丝的针和由多孔材料制成的针。将这种针浸入到液体药物中足够长的时间以加料,然后将其插入到靶组织中。在图 3 的针 130 的情况中,可通过将针短时间地浸入到药物中对针进行加料。多孔针会携带更多的药物,但可能需要更多时间来加料,并且同样可能需要留在组织中的适当位置较长的时间以递送其负载。

[0058] 本文主要描述使用主动输送针(即主动在迫使流体进入周围组织中的针)的实施方式描述。然而,根据给定应用的设计参数,也可以采用被动输送针如上述的那些。

[0059] 图 4A 和 4B 显示了插入针 140 的一部分和与参照图 2A-2D 描述的相似的输送针 120 的一部分。在图 4A 中,插入针 140 的位置使得输送针 120 的尖端 124 稍微延伸超出插入针 140 的末端。在这种配置中,针 120 和插入针 140 可通过对象(如患者或试验模型)的皮肤插入。针 120 和插入针 140 的组合配置成具有足够的硬度以穿过皮肤而不弯曲,并且尖端 124 的锥形尖有助于穿透。因此,插入针 140 覆盖针 120 的口 122 并防止针的内容物被非靶组织污染,反之亦然。当针的尖端 124 已穿透到靶组织中一小段距离时,插入针保持在原位,而针 120 继续插入直到其被正确地定位于靶组织中。如图 2B 所示,可选择插入针 140 的插入距离,以使得一旦所有的口 122 脱离插入针时针 120 被正确定位。用这种方法,可对针 120 提供最大的保护和支撑,并且污染的可能性减到最小。

[0060] 根据可替代的实施方式,在插入针中设置管心针以增强针并防止在插入过程中产生组织栓塞。一旦插入针 140 定位,移走管心针并插入输送针 120。

[0061] 图 5 是根据另一实施方式的递送组件的图解视图。递送组件 150 包括针阵列 152、插入器装置 154、致动器装置 156、驱动器装置 158、控制装置 160 和框架 162。框架 162 提供组件 150 的其它元件连接于其上的基本刚性的结构。

[0062] 针阵列 152 包括多个针筒 166 和针座 (needle block) 168。在所示的实施方式中,针座 168 与框架 162 为一整体。多个针筒 166 各在第一末端 170 接入针座 168 中延伸的相应针孔 174 中,并且包括针筒 166 的基本整个长度内延伸具有 0.15mm 的公称直径(在所示的实施方式中)的内腔 176。各针筒 166 包括:在朝向第一末端 170 的区域中的贮库 178、在朝向第二末端 180 的区域中的针 120 和在针筒 166 的第二末端 180 处的尖端 124。在所

示的实施方式中,尖端 124 朝向针尖逐渐变细。

[0063] 各输送针 120 形成沿其长度分布的多个口 122。多个针筒 166 中各个针筒的长度和相应的针 120 的长度根据实施方式改变。在一个实施方式中,各个针筒 166 长于 15cm,而根据其它实施方式,各针筒分别长于 10cm、在 5cm 至 10cm 之间和短至 2cm。类似地,根据各个不同实施方式,多个输送针 120 中的各个输送针长于 1cm、长于 2cm、长于 4cm 和长于 8cm,所述输送针由口 122 沿其间隔开的相应针筒 166 的部分限定。

[0064] 插入器装置 154 包括在相应的插入器孔 190 中与插入器座 192 连接的多个插入针 140,插入针以对应于针筒 166 在针座 168 中的排列的构型在插入器孔中延伸,从而如图 5 中所示,多个针筒 166 中的各个针筒可定位于多个插入针 140 的相应的一个插入针内。插入器装置 154 可在第一位置至第二位置之间在针筒 166 上轴向滑动,在所述第一位置中,只有各针筒 166 的尖端 124 从多个插入针 140 的相应的一个插入针中伸出,在所述第二位置中,各针筒 166 的第二末端 180 从相应的插入针 140 伸出足以露出相应输送针 120 的所有口 122 的距离。

[0065] 根据一个实施方式,提供了一种隔离物,其被设置为定位在插入器座 192 和针座 168 之间,其尺寸使得当插入器座和针座都与隔离物接合时,插入器座保持在第一位置。移走隔离物允许插入器座 192 和针座 168 相对于彼此移动,以允许插入器座相对于针座位于第二位置。

[0066] 以一定的构造致动器装置 156 包括多个在相应的第一末端 204 与柱塞座 206 连接的柱塞 200,所述柱塞的构型对应于针筒 166 和插入针 140 的排列对应,从而如所示的多个柱塞 200 中的各个柱塞的第二末端 208 定位于多个针筒 166 中相应的一个针筒的贮库 178 内。在多个柱塞 200 中的各个柱塞的第二末端 208 处设置 O 形环 210 以密封接合相应内腔 176 的壁。致动器装置 156 还包括与致动器座 214 连接的致动器 212,致动器座 214 又与柱塞座 206 刚性连接。在所示的实施方式中,致动器 212 包括具有如本领域公知的套筒 222、圆筒 224 和心轴 228 的测微计装置 220。圆筒 224 与框架 162 刚性连接而心轴 228 与致动器座 568 可旋转地连接,以控制致动器座相对于框架 162 的平移运动。测微计装置 568 以 0.01mm 增量标定刻度,套筒 222 每转一圈心轴移动 0.5mm,最大行程 15mm。因此,套筒每完整地转一圈使多个柱塞中的各个柱塞在各自的针筒 166 的内腔 178 内移动 0.5mm,并且每次旋转排代约 0.001cm³ 体积或 0.1nL。因此,给定 15mm 的最大行程,多个针 120 中的各个针的最大分配容量为约 3nL。

[0067] 驱动器装置 158 包括如在本领域公知的步进电动机 230,步进电动机包括电机壳 232、与电动机 230 的转子连接的电机轴 234 和如本领域公知的其它元件。电机壳 232 与框架 162 刚性连接,而电机轴 234 与测微计装置 568 的套筒 222 可滑动地连接,同时可放置地与其锁定在一起,如通过例如花键联接。因此,来自电机轴 234 的旋转力被传送到套筒 222,而套筒的轴向运动不受电机轴的限制。这些联接是机械领域公知的。所示的实施方式中的步进电动机 230 被配置成将各次旋转分成 125 步。因此,电动机 230 的各递增旋转步使套筒旋转约 3°,使每贮库 178 排代约 0.8pL 的体积。

[0068] 控制器装置 160 包括控制器 240 和从控制器延伸至步进电动机 230 的控制电缆 242。控制电机轴 234 的旋转方向、速度和旋转度的信号以这种电动机所属领域中公知的方式经由控制电缆 242 从控制器 240 传送到步进电动机 230。根据一个实施方式,控制器是可

编程的。使用者能对控制器进行编程,以通过选择旋转速度控制流体从输送针 120 的递送速度,和通过选择转子的部分和完全旋转次数控制被递送的流体的体积。根据另一实施方式,手动操纵控制器以使使用者实时控制电动机 230 的旋转速度和方向。根据第三实施方式,省略驱动器和控制器装置,使用者通过手动旋转致动器装置 212 的套筒 222 控制流体递送。

[0069] 能以多种方式完成对贮库 178 加料。例如,能设置加料容器,其包括与针筒 166 的排列对应设置的多个杯或隔室。使用者首先将所选的流体药物或药物的组合放入各个杯中。图 5 中的递送组件 150 的位置使得针筒如图中所示指向下,且致动器 212 的心轴 228 完全延伸。降低框架 162 直到针 120 完全浸入到相应杯中的流体中。然后控制电动机 230 沿相反的方向旋转,向内拉动心轴 228 并向上拉柱塞 200。这随之在贮库 178 中产生相对于周围环境的负压,从而经由针口 122 将流体吸进针筒 166 中。当贮库充分装料时,停止转子的旋转并从加料容器中收回针阵列 152。

[0070] 为了递送负载,根据一个实施方式,将针阵列 152 的各针筒 166 置于插入器装置 154 的插入针 140 中相应的一个插入针中,以使针 120 的尖端 178 从插入针 140 中伸出,基本如参照图 4A 所述的。然后将递送组件 150 与对象的靶组织区域轴向对齐定位并轴向平移以使针 120 的尖端穿透对象的皮肤。递送组件 150 继续轴向平移直到针筒 166 的尖端 124 穿透到靶组织区域选定距离内。然后插入器装置 154 保持在原位,而框架 162 和与其连接的元件继续轴向移动,以使针 120 延伸至靶组织区域中。当针 120 被正确定位时,递送组件 150 的移动中止,并且框架 162 相对于对象保持在原位。然后控制步进电动机 230 以使套筒 222 以向前的方向旋转,以引起心轴 228 延伸,将柱塞 200 推进到针筒 166 中并在相应贮库 178 中产生超压,从而迫使流体经由输送针 120 的口 122 从贮库到达靶组织区域中。

[0071] 递送能在几秒钟内完成,或者在相对低的超压下延长至几分钟或几小时以利于流体完全吸收进周围组织中。根据参照图 5 描述的实施方式,可控制步进电动机 230 以足够快地使转子旋转,从而在不到一秒钟内压下柱塞 200 完全 15mm 的行程,或者足够慢地使转子旋转,从而使单圈旋转可花费多个小时的时间。

[0072] 图 6 显示根据另一实施方式的针阵列的一部分。显示了针筒 166 的一部分和针座 252 的一部分。针筒 166 的第一末端 170 与在针座 252 中延伸的孔 256 的第一部分 254 连接。孔 256 包括大小形成为容纳针筒 166 的第一部分 254 和具有更大直径的第二部分 258。在所实施实施方式中,第二部分 258 的直径为 0.75mm。第二部分 258 形成了与针筒 166 流体连通的贮库。柱塞 260 的第二末端位于第二部分 258 中,其中 O 形环 262 与其密封接合。

[0073] 在参照图 5 的递送组件 150 描述的配置中,多个柱塞 200 中的各个柱塞的第二末端位于相应的一个针筒 166,并且贮库 178 由针筒构成。因此,多个柱塞 200 中的一个柱塞在相应针筒 166 的内腔 176 内的轴向移动排代了等于内腔的横截面积乘以柱塞移动距离的体积。相反,由于图 6 的孔径 256 的第二部分 258 的直径相对于内腔 176 的直径,对于给定的移动距离,柱塞 260 的轴向移动排代了比被图 5 的柱塞 200 排代的体积大 25 倍的体积。反过来说,为了排代等体积的贮库 178,图 5 的柱塞 200 必须移动 25 倍于柱塞 260 在孔的第二部分 258 中移动的距离。因此,假定其它元件相同,图 5 的递送组件 150 能够比具有参照图 6 构造的贮库和柱塞的相似组件准确地定量递送更小量的流体,而对于给定的柱塞行程长度,后者能够递送更大量的流体;即对于 15mm 的行程高至 75nL,而图 5 的实施方式为

3nL。当然,给定的值是示例性的;普通技术人员应该认识到能选择针尺寸以及贮库尺寸以适应特殊的要求。

[0074] 现参照图 7,显示了根据另一实施方式的递送组件 270 的元件。针座 272 包括在其中延伸的大量针孔 274,其排列成密集间隔的阵列。针筒 166 以各种不同的长度和数目、尺寸以及孔间隔独立地提供。

[0075] 在使用中,使用者选择用于特定程序的许多个针,并选择特定的针筒 166,按照选择用于特定程序的排列将各针筒置于针座的多个孔 274 的相应的一个孔中。使用者可能只需要少量的针,如一至五个,或者可能需要上百或上千个针。而且,针筒 166 可以具有不同的长度和构型。使用者至少部分地根据如对象体内靶组织区域的尺寸、形状和部位、流体在靶组织区域中所需的分布密度、靶组织的渗透性等的因素选择针筒 166 在针座 272 中的排列及其相应的长度和构型。

[0076] 可通过任何适当的方式将针筒 166 固定在孔 274 中,包括,例如,软焊接、硬焊接和通过粘合剂。可选择地,可将针筒 166 制成所需的尺寸和构型以通过过盈配合固定在适当位置,以至于例如各针筒的第一末端具有微小增加的外径。使用者使各针筒下降到各自的孔中,首先是尖端,然后从针座的另一侧将针筒拉到孔中直到第一末端牢固地接合在孔中。还提供了柱塞座和插入器座,使得相应的多个孔径形成对针座的针孔阵列对应的阵列。使用者与针筒 166 同时装入柱塞 200 和插入针 140,以用于在与参照图 5 描述的相似递送组件中操作。假定用于将针筒 166 附着于适当位置的方法是可逆的,则针座 272 可重复用于不同的程序。

[0077] 图 7 中显示的针座 272 直径为约 5cm、厚度为 1cm,并具有间隔约 1mm 的大约 1600 个孔。根据其它实施方式,针座可以具有任何适当的形状和尺寸,从小至 1 或 2 厘米跨度到大至 10 厘米或更大的跨度,并且可具有从 10 个或更少至几千个的任何数目的孔。根据各种不同的实施方式,针座具有例如 200、400 和 800 个孔。大量的孔对使用者控制针之间的间隔以及阵列的特定模式提供了很大的自由度。显示了具有孔的六边形网格阵列的针座 272。孔也可排列成其它网格构型,例如,矩形和梅花形。显示的针筒长度为约 5cm,但这也仅是示例性的。

[0078] 前述实施方式的递送致动器已被描述为柱塞。然而,可使用任何适当的致动器控制从贮库递送到针中的治疗药物的量。例如,可使用如由压缩空气或加压液体产生的流体压力控制经由贮库和针递送到生物组织区域的治疗药物的量。

[0079] 现参照图 8,显示了根据另一实施方式的递送组件 300。递送组件 300 包括多个针筒 302,针筒 302 包括各自的贮库 178 和针 120。液力联轴节 312 使针筒 302 与歧管 304 流体连通。流体压力源 306 和流体真空源 308 各通过阀 310 的操作与歧管 304 流体连通。

[0080] 根据图 8 的实施方式,针筒 302 相对于彼此不是固定的,而是例如可被单独地安置于靶组织区域中。通过将输送针 120 置于所选的流体(如一种治疗剂药物)或各自的治疗剂中而首先对贮库进行加料,且流体真空源与歧管流体连通,从而将负压吸进贮库中并将药物吸进针中。使用者然后将针 120 定位于靶组织区域中。当它们均处于适当位置时,歧管 304 加压,从而经由相应输送针的口 122 将流体从各针筒 166 的贮库压出。尽管图 8 显示了简单的流体回路,但可以理解,在实践中这一回路可包括阀、压力调节器、蠕动泵、微流体泵、真空蓄力器、压缩机、控制器等中的任一种,所有这些在本领域中是公知的,并且普通

技术人员可对于给定的应用进行选择 and 配置。

[0081] 根据一个实施方式,多种治疗药物已被递送到其中的实体组织随后被从对象切除并进行评价。例如,在靶组织是癌性肿瘤的情况下,注射到其中的多种药物可以包括其对这种肿瘤的效力或作用正处于研究中的一些物质。通过体内注射各种药物,然后在切除肿瘤前等待选定的一段时间,可以原位研究药物对肿瘤的作用。这保持了肿瘤的微环境并使该方法区别于目前的离体 (ex vivo) 或活体外 (in vitro) 治疗评价方法。假定所用的针被配置成在沿其长度的任何给定的位置递送基本等量的流体,如上面参照图 2B-2D 所述,则由各个针递送的药物沿着相应的针 120 在药物递送到肿瘤 320 的过程中定位于其上的轴均匀分布到周围组织中。随着时间的过去,各种药物从其递送轴或多或少地向外渗透,渗透程度取决于例如下列的因素:如周围组织的密度、药物的粘度和组成、相应药物对组织的可湿性等等。典型地,药物扩散到其中的组织部分是和相应的递送轴同轴的近似柱型区域。

[0082] 根据各种不同实施方式,组织区域在被切除之前保持在原位一段时间。例如,据认为递送后的 48-72 小时通常对于肿瘤表现出可检测的反应是足够的。在其它情况中,等待时间可以是几小时、几天或几周。根据一些实施方式,使用已知方法对组织区域进行成像以在插入针之前准确地对组织的靶区域进行定位。可以在向组织区域递送多种药物之前和之后对该区域重复成像。

[0083] 根据其它实施方式,在切除组织部分后,经由针阵列的多个针中的相应的针将多种药物递送到组织的部分。

[0084] 现参照图 9,显示了在注射程序和随后的切除之后的肿瘤 320 的一部分。已经将肿瘤 320 沿着基本与递送轴垂直的平面切成多个切片 332。柱形递送区域 324 限定了相应药物的渗透区域,并垂直于切片 322 的平面延伸。

[0085] 许多区域 324 对于使用者可能是不易于检测的,因此通常药物中在远远分开的位置注射至少两种易于检测的位置标记物 324a、324b。然后使用者可以叠置其上标记有各个递送轴的位置的模板,使模板标示的标记物位置与给定切片 322 的可检测位置标记物 324a、324b 对准,从而定位其余的递送区域 324。位置标记物 324a、324b 可以是使用者可检测到的任何组合物。在本公开中的其它地方详细描述了各种示例性位置标记物。根据一个实施方式,选择不渗透和扩散到周围组织并保持集中在窄的柱状区域(例如在 324a 处所示)的位置标记物,从而在注射程序后的长时间内可检测并为放置模板提供精确的指引。

[0086] 除了位置标记物之外,药物中也可以注射对照药物。例如,阴性对照可包括用作其它药物的载体的物质,阳性对照可包括在其它递送轴单独递送的大部分或所有药物的化合物。

[0087] 将肿瘤 320 切片后,使用者对肿瘤 320 的各个切片 322 的递送区域 324 进行所选择的分析,如稍后更详细描述。本文公开的装置和方法的一个益处是,除了评价给定药物对肿瘤的效力之外,可以评价和比较药物在各个不同递送区域 324 的效力。另外,可以纵向或横向地评价给定药物对肿瘤各个不同部分的作用。例如,通过将药物在切片 322a 的递送区域 324c 中的作用与其在切片 322b 和 322c 的相同区域 324c 中的作用比较,可以区分该药物对可能纵向存在的不同组织组成的作用。相似地,可在阵列中的几个递送轴处(例如,324c 和 324d)递送相同的药物,然后可以比较给定切片 322 中那些位置的相对作用,从而提供了横向区分。如在本领域中公知的,生物组织即使在相对小的距离内也很少是同质

的。给定药物可能对肿瘤的一些组织结构基本没有作用,但是另一方面,可能对其它组织结构特别有效。可以如上所述检测和评价这种差别效应。

[0088] 可被评价的另一有价值的方面是多种药物在它们在组织内相互作用的区域中的作用。递送区域 324e 和 324f 比其它递送区域间隔更近,导致相应的药物在相应递送区域重叠的区域 324ef 中相互作用。

[0089] 如在本公开的背景部分所讨论的,用于癌症相关疗法的临床试验是令人难以置信地花费大和费时。因此,在该过程中尽可能早地有效筛选具有相对更大潜力的物质是非常重要的。进行这种筛选的物质有时被称为候选有效药物。一种筛选方法包括将各个候选药物放置于具有生长培养基的相应皮氏培养皿中。癌性肿瘤被粉碎成浆液中并被分布在皮氏培养皿中进行培养。随后评价培养皿的细胞生长指征。表现出阻止癌细胞生长的物质可继续用于进一步研究。

[0090] 然而,由于几个原因,这种方法只是有时有效的。首先,已知许多癌细胞由于如缺少血液供应等原因在活体外不能存活并且在任何环境下也不能体外生长。因此,象所描述的那些筛选试验对于这些癌症是无效的。在一些情况中,在进行试验之前并不知道特定的细胞株属于这类。结果昂贵的和费时的试验是无确定结果的,并且肿瘤不能被再用于替代试验。如果肿瘤是稀有株系,则得到另一肿瘤用于替代试验之前可能需要一些时间。

[0091] 其次,粉碎过程能改变肿瘤的反应特性。所述过程包括主要将肿瘤匀浆,其完全破坏了任何结构差异,并且可以使癌症对一些在体内对相同细胞系没有作用的物质敏感,导致假阳性,尽管这些物质可能对治疗患者体内的癌症无用。结果是在已经花费更多的金钱和劳动后,许多这种物质直到研究的后期才被排除。

[0092] 第三,相同的粉碎过程也可能产生假阴性,其中一些物质可能不能在体外阻止细胞生长,但是在体内治疗相同的癌症是有效的。这导致过早排除一些在其它情况下可能已变成有效的治疗选择的药物。

[0093] 在目前的离体或活体外领域产生许多假阳性或假阴性,这是由于肿瘤细胞与其微环境(例如,周围非癌性细胞、血液、激素、旁分泌因子、氧张力、细胞间通信和宿主免疫功能(分离,所有这些因素可影响特定治疗药物在癌细胞中具有或不具有活性。

[0094] 第四,即使在精确的情况中,也只能从这些研究中收集最一般的信息,因为试验条件不很类似癌症正常存活和生长的条件及其被治疗的条件。

[0095] 将试验药物注射到肿瘤中,然后从对象切除用于随后的检查也是已知的。然而,在这种试验中通常注射单一药物,因此它们对于早期筛选是不可行的,而是通常用于已被证明具有显著潜力的药物。即使在动物模型中,诱导肿瘤并使其生长至实用尺寸也是昂贵的和费时的,这使通过这种方法进行大量的早期筛选不可行。

[0096] 最后,即使在药物治疗特定癌症类型、亚型、变体、株系等的一般效力已被证实的情况下,特定患者的癌症对于该药物完全无反应也不是很少见的。因此,患者承受治疗的通常极端不适和毒性而没有明显益处,更不用说费用。更坏的是,由于药物的无效可能长期不知道而治疗持续进行,因此可能失去转换至可能已获得完全成功的不同治疗的机会。

[0097] 如果在药物研究的对象中出现相似的特异性反应-或缺失,研究结果可能被歪曲。为了避免这种情况,通常需要寻求较大的试验组以使无反应的研究对象的统计学影响最小化,其进一步增加了这种研究的成本。

[0098] 发明者已认识到在现有技术不能准确地将药物定位于体内组织中、特别是相对于其它药物，并且不能随后鉴别药物在组织中的位置，妨碍了更广泛和有利地使用体内注射，并且发明者同样认识到，如果能获得这种准确性，则在研究和治疗中可获得重要的益处。

[0099] 上面已经注意到由各个输送针递送的流体体积可以是小至趋向于零，远远小于在成人体内产生可检测的效果所需的最小剂量。取决于药物，仍可以在递送部位周围的非常小的区域内检测到效果。因此，能将候选有效药物注射（例如原位注射）到肿瘤中而没有损伤对象的危险。另外，能将非常多的不同药物同时递送到肿瘤内相应的递送轴上。

[0100] 采用上述方法可解决造成开发有效癌症疗法的成本和延迟的许多问题和困难。例如，由于体内递送候选药物，肿瘤没有另外受到干扰，所以其对各种药物的反应倾向于指示其暴露于治疗有效量的药物时的反应。这显著降低了假阳性和假阴性的发生率。

[0101] 第二，由于可以将相对大量的药物递送到肿瘤中而对于对象没有明显危险，使用所述方法在试验过程的早期筛选大量的候选药物是实用的，从而可能排除显示最小希望的那些药物，标记最有希望的药物用于另外的研究，或者确定候选物用于进一步研究的优选次序。

[0102] 第三，又由于能被递送到肿瘤的大量的药物，可以筛选潜在的研究对象对于特定药物的反应，以减少或排除具有特异性反应的对象数目。

[0103] 第四，当用于治疗环境中时，可测试患者对大量治疗的反应和可在过程的早期确定最有希望的治疗方法，从而减少经受无效治疗的患者数并提高患者将接受最有效的可用治疗的可能性。

[0104] 根据一个实施方式，基本如上所述，将多种候选有效药物沿着多个相互平行的轴体内递送到实体组织区域。随后从对象切除实体组织区域并评价多种药物中的各种对实体组织的作用。基于评价，确定多种药物中的一种或多种用于进一步研究的优先次序。

[0105] 根据替代的实施方式，基于评价，选择或排除多种药物中的一种或多种用于进一步研究。

[0106] 根据另一实施方式，将已显示出具有治疗益处的多种药物沿着相互平行的轴体内递送到实体组织区域。随后从对象切除实体组织区域并评价多种药物中的各种对实体组织的作用。基于评价，确定多种药物中的一种或多种用于对象的治疗处理的优先次序。根据替代的实施方式，基于评价，选择或排除多种药物中的一种或多种用于对象的治疗处理。

[0107] 根据另一实施方式，将目前处于疗效研究中的多种药物沿着相互平行的轴体内递送到多个对象中的各个对象的实体组织区域中。随后从各个对象切除相应的实体组织区域并评价多种药物中的各种对相应实体组织区域的作用。基于评价，选择多种药物中的一种或多种作为用于一种或多种药物的进一步疗效研究的候选物。根据替代的实施方式，排除多种药物中的一种或多种作为用于一种或多种药物的进一步疗效研究的候选物。

[0108] 根据一些实施方式，采用针阵列将治疗药物有效地和广泛地递送到对象中的有生命的和存活的组织（例如，实体组织）中，其中不需要成像并且随后不切除组织。可根据用于评价临床改善的适当的临床标准监控对象。在这些和相关实施方式中，可以理解，与全身递送药物的情况相比在实体组织内将获得明显更高水平的治疗药物，尽管随后可在实体组织外（例如，在循环系统中）识别到可检测量的治疗药物。作为非限制性实例，一个这种实施方式包括将用于治疗肌肉萎缩症的基因治疗剂（例如，工程化治疗病毒、携带治疗剂的

纳米颗粒等)直接肌肉注射到对象的一个或多个骨骼肌注射部位,而不需要成像、外科手术或活检标本的组织学检查。当然,也可考虑定期监控循环系统中渗漏的治疗药物和/或随后分析活检标本,例如为了评价药物对靶组织的作用。

[0109] 在其它实施方式中,可以包括使用已知技术对实体组织中的靶区域进行成像以评价药物的作用。可通过任何适当的过程或方法进行成像,包括,例如,放射照相成像、核磁共振成像、正电子发射断层显像、生物光子成像,等等。在一些实施方式中,可在递送过程之前、期间和之后对靶区域重复成像。

[0110] 根据图 10 的实施方式,数据处理系统 350 用于实施或指导操作,并且包括处理器 354 和存储器 356。处理器 354 经由地址/数据总线 360 与存储器 356 通讯,并且还和针阵列组件 362 和患者扫描装置 364 通讯。根据一个实施方式,患者扫描装置 364 用于帮助将针阵列组件 362 的针置于患者体内,并用于使用成像技术(如放射照相成像或核医学分析)对靶组织区域位进行非侵入性分析。处理器 354 可以是可商购的或是定制的微处理器、微控制器、信号处理器等。存储器 356 可以包括含有用于实施功能工序和模块的软件和数据的任何存储设备和/或存储介质。

[0111] 存储器 356 可以包括用于数据处理系统的几类软件和数据中的任一种,例如,操作系统 366、应用程序 368;输入/输出设备驱动程序 370;和数据 372。根据一些实施方式,应用程序 368 是说明实现工序和模块的各种特征的程序,并且数据 372 代表被应用程序 368、操作系统 366、输入/输出设备驱动程序 370 和可贮存于存储器 356 中的其它软件程序使用的静态和动态数据。

[0112] 根据各个实施方式,数据处理系统 350 可以包括几个模块,包括阵列控制器 376、扫描仪控制器 378 等。可将模块配置成单个模块或另外配置成实现本文描述的操作的其它模块。例如,可将阵列控制器 376 配置成通过控制致动器 116 来控制图 1 的针阵列组件 100,和随后控制治疗剂经由针 112 从贮库 114 的释放。可以将扫描仪控制器 378 配置成控制患者扫描装置 364。

[0113] 本文描述的某些实施方式涉及将药物引入到对象的实体组织中,和/或从对象切除实体组织的全部或部分,和/或从可能位于对象中的实体组织获取一个或多个生物样品,和/或筛选一个或多个对象对于临床试验的适合性,和/或可涉及对象的任何数目的其它方法,包括对象或生物源。

[0114] 对象或生物源可以是人或非人动物、转基因的或克隆的或组织工程的(包括通过使用干细胞)生物体,原代细胞培养或培养适应细胞系(culture adapted cell line),包括但不限于可包含整合染色体或附加体重组核酸序列(episomal recombinant nucleic acid)的基因工程细胞系、永生化或可永生细胞系、体细胞杂种细胞系、分化的或可分化细胞系、转化细胞系等。在本发明某些优选的实施方式中,对象或生物源可能被怀疑具有或处于具有恶变情况的危险,并且在本发明某些优选的实施方式中,对象或生物源可能已知不存在这种疾病或没有患有这种疾病的危险。

[0115] 某些优选的实施方式包括人类对象(如根据本领域接受的临床诊断标准诊断为具有癌症或处于发展或获得癌症的危险中的患者)的对象或生物源,所述诊断标准如美国国家癌症研究所(U. S. National Cancer Institute)(贝塞斯达,马里兰州,美国)中的那些,或如 DeVita, Hellman, and Rosenberg' s Cancer :Principles and Practice of

Oncology (2008, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia/Ovid, New York) ; Pizzo 和 Poplack, Principles and Practice of Pediatric Oncology(第四版,2001, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia/Ovid, New York) 和 Vogelstein 和 Kinzler, The Genetic Basis of Human Cancer(第二版,2002, McGraw Hill Professional, New York) 中所描述的 ;某些实施方式包括按照这些标准已知不存在具有、发生或获得癌症的危险的人类对象。

[0116] 某些其它实施方式包括非人类对象或生物源,例如非人灵长类动物,如猕猴、黑猩猩、大猩猩、黑长尾猴、猩猩、狒狒或其它非人灵长类动物,包括可能本领域已知作为临床前模型(包括用于实体肿瘤和/或其它癌症的临床前模型)的这种非人类对象。某些其它实施方式包括哺乳动物的非人类对象,例如,小鼠、大鼠、兔、猪、绵羊、马、牛、山羊、沙鼠、仓鼠、豚鼠或其它哺乳动物;许多的这种哺乳动物可能是本领域已知作为用于某些疾病或障碍(包括实体肿瘤和/或其它癌症)的临床前模型的对象(例如, Talmadge 等人,2007 Am. J. Pathol. 170 :793 ;Kerbel,2003 Cane. Biol. Therap. 2(4 Suppl 1) :S134 ;Man 等人,2007 Cane. Met. Rev. 26 :737 ;Cespedes 等人,2006 Clin. Transl. Oncol. 8 :318)。实施方式的范围不意欲被如此限制,而是还包括其它实施方式,其中对象或生物源可以是非哺乳类脊椎动物,例如,另外的高级脊椎动物、或鸟类、两栖动物或爬行动物类、或另外的对象或生物源。

[0117] 可通过获取血液样品、活检标本、组织外植块、器官培养、生物流体或来自于对象或生物源的任何其它组织或细胞制剂提供生物样品。在某些优选的实施方式中,可使用本文描述的装置从实体组织(例如,实体肿瘤)获取生物样品,例如通过向实体组织中引入多针装置,从而将多个针置于组织中的多个位置处,并在足以将多个生物样品从组织中的多个位置吸进针中的条件下和时间内在多针装置的各个针的一个或多个口处产生负压。

[0118] 根据某些优选的实施方式,本文公开的装置和方法可用于将药物引入到实体组织和/或从实体组织吸取生物样品,所述实体组织可存在于对象体内,包括可进一步进行外科操作的实体组织,或可被切除(例如易于根据标准医学实践进行外科操作)的实体组织。

[0119] 实体组织对于医学领域是被公知的,并且可包括任何粘聚的、空间不连续的非流体限定的解剖学隔室,其基本上是多细胞、细胞间、组织和/或器官结构的产物,如可包括或从关联的结缔组织得到其结构完整性且可通过薄膜(例如,脑膜、围心膜、胸膜、粘膜、基底膜、网膜、器官包膜等)与其它身体区域分隔的三维限定的隔室。非限制性的示例性实体组织可包括脑、肝、肺、肾、前列腺、卵巢、脾、淋巴结(包括扁桃体)、甲状腺、胰腺、心脏、骨骼肌、肠、喉、食管和胃。解剖学位置、形态学特性、组织学特征以及通对这些和其它实体组织的侵入性和/或非侵入性接触对于那些熟悉相关领域的技术人员是公知的。

[0120] 如本文公开的某些特别优选的实施方式涉及将流体相药物选择性递送到实体组织的方法。如同样在上面说明的,这种选择性递送为在所需实体组织中获得治疗有效浓度不需要治疗或候选药物的过量全身浓度,从而避免对无关组织产生临床有害的毒性并且还避免不需要的副作用。相关实施方式包括通过这种对实体组织的选择性递送对目前未被认可的候选药物进行测试。不希望被理论束缚,根据这些实施方式,可以通过体内施用随后体外分析切除的组织评价候选药物对实体组织(例如,实体肿瘤)的直接作用而不威胁到对象的健康,这是因为用于直接施用到实体组织中的剂量远远低于在其它情况下全身施用的

最小剂量。（最小剂量是药物在对象中产生所需的生理作用的最小的量。）在本流体施用模式的微小体积和低压力及实体组织完全或部分开放性作为促进施用的流体保留的物理特性（也可通过现有的方法确定的，例如通过成像和 / 或通过使用可检测的指示物作为示踪剂）的情况下，根据本公开选择性施用到实体组织的药物在实体组织外是无法检测的，或者如果在实体组织外可检测，则药物以小于（以统计学显著性的方式）最小剂量的量存在。

[0121] 这种考虑适于相关的实施方式，其中在引入一种药物或多种药物 之后检测实体组织中改变的生理状态包括检测药物穿过实体组织的渗透程度、检测药物在组织中的吸收程度、检测药物对组织的物理化学作用和 / 或检测药物对组织的药理学作用。分析（包括荧光分析）药物在实体组织中的渗透或穿透在本领域中是已知的，并且已被描述（例如，Kerr 等人，1987 *Canc. Chemother. Pharmacol.* 19 :1 和其中引用的文献；Nederman 等人，1981 *In Vitro* 17 :290；Durand，1981 *Canc. Res.* 41 :3495；Durand，1989 *JNCI* 81 :146；Tunggal 等人，1999 *Chn. Canc. Res.* 5 :1583），并且可根据本公开被进一步设计，例如通过检测组织连续切片中在切除和切片之前与试验药物一起被施用到实体组织中的可检测标记物。

[0122] 在这些实施方式中，渗透或穿透指药物在紧邻针的实体组织中的保留区域，药物从所述针引入，不包括灌注（经由任何血管进入并分散），并且可包括药物在细胞外间隙或细胞外基质中保留或者与细胞膜或细胞内相关的保留。渗透可能不同于意指由针插入或流体注射本身导致的、或者是由药物引起的非生物学的机械或化学组织破坏导致的（例如，对细胞膜的破坏或细胞间连接的分解）的可用显微镜检测的组织机械破坏的物理化学作用。药理作用包括细胞或组织生理状态的统计学显著性改变，其可作为药物作用的分子机制（例如，细胞骨架的重组、细胞过程的延长或退出或者生物信号传导的证据）的结果进行检测，如使用许多已知的细胞学、生物化学、分子生物学或其它读出技术中的任何一种检测。连续切片的比较可以允许区分被组织学检测的作用的性质。

[0123] 特别优选的实施方式包括实体组织包括肿瘤的那些实施方式，其中可向实体肿瘤进行药物递送，和 / 或从实体肿瘤提取样品。对本领域熟悉的技术人员从本公开可以理解，在实施本文描述的某些实施方式的过程中，所选择的肿瘤区域可包括目前描述的装置中的针被插入、引入或以其它方式与肿瘤接触的位置。可在许多基础上进行区域选择，包括基于可在针插入、引入或接触的步骤之前、期间或之后进行的成像，或基于在从对象切除实体组织之前、期间或之后进行的成像，或基于包括但不限于解剖学定位、外科操作过程中的可实现性、血管化程度的其它标准，或基于其它标准。

[0124] 认为任何类型的实体肿瘤均适于使用本文公开的装置介入。在某些优选的实施方式中，实体肿瘤可以是良性肿瘤或恶性肿瘤，其可进一步是原发性肿瘤、侵袭性肿瘤或转移性肿瘤。某些实施方式包括包含前列腺癌细胞、乳腺癌细胞、结肠癌细胞、肺癌细胞、脑癌细胞和卵巢癌细胞中的一种的实体肿瘤，但是本发明不意欲被如此限制，而是可以使用其它实体肿瘤类型和癌细胞类型。例如，肿瘤可以包括选自腺瘤、腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、小细胞癌、大细胞未分化癌、软骨肉瘤和纤维肉瘤等的癌症。如还在本文其它地方说明的，已经建立了用于这些和其它癌症类型的本领域接受的临床诊断标准，如由美国国家癌症研究所（贝塞斯达，马里兰州，美国）发表的那些，或如在 DeVita, Hellman, and Rosenberg' s *Cancer :Principles and Practice ofOncology* (2008, Lippincott,

Williams and Wilkins, Philadelphia/Ovid, New York) ;Pizzo 和 Piplack, Principles and Practice of Pediatric Oncology(第四版,2001, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia/Ovid, New York) ;Pizzo 和 Piplack, Principles and Practice of Pediatric Oncology(第四版,2001, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia/Ovid, New York) 以及 Vogelstein 和 Kinzler, The Genetic Basis of Human Cancer(第二版,2002, McGraw Hill Professional, New York) 中所描述的。特殊癌症的分型和鉴定的其它非限制性实例描述于例如 Ignatiadis 等人 (2008 Pathobiol. 75 :104) ;Kunz (2008 Curr. Drug Discov. Technol. 5 :9) 和 Auman 等人 (2008 Drug Metab. Rev. 40 :303) 中。

[0125] “改变的生理状态”可以是任何可检测的参数,其直接涉及实体组织(并且在优选的实施方式中,实体肿瘤)中的条件、过程、途径、动态结构、状态或其它活动,并且其允许检测来自于对象或生物源的生物样品的改变的(例如,相对于适宜的对照以统计学显著的方式可测量地改变的)结构或功能,所述实体组织包括其区域或其部分,进一步包括由其得到的生物样品。因此本发明的方法部分涉及这种相关性,其中改变的生理状态的指标可以是,例如,细胞或生物化学活动,作为进一步的非限制性实例,包括细胞生存力、细胞增殖、细胞凋亡、对抗生长信号的细胞抗性、细胞运动性、结缔组织降解酶的细胞表达或加工、血管发生的细胞募集或如本文提供的其它标准。

[0126] “改变的生理状态”可以指任何条件或功能,其中直接或间接与实体组织功能相关的结构或活性相对于对照或标准已发生统计学显著的改变,并且可在实体组织成分和引入的药物之间的直接或间接相互作用中找到其来源,或在以可作为这种相互作用的结果形成的中间体之间的相互作用的结果出现的结构或功能改变中找到其来源,所述中间体包括代谢产物、异化产物、底物、前体、辅助因子等。

[0127] 另外,改变的生理状态可包括对象或生物源的一些或所有细胞或组织中改变的信号传导、呼吸、代谢、遗传、生物合成或其它生物化学或生物物理活动,在优选的实施方式中是在实体组织的一些或所有细胞中,在更优选的实施方式中是在肿瘤(如实体组织中的实体肿瘤)的一些或所有细胞中。作为非限制性实例,改变的生物信号传导、细胞生存力、细胞增殖、细胞凋亡、细胞对抗生长信号的抗性、细胞运动性、结缔组织降解酶的细胞表达或加工、血管发生的细胞募集、或其它标准,包括细胞凋亡途径的诱导和细胞内非典型化学和生物化学交联物质的形成,不论是由酶或非酶机制,均可被认为是改变的生理状态的指标。这些和其它非限制性实例中的某些在本文中被更详细地描述。

[0128] 根据某些本发明包括的实施方式,候选药物的效力可通过检测如本文所提供的生理状态改变确定,包括通过评价癌症细胞的许多生物参数特征中的任何一种,如那些由 Hanahan 和 Weinberg (2000 Cell 100 :57) 所综述的以及其中所引用的文献中的。其中公开了用于确定候选药物对癌细胞所表现出的一个或多个性状的作用的方法,并且可通过本领域已知的多种用于确定以下一个或多个性状的技术中的任一种检测:(i) 避免细胞凋亡的能力,(ii) 生长信号自足性的获得,(iii) 对生长抑制信号的不敏感性,(iv) 组织侵入性和转移性表型的获得,(v) 不受限制的复制潜力和(vi) 持续的血管发生。本领域的技术人员对检测这些生理状态改变的存在的方法是熟悉的,其可适用于特殊的被切除的肿瘤系统。参见,例如,Bonifaciano 等人(编辑)Current Protocols in Cell Biology, 2007 John Wiley & Sons, NY ;Ausubel 等人(编辑)Current Protocols in Molecular Biology, 2007

John Wiley & Sons, NY; Coligan 等人 (编辑), Current Protocols in Immunology, 2007
John Wiley & Sons, NY; Robinson 等人 (编辑), Current Protocols in Cytometry, 2007
John Wiley & Sons, NY。可进行分析以确定生理状态改变的参数的非限制性例子包括对
细胞生存力、细胞分裂、细胞凋亡、坏死、细胞表面标志物表达、细胞活化状态、细胞外基质
(ECM) 成分或 ECM- 降解酶的细胞内加工、形态测量分析、细胞过程的延伸或收缩、细胞骨架
重组、基因表达改变的分析, 例如通过免疫组织化学的原位杂交 (例如, Shibata 等人, 2002
J. Anat. 200 :309) 和细胞内磷蛋白定位 (例如, Gavet 等人, 1998 J Cell Sci 111 :3333)
等。

[0129] 相关领域的普通技术人员可以了解和决定已知药物或候选肿瘤药物的选择
(参见, 例如, Berkow 等人编辑, The Merck Manual, 第 16 版, Merck and Co., Rahway,
N. J., 1992; Goodman 等人编辑, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis
of Therapeutics, 第 10 版, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N. Y., (2001); DeVita,
Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (2008,
Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia/Ovid, New York); Pizzo 和 Poplack,
Principles and Practice of Pediatric Oncology (第 4 版, 2001, Lippincott, Williams
and Wilkins, Philadelphia/Ovid, New York); Avery's Drug Treatment: Principles
and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 第 3 版, ADIS Press, LTD.,
Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, Pharmacology, Little, Brown and
Co., Boston, (1985); Osolci 等人编辑, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版,
Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, Basic and Clinical Pharmacology,
Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992))。候选药物可选自公开了研究性药物列表的来
源, 例如, 在其“ClinicalTrials.gov”网站上维持正在进行的和计划进行的临床试验的数
据库的美国国立卫生研究院 (the National Institutes of Health) (贝塞斯达, 马里兰
州)。

[0130] 可以提供作为“文库”或者化合物、组合物或分子的集合的用于筛选方法和评价候
选药物用于开发成治疗药物 (如治疗实体瘤的治疗药物) 的方法中的候选药物。这些分子
一般包括在本领域中被认为是“小分子”并且具有小于 10^5 道尔顿的分子量、优选小于 10^4
道尔顿、和更优选小于 10^3 道尔顿的分子量的化合物。

[0131] 例如, 通过将各候选药物分配到沿着各对象区域内的轴多个位置将测试化合物文
库中的多个成员作为候选药物引入到患有已知类型的肿瘤的一个或多个对象的已知肿瘤
类型的实体瘤区域中, 并且可在选定的一段时间 (例如, 一个时间范围、最小的时间段或特
定的时间段) 后对候选药物已被注入的实体瘤区域成像或将其从各个对象中切除, 和通过
检测各药物对区域内的相应位置的作用 (如果有的话) (例如相对于区域中用如本文提供
的不产生反应 (阴性对照) 或产生易于检测的作用 (阳性对照) 的对照药物处理的位置确
定是否存在如本文提供的生理状态改变) 比较各个区域。

[0132] 可进一步提供作为组合文库的成员的候选药物, 其优选包括根据在多个反应容器
中进行的多个预定化学反应制备的合成物质。例如, 可采用固相合成、记载的随机混合方
法 (random mix methodologies) 和记载的允许给定组分可跟踪地经历反应条件的多次置
换和 / 或组合的反应分解技术 (reaction split technique) 中的一种或多种制备各种起

始化合物。得到的产物包括可进行筛选,随后进行重复选择和合成过程的文库,如肽的合成组合文库(参见例如,PCT/US91/08694、PCT/US91/04666,其通过引用的方式全部并入本文)或可包括如本文提供的小分子的其它合成物(参见例如,PCT/US94/08542、EP0774464、U. S. 5, 798, 035、U. S. 5, 789, 172、U. S. 5, 751, 629,其通过引用的方式全部并入本文)。本领域的普通技术人员可以理解,可根据已被建立的程序制备多种多样的这种文库,并根据本发明测试其对改变的线粒体功能的指标的影响。

[0133] 其它候选药物可以是蛋白质(包括治疗蛋白质)、肽、拟肽、多肽和基因治疗药物(例如,质粒、病毒载体、人工染色体和含有治疗基因或编码治疗性产物的多核苷酸的类似物质,包括小干扰RNA(siRNA)、核酶和反义RNA的编码序列),其在某些进一步的实施方式中可包括可操作地连接的启动子如组成型启动子和可调控启动子,例如诱导型启动子(例如,IPTG-诱导型)、紧密调控启动子(例如,允许在不存在其同源诱导物或去阻抑子的情况下很少或没有可检测的转录的启动子)和组织特异性启动子。制备、测试和使用这些及相关药物的方法在本领域中是已知的。参见,例如,Ausubel(编辑),*Current Protocols in Molecular Biology*(2007 John Wiley & Sons, NY);Rosenzweig 和 Nabel(编辑),*Current Protocols in Human Genetics*(esp.Ch.13 therein, "Delivery Systems for Gene Therapy",2008 John Wiley& Sons, NY);Abell,*Advances in Amino Acid Mimetics and Peptidomimetics*,1997 Elsevier, NY。

[0134] 其它候选药物可以是抗体,包括天然存在的、免疫诱导的、嵌合体的、人源化的、重组的和其它工程化抗原特异性免疫球蛋白和人工形成的抗原结合片段及其衍生物,如单链抗体、小抗体(minibodies)、Fab片段、双特异性抗体等。参见,例如,Coligan等人(编辑),*Current Protocols in Immunology*(2007 John Wiley & Sons, NY);Harlow 和 Lane,*Antibodies :A Laboratory Manual*(1988 Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY);Harlow 和 Lane,*Using Antibodies*(1999 ColdSpring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY)。

[0135] 用于治疗用途的药学上可接受的载体在药学领域是公知的,并在例如 Remingtons Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro 编辑. 1985) 中被描述。例如,可以使用生理 pH 的无菌盐水和磷酸盐缓冲盐水。可在药物组合物中提供防腐剂、稳定剂、染料和其它辅助剂。例如,苯甲酸钠、山梨酸和对羟基苯甲酸酯可被用作防腐剂加入。同前,1449。此外,可以使用抗氧化剂和助悬剂。同前。“药学上可接受的盐”指由药物化合物与有机或无机酸(酸加成盐)或者与有机或无机碱(碱加成盐)复合得到的药物化合物的盐。被考虑用于本文的物质(包括药物)可以以游离碱或盐形式使用,两种形式均被认为在本发明某些实施方式的范围内。

[0136] 含有一种或多种药物的药物组合物可以是允许将该药物组合物施用给患者的任何形式。根据某些优选的实施方式,组合物是液体形式并且施用途包括向本文描述的实体组织施用。本文所用的术语肠道外包括经皮或皮下注射,及肌内、髓内和胸骨内技术。

[0137] 药物组合物配制为使得在将组合物施用给如人类患者的对象时,其中含有的活性成分是可生物利用的。施用给患者的组合物可采取一个或多个剂量或者剂量单位的形式,其中例如,预先测量过的流体体积可包含单剂量单位,并且液体形式的一种或多种组合物(例如,药物)的容器可容纳多个剂量单位。药物的剂量包括以足以获得或维持所需的药物

浓度范围（例如，在实体组织中输送针紧邻区域的所需的药物浓度范围）的方式和时间内施用的治疗有效量的特定药物的全部或一部分，并且其中构成该剂量的药物的绝对量将根据药物、对象、实体组织和专业人员相对于医学和药学以及相关领域的现有技术已知的其它标准而发生变化。在某些实施方式中，可以施用至少两个药物剂量，并且在其它某些实施方式中，可以施用 3、4、5、6、7、8、9、10 或更多的剂量。

[0138] 如本文所用的液体药物组合物，无论以溶液、混悬液或其它类似形式，可包括以下助剂中的一种或多种：无菌稀释剂，如注射用水、盐水溶液（优选生理盐水）、林格氏液、盐水溶液（例如，生理盐水、或者等渗、低渗或高渗氯化钠）、如可作为溶剂或悬浮介质的不挥发油如合成的甘油一酯或甘油二酯、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它溶剂；抗菌剂，如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂，如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂，如乙二胺四乙酸；缓冲液，如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐和用于调节张力的试剂如氯化钠或葡萄糖。可将非肠道制剂封闭于安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。生理盐水是优选的助剂。可注射的药物组合物优选是无菌的。在制剂中包括其它成分也可能是理想的，如递送载体，包括但不限于铝盐、油包水乳液、可生物降解的油载体、水包油乳液、可生物降解的微囊、水凝胶和脂质体。

[0139] 尽管可以在本发明的药物组合物中使用本领域的普通技术人员已知的任何适宜的载体，但是载体的类型将根据施用的模式和是否还需要常规的持续药物释放而变化。对于肠道外施用，如药物的补充注射（supplemental injection），载体优选包括水、盐水、醇、脂肪、蜡或缓冲液。也可以使用可生物降解的微球（例如，聚乳酸半乳交酯（polylactic galactide））作为用于本发明的药物组合物的载体。适宜的可生物降解的微球被公开于例如美国专利 4,897,268 和 5,075,109 中。在这一点上，根据某些实施方式优选微球大于约 25 微米，而其它实施方式不局限于此并且包括其它尺寸。

[0140] 药物组合物还可以含有稀释剂如缓冲液、抗氧化剂如抗坏血酸、低分子量（小于约 10 个残基）的多肽、蛋白质、氨基酸、包括葡萄糖、蔗糖或糊精的碳水化合物类、螯合剂如 EDTA、谷胱甘肽以及其它稳定剂和赋形剂。中性缓冲盐水或与非特异性血清白蛋白混合的盐水是示例性的适宜稀释剂。优选地，使用适宜的赋形剂溶液（例如，蔗糖）作为稀释剂将药物（例如，治疗药物或候选药物）配制成为冻干产物。

[0141] 为了方便起见，已经将各个实施方式的元素描述为许多独立组件的部件。然而，在实践中，一些组件中的元件可以被省略或与其它组件组合。因此，上面公开的实施方式的特定的配置并不是将相似的结构强加于其它实施方式或权利要求。

[0142] 当被用于指由针递送的药物时，术语流体应广义地理解为指能够经这种针流过的任何物质，包括液体、气体、胶体、悬浮固体等。

[0143] 提供本发明公开内容的总结作为根据一个实施方式的本发明的一些原理的简短概述，而不意欲完全的或限定性的描述其任何实施方式，也不应依赖于其对说明书或权利要求中所使用的术语进行定义。该总结不限制权利要求的范围。

[0144] 在没有偏离本发明的精神和范围的情况下，能将上面描述的各个实施方式的元素组合，和对其进行进一步修改，以提供进一步的实施方式。在本说明书中引用的和/或在申请资料表中所列出的全部美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物通过引用的方式以其全部内容并入本文。如果需要的话，可采用各

个专利、申请和出版物中的设计修改实施方式的一些方面以提供更进一步的实施方式。

[0145] 根据上面详细的说明书,可以对实施方式进行这些和其它方面的改变。通常,在以下的权利要求中,所用的语句不应被理解为将权利要求限制成说明书中公开的特定的实施方式,而是应被理解为包括这些权利要求所享有的所有可能的实施方式和等同物的全部范围。因此,权利要求不局限于本公开。

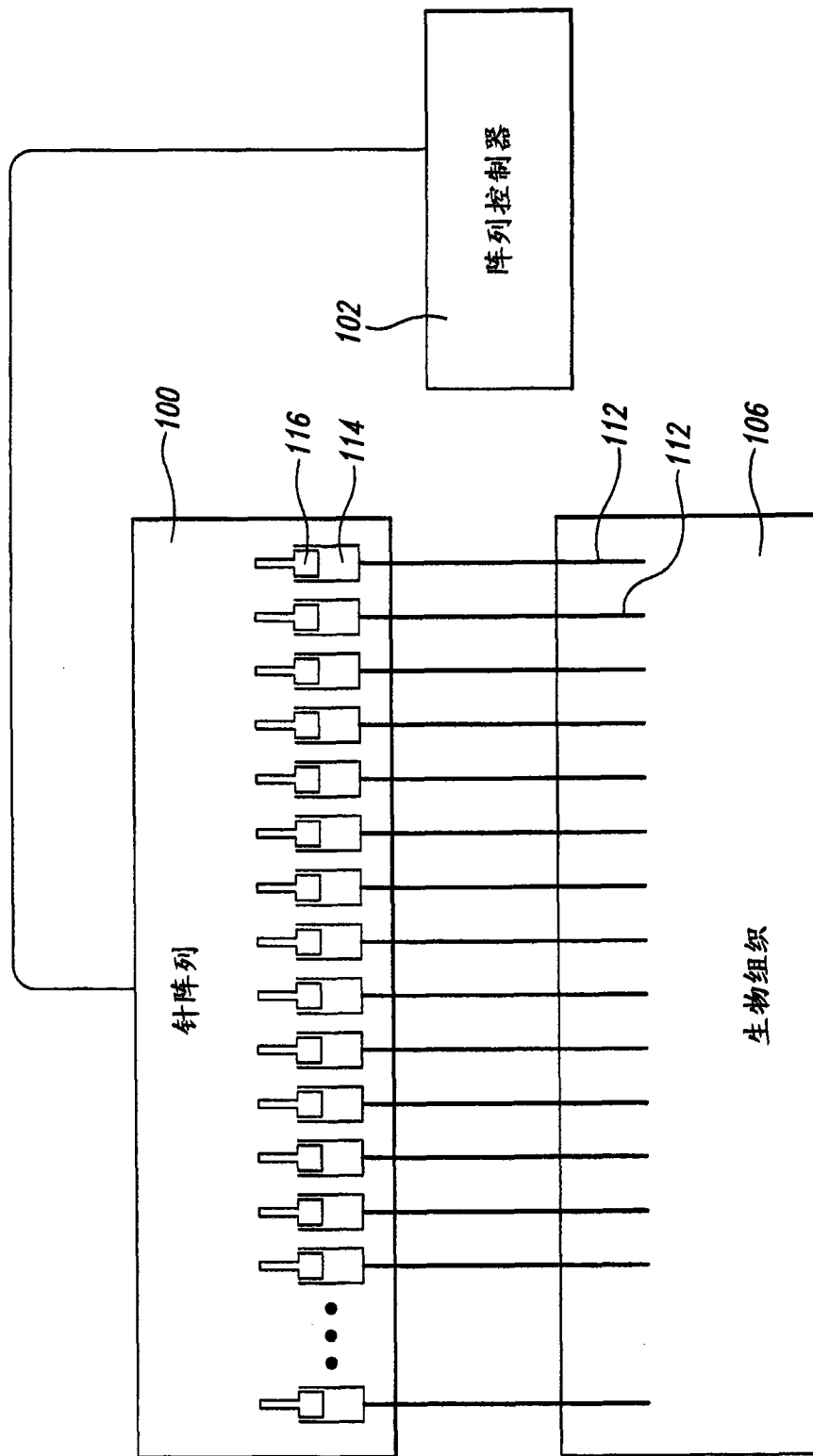


图 1

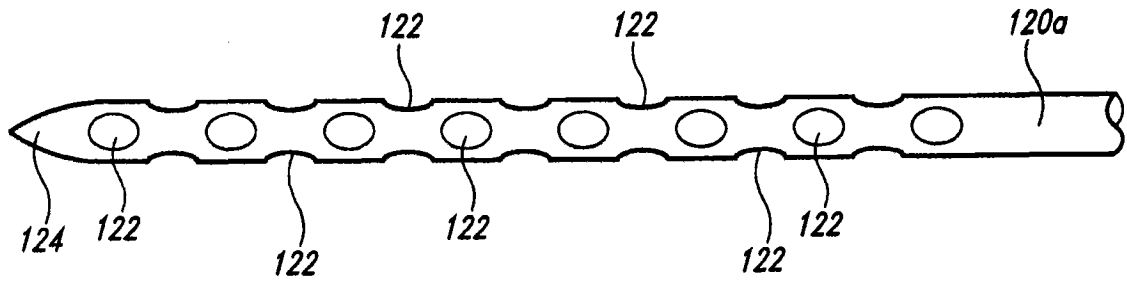


图 2A

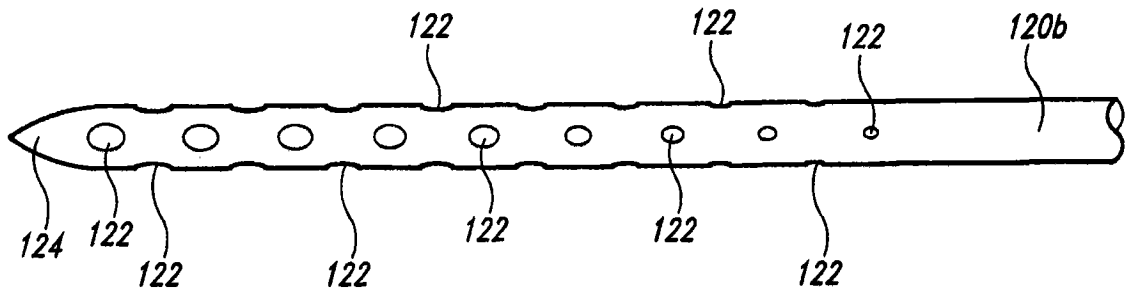


图 2B

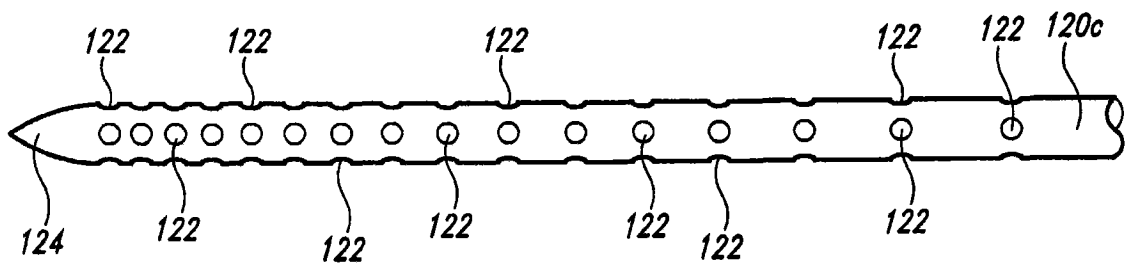


图 2C

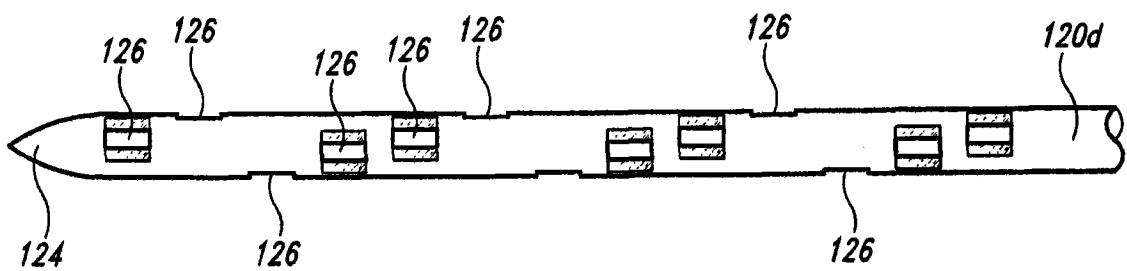


图 2D

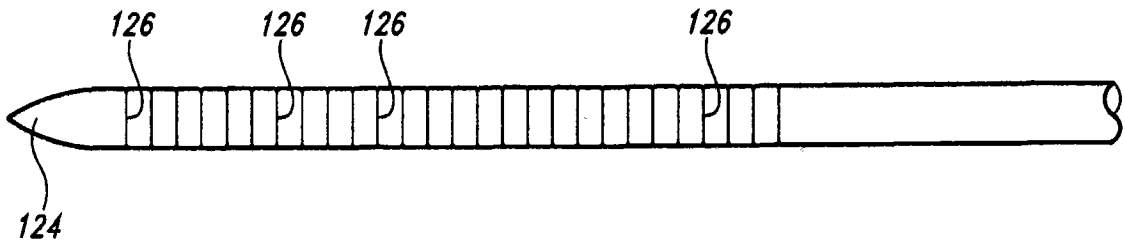


图 3

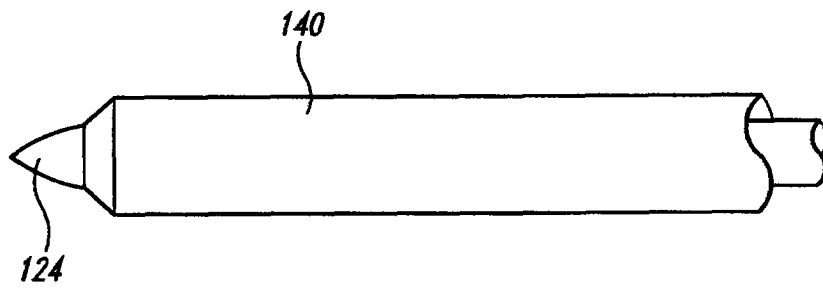


图 4A

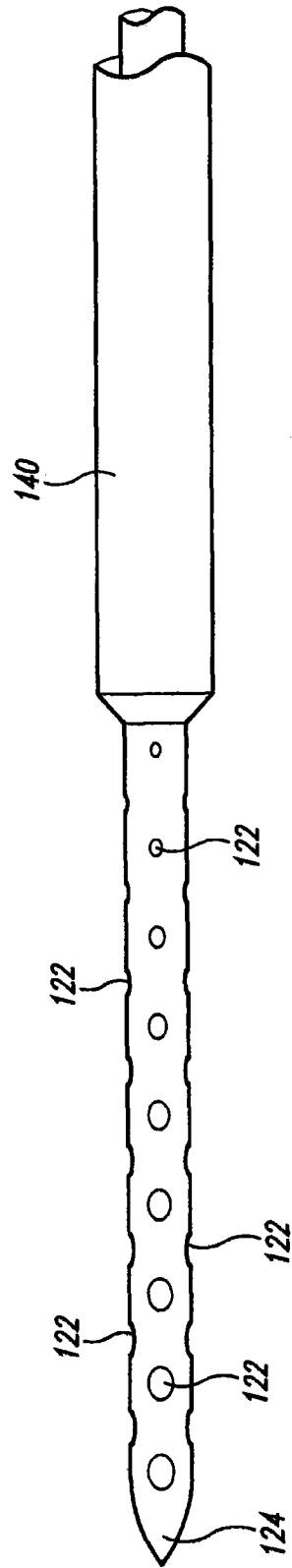


图 4B

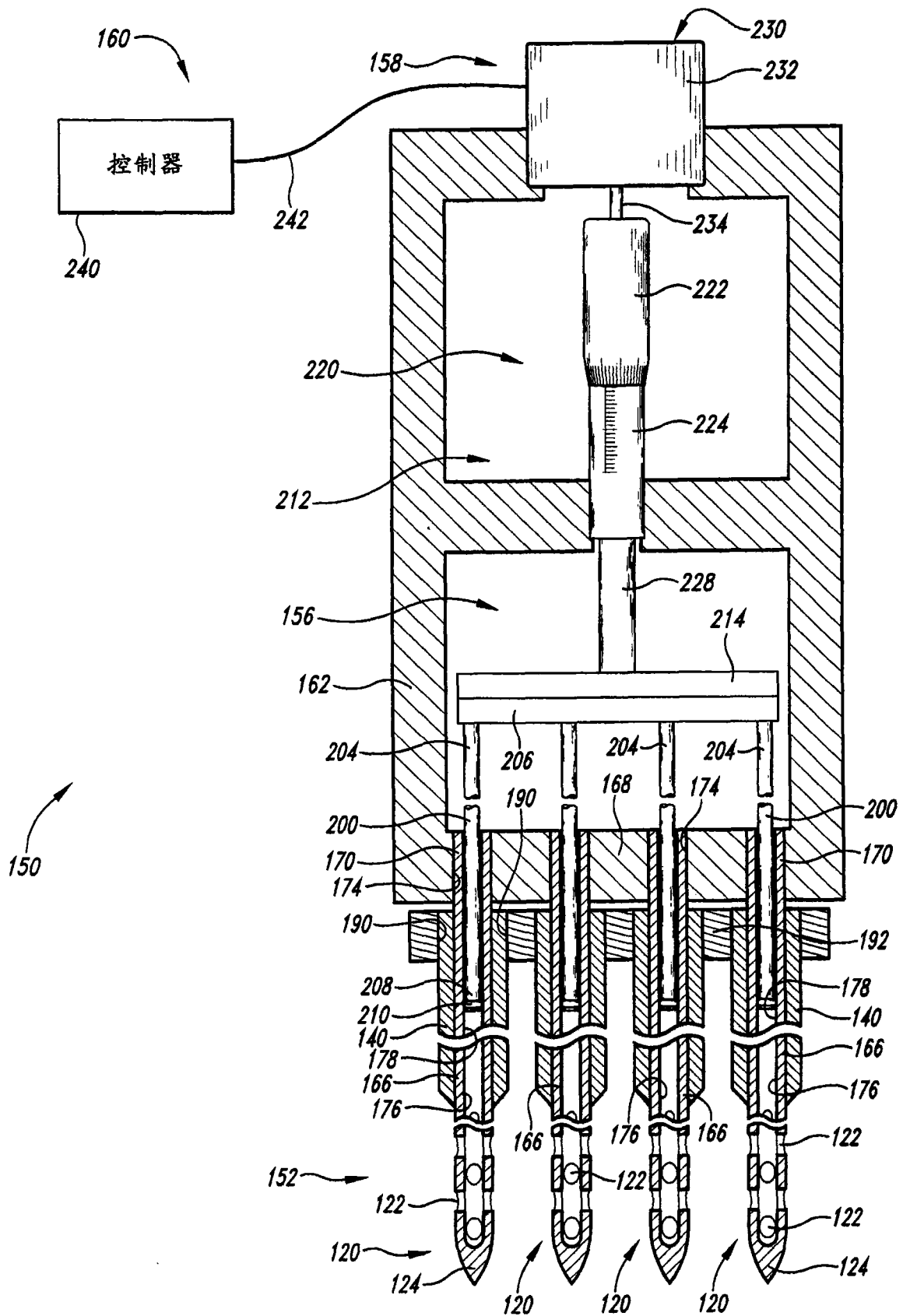


图 5

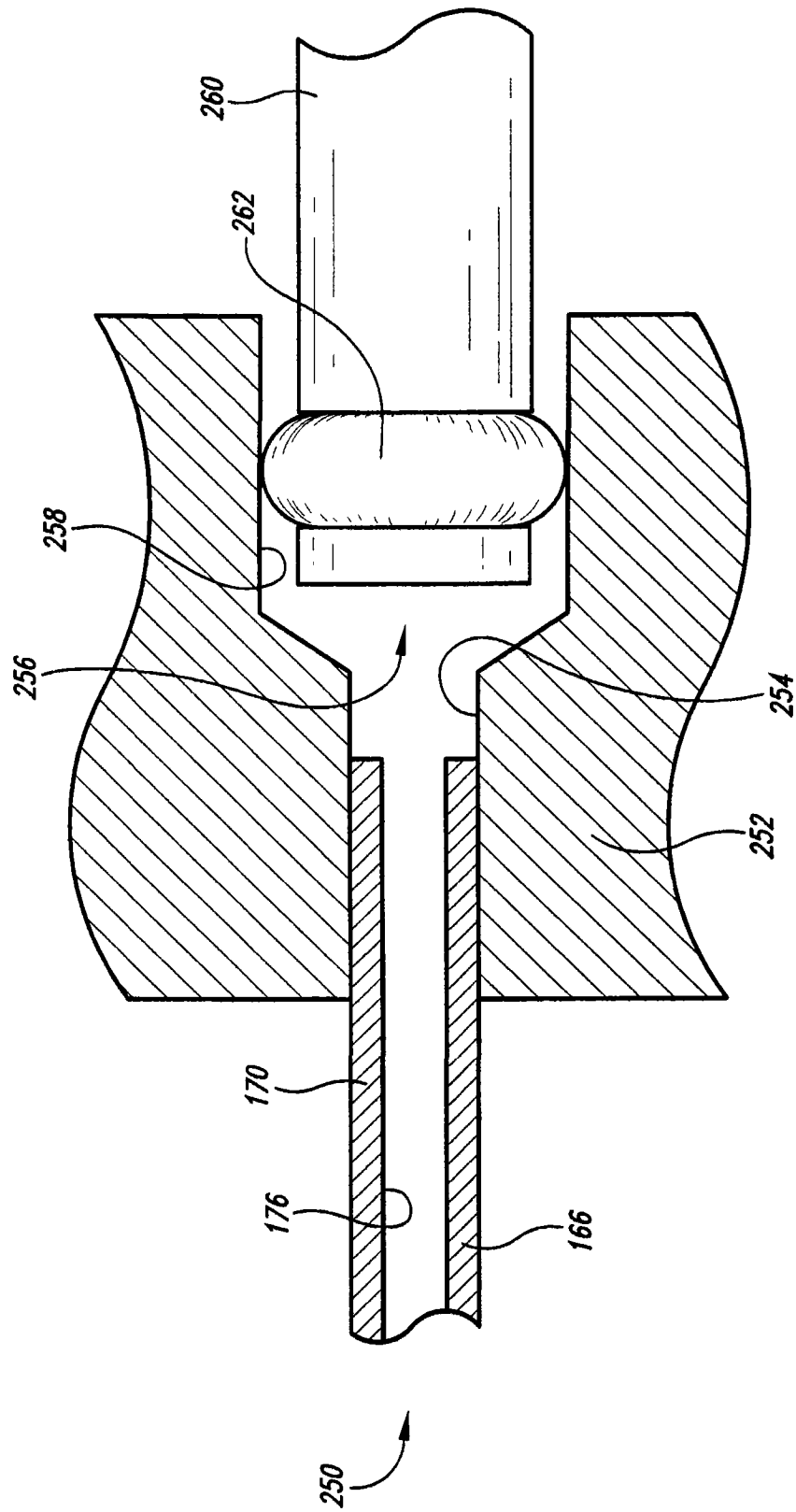


图 6

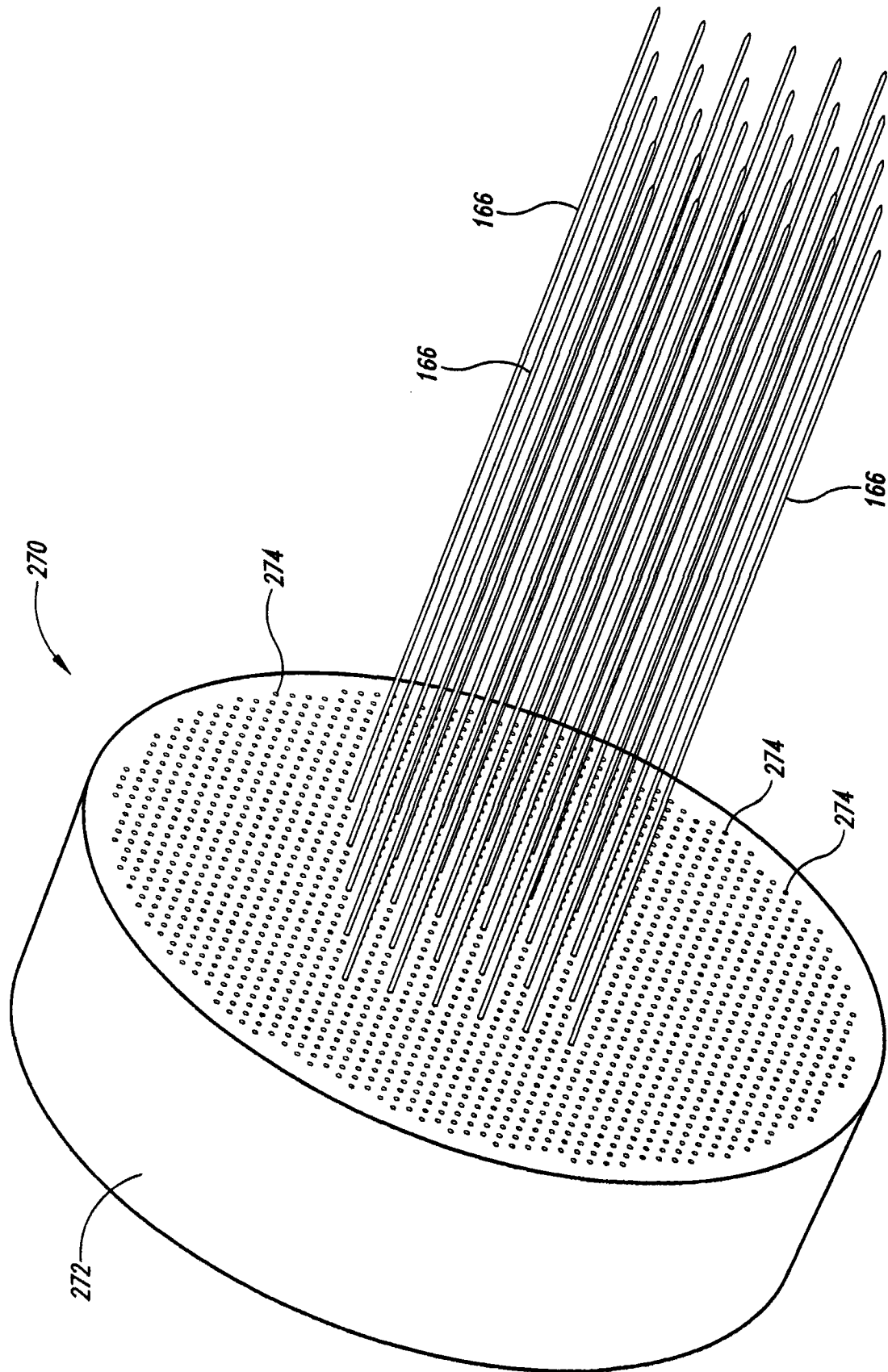


图 7

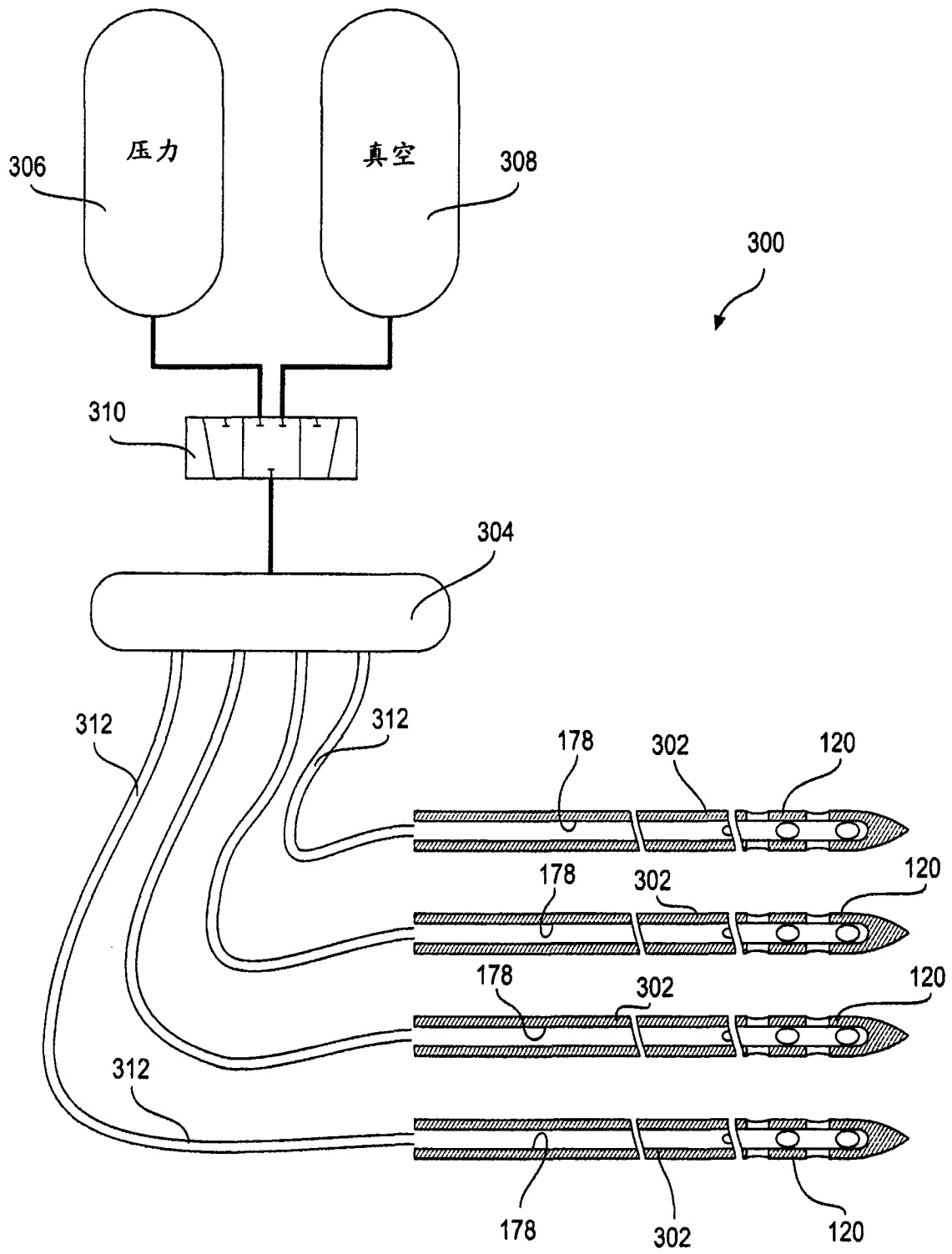


图 8

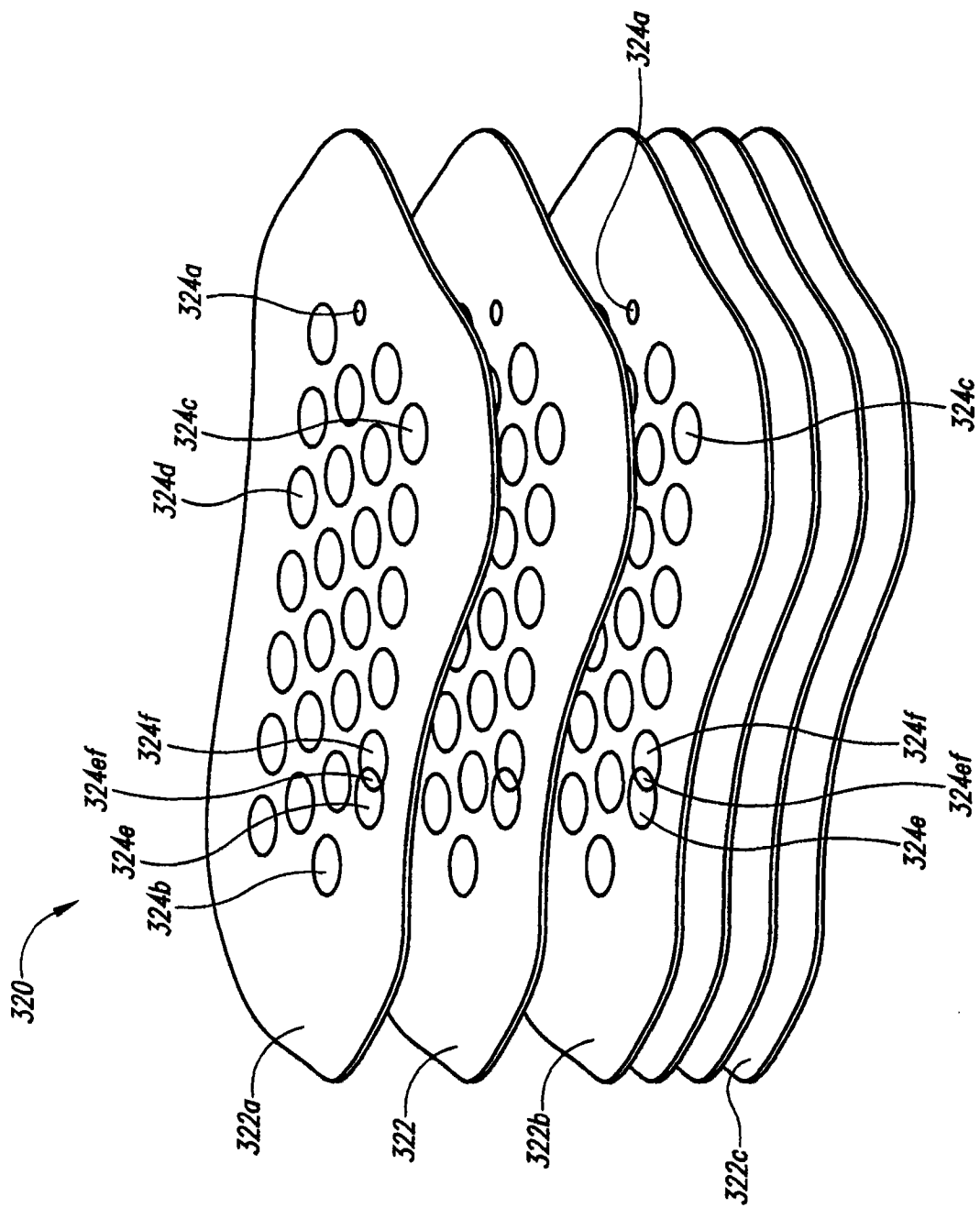


图 9

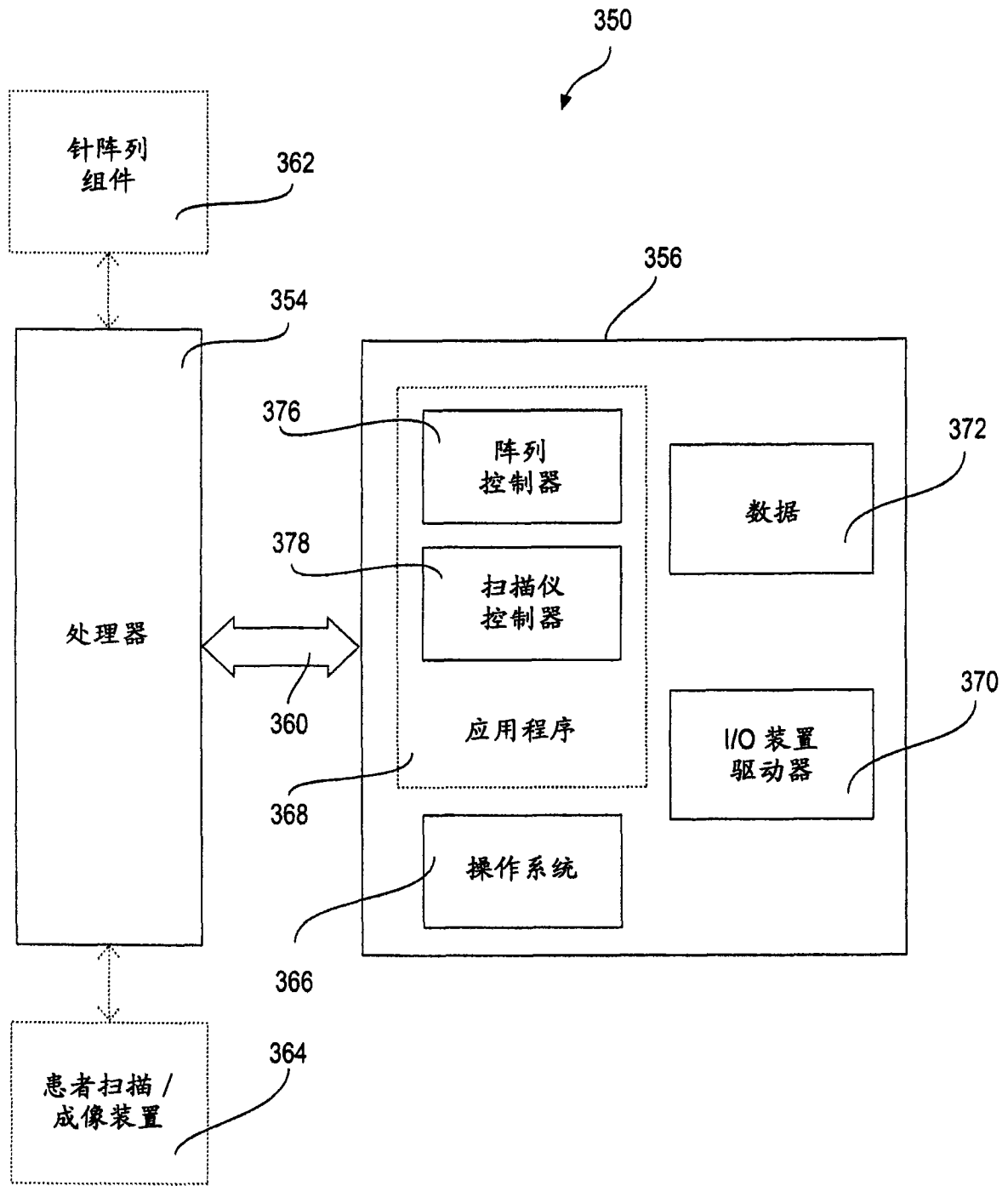


图 10