



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103096951 A

(43) 申请公布日 2013.05.08

(21) 申请号 201080057226.5

(22) 申请日 2010.10.19

(30) 优先权数据

12/581,770 2009.10.19 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012.06.15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/053127 2010.10.19

(87) PCT申请的公布数据

W02011/049906 EN 2011.04.28

(71) 申请人 药物代谢动力公司

地址 美国加利福尼亚

申请人 叶赫沙·沙查尔

托马斯·陈

莱斯利·法卡斯

布鲁斯·马克思

大卫·约翰逊

拉斯洛·法卡斯

(72) 发明人 叶赫沙·沙查尔 托马斯·陈

莱斯利·法卡斯 布鲁斯·马克思

大卫·约翰逊 拉斯洛·法卡斯

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 潘飞 杨勇

(51) Int. Cl.

A61M 5/142 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61M 29/02 (2006.01)

A61M 25/01 (2006.01)

权利要求书2页 说明书17页 附图21页

(54) 发明名称

利用移植的磁通路泵将贝伐珠单抗（安维汀）供给至脑部肿瘤的增强方法

(57) 摘要

一种磁控的泵被移植至病人的脑部，并且以对应于病人的具体需要的受控速率供给混合有安维汀的多种药剂。本发明包括一种由两层聚合物制成的挠性双壁袋。所述袋通过磁性螺线管来交替地膨胀和收缩。当收缩时，药剂安维汀通过多个针被推出所述袋。当所述袋膨胀时，周围的脑液被吸入位于所述袋的双壁之间的空间，从该位置所述脑液通过导管被吸到一个分析器。在不执行肿瘤切除术的情况下，移植一个肿瘤内导管。分析从病人身体中抽取的脑液。所述设备的操作以及治疗基于这些测量被远程控制，并且通过一个外部控制器显示。

1. 一种用于向病人的脑部肿瘤供给安维汀的方法,包括:
通过外科手术在病人脑部的头骨和硬脑膜下面将一个颅内泵移植到治疗位置;
经由一个流体交换导管将所述颅内泵联接至一个分析器单元;
操作位于所述病人脑部内的所述颅内泵,以将安维汀注入到所述治疗位置;
从所述治疗位置吸入脑液的样本,并将所述样本传递至所述分析器单元;
通过所述分析器单元跟踪和监控所述病人的治疗进程;
通过控制所述分析单元变更和改变所述病人的治疗;以及
重新填充和更换位于所述分析器单元中的安维汀的贮存器。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中操作所述颅内泵包括通过磁螺线管的振动来收缩和膨胀所述颅内泵中的内膜贮存器。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中吸入病人的脑液的样本进一步包括通过磁螺线管的振动将脑液样本吸入限定在所述颅内泵中的外膜和内膜之间的一个膜内贮存器。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中跟踪和监控所述病人的治疗进程进一步包括使脑液的样本通过所述分析器单元中的一个用于脑液分析的装置。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中使脑液的样本通过一个分析装置进一步包括借助所述分析器单元测量肿瘤内安维汀给药的有效性。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中测量肿瘤内安维汀给药的有效性进一步包括将从分析器单元装置获得的结果显示在一个显示器上。
7. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括提供关于安维汀和其他肿瘤内注射物的注入的手术前模拟,以借助于一个扩散模型使效率最大化以及使毒性最小化。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中通过控制所述分析器单元变更和改变所述病人的治疗进一步包括从一个远程键盘将指令功能和数据输入到所述分析器单元,以及将所述指令显示在一个显示器上。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中通过控制所述分析器单元变更和改变所述病人的治疗进一步包括借助于蓝牙®收发器和天线将指令功能和数据发送至所述分析器单元。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中重新填充和更换位于所述分析器单元中的安维汀的贮存器进一步包括重新填充和更换联接至所述分析器单元的至少四个药物安瓿,其中所述四个药物安瓿中的至少一个仅用于安维汀。
11. 一种用于向病人的脑部肿瘤供给安维汀的方法,包括:
通过外科手术在病人脑部的头骨和硬脑膜下面将一个多供给导管移植到治疗位置;
将所述多供给导管联接至一个分析器单元;
在病人的脑部中操作所述多供给导管,以将安维汀注入到所述治疗位置;
从所述治疗位置吸入脑液的样本,并将脑液样本传递至所述分析器单元;
通过所述分析器单元跟踪和监控所述病人的治疗进程;
通过控制所述分析器单元变更和改变所述病人的治疗;以及
重新填充和更换位于所述分析器单元中的安维汀的贮存器。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中通过所述分析器单元跟踪和监控所述病人的治疗进程进一步包括显示随着时间的过去所述多供给导管在所述治疗位置内分配的安维汀的量。

13. 根据权利要求 11 所述的方法,其中吸入病人的脑液的样本进一步包括通过可膨胀的气囊的膨胀和收缩将样本脑液吸入限定在所述可膨胀的气囊中的外膜和内膜之间的一个膜内贮存器。

14. 根据权利要求 11 所述的方法,其中跟踪和监控所述病人的治疗进程进一步包括使脑液样本通过所述分析器单元中的一个用于脑液分析的装置。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中使所述脑液样本通过一个分析装置进一步包括借助所述分析器单元测量肿瘤内安维汀给药的有效性。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中测量肿瘤内安维汀给药的有效性进一步包括将从分析器单元装置获得的结果显示在一个显示器上。

17. 根据权利要求 11 所述的方法,进一步包括提供安维汀和其他肿瘤内注射物的注入的手术前模拟,以借助于一个扩散模型使效率最大化以及使毒性最小化。

18. 根据权利要求 11 所述的方法,其中通过控制所述分析器单元变更和改变所述病人的治疗进一步包括从一个远程键盘将指令功能和数据输入到所述分析器单元,以及将所述指令显示在一个显示器上。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中通过控制所述分析器单元变更和改变所述病人的治疗进一步包括借助于蓝牙®收发器和天线将指令功能和数据发送至所述分析器单元。

20. 根据权利要求 11 所述的方法,其中重新填充和更换位于所述分析器单元中的安维汀的贮存器进一步包括重新填充和更换联接至所述分析器单元的至少四个药物安瓿,其中所述四个药物安瓿中的至少一个仅用于安维汀。

利用移植的磁通路泵将贝伐珠单抗（安维汀）供给至脑部 肿瘤的增强方法

[0001] 发明背景

技术领域

[0002] 本发明涉及可移植的药供给系统的领域,更具体地,涉及一种磁控的抽吸泵(aspirating pump),以及一种使用该抽吸泵将抗血管生成剂贝伐珠单抗(Bevacizumab) (安维汀(Avastin)) 供给至脑部肿瘤的方法。

背景技术

[0003] 当肿瘤在人体内形成时,可用治疗的选择非常窄。在肿瘤形成于要害器官诸如脑部内时更是如此。众所周知,诸如脑部癌症(即恶性神经胶质瘤)以及在脑部中或者脑部周围形成的其他癌症的疾病非常难以治疗,因此具有高的死亡率。本文所述的本发明专门针对恶性神经胶质瘤;但是,本发明也可应用于其中希望用安维汀直接肿瘤内治疗而进行局部控制的所有类型的恶性肿瘤。

[0004] 传统上,用于治疗在位于脑部内或脑部上的肿瘤的选择包括外科手术、放射、化疗、以及局部肿瘤内治疗。这些治疗脑部癌症的在先方法中的每一个都在过去具有一些形式的成功,但是它们中的每一个也都包括各种缺陷和隐患,使得它们在治疗病人时不那么理想。需要的是更加可靠的、更轻易的、以及有效的用于治疗恶性脑部肿瘤的方法。

[0005] 用于治疗脑部肿瘤的最古老和最直接方式是通过外科手术将其去除。手术在获得组织诊断结果以及从相邻的正常脑部中去除肿瘤的质量效应方面是有效的。然而,其是侵入性的、昂贵的、并且对于病人有引起潜在的手术并发症的风险。最重要的是,手术不能治疗恶性的脑部肿瘤,因为在首先确诊时癌细胞通常已经侵入到正常的脑部。此外,手术仅在肿瘤处于手术可到达的位置时是可用的。位于脑部内深处的肿瘤通常是不宜动手术的,这是因为手术会严重削弱病人的神经功能。即使手术是可行的,仍然存在脑部受损的风险以及与手术相关的极长的恢复时间。

[0006] 放射是接下来的一种用于脑部癌症的治疗模式。其通常被设定为分段(fractionated)剂量治疗,在六周的时间段内覆盖围绕肿瘤的某一区域。包括射波刀(cyberknife)和伽马刀的空间局部形式的放射都曾被使用,具有不同水平的成功。尽管放射仍被广泛认为是用于恶性脑部肿瘤的附加治疗的最有效方式,但其具有的缺点是有限的一小部分和应用,因为脑部仅能被放射到不形成严重后遗症的程度。

[0007] 用于对抗脑部肿瘤的第三种方法是系统化疗。系统化疗是作为放射和手术的辅助的一个可行的选择。然而,其由于如下原因在脑部癌症方面是受限的:1)供给通过血脑屏障;2)癌细胞的抗药物的形成;以及3)来自化疗制剂的系统副作用。因为血脑屏障仅存在恶性脑部肿瘤处部分失效,其仍削弱了有效地将系统化疗供给和传送至脑部癌症。其次,脑部肿瘤可形成抗药性。因此,癌症学会如何避免供给的药物的细胞毒素。最后,化疗被系统分布在整个身体中。因为病人的整个身体都进行治疗(不仅是肿瘤和肿瘤相关区域),因

此会出现不希望的副作用,诸如反胃、腹泻、脱发、食欲下降和能量的降低。一些副作用对于某些病人如此之强,使得化疗不可用作他们的治疗手段,从而减少了他们的总体生存机会。

[0008] 抗血管生成剂安维汀目前被 FDA 批准用于治疗复发性多形性胶质细胞瘤(GBM)。其是一种能够结合至脉管内皮生长因子(VEGF)——由神经胶质瘤细胞分泌的抗血管生成剂——的抗体,并且负责结合至神经胶质瘤中的内皮细胞,导致血管增生并且使神经胶质瘤血管化。目前其是通过每两周静脉给药(administration)被给予的,并且作为一种单独药物提供。对于安维汀与标准的细胞毒素化疗即依立替康(irinotecan)(CPT-11)的结合的任何明显的益处尚无记载。因为安维汀的抗血管生成的特性,当以连续的节拍性供给供应时将是更加有效的。然而,因为其需要静脉注射,不可能将其以连续基础供给。此外,因为安维汀是抗体,其不能有效地穿过血脑屏障。而且,其仅结合至存在于血管的管腔侧中的 VEGF。静脉注射安维汀与有许多系统副作用相关联,包括差的伤口愈合、深度静脉血栓、肾毒性、以及大脑内出血的威胁。另一方面,肿瘤内安维汀将不受这些系统并发症的影响,包括差的伤口愈合。

[0009] 治疗脑部肿瘤的最后一种主要方法是应用多种局部肿瘤内治疗。这些治疗包括化疗晶片(Chemotherapy wafer)、立体定位注射、以及对流增强供给。所有这些治疗疗法都包括用合适的药物疗法直接注入肿瘤;然而,该方法也不是没有局限。化疗晶片(Gliadel)目前仅限于一种可用的药物(BCNU),并且其扩散能力仅为远离肿瘤床的数毫米。立体定位注射化疗也被应用。然而,在任意一个时间仅可应用一次注射。如果需要另外的注射,则将需要执行另一立体定位手术注射。此外,化疗的散布限于注射位置以及一些相邻的正常脑部中。最后,使用通过外部微泵的对流增强供给来增大药物供给的周界。其通常由一个外部化的导管供应,并且药物被供给为 4-6 天的周期。在该时间结束时,导管将需要被移除。如果药物被再次供给,将需要执行用于对流增强供给的另一手术过程。这可能是非常昂贵并且痛苦的,因为一些肿瘤内治疗涉及将脑部长时间暴露至一个外部导管或者临时性导管和其他医疗装置的复杂移植。此外,许多先前的肿瘤内疗法都是无效的,并且不能显著增加或延长接受这些治疗的病人的寿命。

[0010] 本发明使用混和给药(polypharmacy)的潜在假设是基于如下的前提,即,组合治疗通常优于单一治疗。因此,在给予细胞毒素剂中的第一步骤是确定最大容许剂量(MTD)。然而,当用在传统的治疗方式(诸如化疗)中时,细胞毒素剂被以如下方式供给到病人,即,允许细胞毒素剂或多或少全局地分布在病人的整个身体中。因为在任何给定时间在肿瘤位置将存在所给予剂量的一小部分,因此要求相对大的药物剂量。剩余的剂量将在身体的其他部分中。此外,常规化疗的主要问题是缺乏对准(targeting)癌细胞时缺乏专一性。

[0011] 使用大剂量的有毒制剂通常导致严重且使人衰弱的副作用。此外,全局给药通常与协同使用多种药剂来治疗肿瘤或其他症状的组合疗法是不相容的。因此,全局给药来治疗肿瘤和其他这种医学病症是一种效率低且通常危险的方法,通常导致严重的或使人衰弱的副作用。

[0012] 在人类中从未使用肿瘤内安维汀。关于大脑内出血的顾虑以及缺少有效的供给装置是妨碍其使用的因素。从治疗立场来看,肿瘤内安维汀确实具有如下优点:连续的节拍性供给、供给至实际分泌 VEGF 的神经胶质瘤细胞(而不仅是如在静脉注射供给中的血管的管腔侧),以及潜在需要更少量的安维汀即是有效的。近期执行的试验表明:当被肿瘤内给药

到一个啮齿动物头颅内的模型中时,安维汀不引起大脑内或肿瘤内出血。此外,没有关于由注入抗体诸如安维汀引起的免疫反应增加的证据。最重要的是,我们证明了相比于静脉注射安维汀,采用肿瘤内安维汀使这些动物的存活时间显著延长,如图 18 中可见。

[0013] 一种抗 VEGF 抗体的局部给药曾经被罗氏公司(从前用安维汀)用于治疗黄斑变性。研究已经表明其可被安全地局部给药。然而,安维汀的肿瘤内供给从未在活的动物研究或人类研究中出现。

[0014] 最近,在医药供给系统领域存在一些进展。这些系统中的大部分都采用将多种药释放至病人身体内或周围的多个位置的泵或其他装置的形式。

[0015] 例如,在现有技术中发现的许多装置都非常类似于美国专利 6,852,104(“Blonquist”)和 6,659,978(“Kasuga”)中公开的发明。这两个发明都包括一个用于容纳治疗药物的小容器、一个用于将治疗药物泵送至病人身体的泵、以及一些电子控制系统,该电子控制系统允许使用者对具体量和何时给予某一治疗药物进行编程。尽管这些设备对于向糖尿病病人给予某些药物诸如胰岛素可能是理想的,但是它们中任何一个都没有被设计为适合用于直接治疗在病人的脑部内的肿瘤。

[0016] 其他现有技术实例诸如美国专利 5,242,406(“Gross”)和 6,571,125(“Thompson”)提供了更小、更方便的替代物用于给予药物,然而它们依赖于相应保持一组特定的压力以及一定量的电流,使得它们太复杂并易于出错。

[0017] 美国专利 7,351,239(“Gill”)、7,288,085(“Olsen”)、以及 6,726,678(“Nelson”)公开了一种能够将药物流体供给至脑部的泵或贮存器,但是要求所述泵和药物贮存器被移植在病人身体内的不同位置。这样的配置不仅对于病人而言是不舒适的,而且还增加了感染的可能性以及不必要地使移植过程复杂化。此外,病人每次需要重新填充药物贮存器或者更换泵电池时,医生必须侵入性地重新进入病人身体。最后,这些现有方法中的任何一个都没有公开一种测量脉管内皮生长因子(VEGF)的值的方法,使得能够修改所供给的药剂、毒性以满足具体的个体病人的需要。

[0018] 需要的是如下一种能够直接向位于病人脑部的肿瘤供给药剂的装置和方法,其易于操作并且相对简单地移植,同时,易于在病人的整个治疗周期中保持并且根据病人的具体需要定制,而不导致与前述治疗方法相关的所有不良副作用。

[0019] 安维汀与 MBP 的结合允许药物和装置的一种独特组合,使得能够实现一种用在恶性神经胶质瘤的治疗中的新的组合。

发明内容

[0020] 一种磁控的泵被移植至病人的脑部,并且以对应于病人的具体需要的受控速率供给一剂量的安维汀。本发明包括一种由两层聚合物制成的挠性双壁袋(pouch)。所述袋通过磁性螺线管交替地膨胀和收缩。当收缩时,安维汀通过多个针被推出所述袋。当所述袋膨胀时,周围的脑液被吸入所述袋的双壁之间的空间中,所述脑液从该空间通过导管吸到一个分析器。分析从病人身体中抽出的脑液。所述设备的操作以及治疗都基于这些测量被远程控制,并且通过一个外部控制器显示。

[0021] 本发明的示例实施方案通过利用一个移植到肿瘤切除腔的磁控泵或移植到一个不可切除的肿瘤(即,其中手术去除一个器官、组织、或结构的全部或部分实际是不可行的

一个肿瘤)中的多供给导管来有效治疗脑部肿瘤,从而解决了现有技术中的上述局限和其他问题。通过两个近端端口,一个内部化(internalized)的外部受控的泵将以对应于病人具体需要的受控速率供给多达四种不同类型的化疗制剂,包括药物安维汀。

[0022] 所述多供给泵具有三个部件:移植到肿瘤内的近端头部、从所述近端头部延伸出的导管、以及连接至所述导管的一个分析器单元。所述近端头部包括一个插入所述肿瘤的导管或一个磁通路泵。使用哪种类型的近端头部取决于肿瘤腔是否可用。如果肿瘤被认为是不可切除的,或者如果病人不希望作手术,则仅移植一个导管。然而,如果执行切除术,则根据肿瘤腔的体积,可将不同尺寸的磁通路泵插入肿瘤腔。整个单元是独立的并且完全内部化。

[0023] 简言之,本发明的示例实施方案包括将被移植到病人脑部肿瘤中的一个近端供给装置。第一实施方案是针对已经历过手术切除、具有形成的肿瘤腔的病人做出的。在这样的情况下,移植一个由两层聚合物材料制成的小的、圆形的挠性袋。在袋的头部和底部罩处有电磁线圈,当电磁线圈被激励时,电磁线圈相互交替地吸引和排斥,从而使得所述袋收缩和膨胀。聚合物材料的内层用作安维汀或包括安维汀的多种药剂的混合物的贮存器。内层还包括在其表面上的多个聚合物针,当所述袋通过电磁线圈收缩时,聚合物针允许药剂穿过外部聚合物层并且深入到病人的周围组织中。所述外部聚合物层是多孔的,这允许当所述带通过电磁线圈膨胀时,从形成的吸入处将周围的脑液吸入所述袋中。接下来重复所述袋的这种机械抽吸和液体交换,直到全部量的安维汀已被供给,或者直到预选择的时间段已届满。

[0024] 所述袋的头罩还包括如下一个阀,该阀允许设备的贮存器被重新填充,以及使已被吸入袋中的脑脊髓液通过一个吸入嘴从病人的颅内取出。以这样的方式,所述泵还使得能够实现一种用于控制肿瘤内压力、以及用于取样流体的减压机构。

[0025] 在不能执行切除的病人中,本发明的一个替代实施方案包括使用一种多供给导管。用于脑部肿瘤的对流增强供给的常规导管由位于用于脑室腹膜分流的腹膜管的尖端处的单个端口组成,或者由在导管尖端的顶部 1cm 内具有切割的多个孔的近端分流导管组成。本文所述的多供给导管包括如下一个导管尖端,从该导管尖端,具有多个刺的气囊在正压下从所述泵中显现。

[0026] 联接至所述设备的头罩的药物入口管线和脑脊髓液返回管线都被罩在一个硅树脂导管内。所述导管在病人的头皮下延伸,围绕头部后部,并且在可容易进入的位置从病人显露出来,诸如在锁骨的头部下面,如在导管中的端口 A (Port-A-Cath)。导管联接至一个分析器单元,由此将抽吸泵联接至一个控制装置并且形成药物供给系统。

[0027] 所述分析器单元是一个用于所述设备的多个关键部件的外壳装置。已从病人返回的脑脊髓液和 / 或肿瘤液体通过一个实验室芯片 (lab-on-a-chip), 该实验室芯片测量并监控脉管内皮生长因子 (VEGF) 水平, 以指示病人的肿瘤负荷的进展或衰退。操作所述设备的使用者或医生接下来可基于这些测量调节或改变病人正在接受的药物疗程。联接至该单元的还有四个压电泵, 所述压电泵通过导管发送多达四种不同的药剂, 所述药剂中的一种是药物安维汀, 并且发送进入移植的袋的贮存器中。蓝牙®芯片还允许该单元被来自远程位置的医生控制。闪存芯片和人工智能处理器完成所需的电路, 从而为病人提供了高效、容易使用且以设定和受控速率供给药剂的设备。最后, 分析器单元或化疗泵送装置 (CPD) 包

括一个为单元本身供电的持续长久工作的锂离子电池。

[0028] 因此,本发明的一个目的是为病人提供持续的药物治疗,而不需要在每次病人需要治疗时都重新移植一个导管。

[0029] 本发明的另一个目的是提供药剂的节拍性的连续供给。

[0030] 本发明的再一个目的是为负责病人治疗的使用者和医生提供对各种肿瘤参数的即时监控和反馈,以便相应地改变或调整病人的治疗。

[0031] 本发明的再一个目的是为患有脑部肿瘤的病人提供一种治疗病痛的有效方法,同时使化疗的副作用最小化。

[0032] 本发明的另一个目的是通过引入足够的肿瘤抗原来刺激病人的免疫系统,增强肿瘤逃避机制的疾病媒介(vectorial)变化机制。

[0033] 本发明的另一个目的是通过在病症消退能够发生之前,通过增加用于将细胞毒性细胞附接至目标细胞的细胞附着分子,帮助冲洗实体肿瘤。恶性细胞不能结合至细胞毒性细胞。使用本设备将改善和增强这样的过程。

[0034] 本发明的另一个目的是利用可编程的微控制器及其关联的阀机构,以改进的剂量、局部供给以及基于具体病例的时间安排来给予生物响应改性剂(BRM)。

[0035] 本发明的另一个目的是通过利用由可编程性及其逻辑(被嵌入在微控制器查找表中)限定的设备控制模式,允许医生开出最佳生物剂量(OBD)的安维汀,而不是最大容许剂量(MTD)的安维汀。

[0036] 本发明的另一目的是包括与化疗制剂相关联的药物动力学(pharmacokinetic)参数和药效参数,从而实现预期的结果,而没有本领域技术人员已知的毒副作用。

[0037] 本发明的另一目的是利用内置到设备中的通信链路,通过使用微控制器查找表的指令结构来实时改变进程,以在治疗过程中调节和修改安维汀的输出。

[0038] 本发明的另一目的是通过修改位于所述设备中的阀的工作循环,来调节所述安维汀的分配速率。

[0039] 本发明的另一目的是由于肿瘤 BRM 的多向性本质而调节肿瘤 BRM 的吸入量,并通过减少或增加在药物装置(MBP)中的各种制剂允许形成过程和机制,从而针对病人(例如,肿瘤、尺寸、消退等)提供具体的治疗。

[0040] 本发明的另一目的是为医生提供一种允许表示 BRM 级联效应的方法(由于细胞因子(cytokines)作为信使(messenger)与影响目标肿瘤细胞的协同的、额外的或敌对的相互作用的通信)。

[0041] 本发明的另一目的是基于药剂的毒性提供药剂(诸如细胞毒素化疗、BRM、以及安维汀)的时间安排,以及允许诸如生物药效率、溶度、浓度的测量、以及基于局部性的循环,这二者都是用于消除实体肿瘤的改进的方法。

[0042] 本发明的另一目的是通过设备的局部给药、定量供给、时间安排的能力,基于疾病阶段、免疫因素、身体重量、年龄以及时间生物学解决各种肿瘤的个体差异。

[0043] 本发明的另一目的是通过如下方法提供一种结合化学疗法供给 BRM 的有效模式作为组合疗法,即,使得带有 IL-2 的不同 IFN、或者结合单克隆抗体和肿瘤坏死因子(TFN)的 IL-2 的局部给药变得可行,以及在节拍性的疗程下通过利用本发明来调节时间。

[0044] 本发明的另一目的在于通过如下方法使得药物制造商能够在动物和临床研究中

评估其药物的有效性,即,通过不是作为病人的症状历程的文字报告,而是作为肿瘤对药剂的反应的生物学测量,来提供关于药剂的使用、剂量、周期、生理节奏时间效果、以及整个药物动力学和药效性状的细节和反馈。

[0045] 本发明的另一目的是提供一种用于局部给予 BRM、细胞毒性化疗制剂、以及安维汀的方法和设备,以增强那些支持降低肿瘤负荷以及消除肿瘤的重叠效果的机制。通过如下方法引起了改进的反应,即,使用生物调节器(通过产生细胞因子增加病人的抗肿瘤反应)、减少抑制器机制、增强病人的免疫反应、限制这种制剂的毒性(通过局部性)、使剂量最大化、增加细胞膜特性的易感性以在所述位置获得改善的化疗结果、以及减低肿瘤转移的能力。

[0046] 上述特性都是可测量的要素,这是因为定量供给和时间安排提高了化疗对于恶性细胞的有效性,并且降低了将这些毒素暴露给正常组织。一个实施方案提供了具有相对小的免疫抑制的改进的免疫调节。

[0047] 本发明的另一目的是提供限定一种改进剂量和时间安排的生物制剂,以使得每一制剂的抗肿瘤效果最大化,同时不增加对于病人的毒性。通过利用组合疗法以及按照具体时间安排局部给予这种制剂的治疗形态是本发明的有益效果之一。

[0048] 本发明的另一目的是为操作医生提供一种治疗脑部肿瘤的方法,而不用担心安维汀被血脑屏障稀释或阻碍(即,直接的抗体注入肿瘤中)。

[0049] 最后,本发明的另一目的是提供对安维汀和其他肿瘤内注射物的注入的手术前模拟,以使得注入效率最大化,并使由于注射物泄露到正常组织引起的对于相邻脑部的局部毒性最小化。扩散模型通过基于所建立的传输和化学动力学模型来预测化疗制剂可实现的体积分布,从而允许实现对将目标药物供给至人类脑部的系统化设计。在实际的放置手术之前,能够用计算机辅助脑部分析模拟所述模型,从而减少对试错动物实验或人体试验中的直觉定量供给的需要,使术前计划最大化,并使术中和术后并发症最小化。

[0050] 尽管已经或者将要出于语法流畅以及功能解释的目的而说明所述设备和方法,但应清楚理解的是,除非是在 35USC 112 下明确阐明的,权利要求不应被理解为必然以任何方式受到“装置”的构造或“步骤”限制的限制,而是根据司法等同原则理解为由权利要求提供的定义的含义及其等同物的全部范围,并且在权利要求是根据 35USC 112 明确阐明的情况下,应根据 35USC 112 理解为完整法定等同物。现在通过转向下列附图,能够更好地理解本发明,其中在附图中相同元件由相同数字标示。

附图说明

[0051] 图 1a 是在可移植泵单元已成功移植到肿瘤腔内并且放置到病人的头骨(skull)和硬脑膜下方以及 CPD 已被移植到胸腔的皮肤下面之后病人身体的示意性横截面图。

[0052] 图 1b 是与植入的设备通信的外部控制单元的架构的方框示意图。

[0053] 图 1c 是示出可移植的袋及其相关联的通信控制器的示意图。

[0054] 图 2 是 CPD 的等轴视图。

[0055] 图 3a 是 CPD 的正视图。

[0056] 图 3b 是 CPD 的左侧视图。

[0057] 图 3c 是 CPD 的右侧视图。

- [0058] 图 3d 是 CPD 的俯视图。
- [0059] 图 4a 是突出显示给药连接器的 CPD 的右侧视图。
- [0060] 图 4b 是图 4a 的给药连接器的放大视图。
- [0061] 图 4c 是突出显示具有一个安瓿室(ampoule bay)的 CPD 的俯视图。
- [0062] 图 4d 是图 4c 的安瓿室的放大视图。
- [0063] 图 5 是 CPD 的局部分解图。
- [0064] 图 6 是 CPD 的完全分解图。
- [0065] 图 7a 是联接在一起的感应充电器组件和泵电子器件组件的顶部的立体图。
- [0066] 图 7b 是联接在一起的感应充电器组件和泵电子器件组件的底部的立体图。
- [0067] 图 8a 是泵电子器件组件的顶部的立体图。
- [0068] 图 8b 是泵电子器件组件的底部的立体图。
- [0069] 图 9a 是感应充电器组件的顶部的立体图。
- [0070] 图 9b 是感应充电器组件的底部的立体图。
- [0071] 图 10a 是可移植的颅内泵的等轴视图。
- [0072] 图 10b 是描绘限定可移植的颅内泵的“供应模式”的“静电肌(electrostatic muscle)”的示意图。
- [0073] 图 10c 是描绘限定可移植的颅内泵的“泵送模式”的“静电肌”的示意图。
- [0074] 图 11a 是可移植的颅内泵的等轴视图,其中泵 - 密封(pump-to-seal)互连断开。
- [0075] 图 11b 是泵头组件的放大视图。
- [0076] 图 12 是可移植的颅内泵的截面图。
- [0077] 图 13a 是可移植的颅内泵的局部剖开横截面图,其中突出显示了注射器刺(injector spines)的极性。
- [0078] 图 13b 是图 13a 的圈起区域 13a 中的注射器刺的放大图。
- [0079] 图 13c 是可移植的颅内泵的内膜和外膜的放大横截面图。
- [0080] 图 14a 是中空的注射器针的侧视横截面图。
- [0081] 图 14b 是螺旋形的注射器针的侧视横截面图。
- [0082] 图 15a 是泵致动器组件的正视图。
- [0083] 图 15b 是泵致动器组件的横截面图。
- [0084] 图 16a 是泵致动器组件的分解仰视图。
- [0085] 图 16b 是泵致动器组件的分解俯视图。
- [0086] 图 17 是泵致动器组件的功能方框图。
- [0087] 图 18 是利用移植有神经胶质瘤细胞的老鼠并且系统地以及经由移植的颅内泵用化疗制剂(包括肿瘤内安维汀)治疗所进行的研究的结果的图表,示出了与静脉注射带有或不带有 CPT-11 的安维汀相比,用肿瘤内安维汀或者肿瘤内安维汀和 CPT-11 治疗的老鼠存活只数较多。
- [0088] 现通过转向下面对优选实施方案的详细说明,能够更好理解本发明及其各种实施方案,所述优选实施方案被作为限定在权利要求中的本发明的示例实施例而阐释。显然明了的是,如权利要求所限定的本发明可宽于下面所描述的示例实施方案。

具体实施方式

[0089] 定义

[0090] 除非另有限定,本文使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管在本发明的实践或测试中可以使用与本文所述的类似或相当的任意方法和材料,但现在仍描述这些方法、装置和材料。出于描述和公开在与本发明有关的可能会用到的出版物中已报道的材料和方法的目的,本文提及的所有出版物都通过引用方式被纳入本文。本文的任何内容都不应被认为是承认由于在先的发明使得本发明没有资格先于这些公开内容。

[0091] 本文使用的下列数学符号所表示的定义如下: Q 是药液流率 (infusate flow rate); ρ 是流体密度; \vec{v}_f 是导管中的流体速度向量; μ 是流体粘性; ϵ 是组织多孔性; p 是注入流体压力; $\vec{\nabla} p$ 是压力梯度; D_b 是整体扩散率 (bulk diffusivity); D_e 是有效扩散张量; C_f 是药物浓度; \vec{v}_t 是多孔组织中的流体速度; D_e 是平均有效扩散率; κ 是引起药物反应的一阶速率常数; \mathfrak{R} 是液电导率张量,其是关于流体粘性 μ 和有效组织渗透张量 κ 的函数; $\vec{v}_t \cdot \vec{\nabla} C_t$ 是对流项; $D_e \cdot \vec{\nabla} C_t$ 是扩散通量 (diffusion flux); $C_t(\vec{x}, t)$ 是组织平均物质浓度 (tissue averaged species concentration); $R(C_t, \vec{x})$ 是由于代谢反应的药物分解; 以及 $S(C_t, \vec{x})$ 是由于生物消除的汇点项 (sink term)。

[0092] 优选实施方案的详细说明

[0093] 该装置在于 2008 年 6 月 20 日提交的美国专利申请序列号 12/143,720 中被另外描述和公开,此美国专利通过引用方式被整体纳入本文。

[0094] 图 10a 中示出的本发明的例示实施方案的可移植的颅内泵单元 100 包括两个独立的聚合物层:如图 13c 中最佳示出的内膜 107 和外膜 106。内膜 107 和外膜 106 在颅内泵 100 的底部和头部分别通过泵螺线管组件 104 和泵头组件 103 接合在一起(图 12)。泵螺线管组件 104 和泵头组件 103 提供用于收缩和膨胀颅内泵 100 的装置,并且在下文被更加详细讨论。内膜 107 和外膜 106 都由类似皮肤的聚合物材料制成。这种材料允许泵 100 在药物供给过程中是高度挠性的,并且降低了病人身体受感染或排异反应的风险。

[0095] 如图 12 中所示,内膜 107 封闭的空间是用于存储药物安维汀或药剂与安维汀的混合物的药物贮存器 129。

[0096] 安维汀是由 Genetech Inc. 制造的,该公司是 Roche Holding AG 的子公司。安维汀是关于脉管内皮生长因子 (VEGF) 的单克隆抗体,并且目前被 FDA 批准用于复发性恶性神经胶质瘤。简单说,安维汀基于以下假设发挥作用,即,恶性肿瘤诸如神经胶质瘤分泌 VEGF,然后接合至神经胶质瘤内皮细胞。通过清扫 VEGF,安维汀用作一种抗血管生成剂。通常,安维汀每隔两周被静脉注射给病人,然而,这种治疗关联有各种并发症,包括差的伤口愈合、肾损害、大脑内出血、以及静脉血栓症。尽管过去仅通过静脉方式给予安维汀,但有希望的是,新的研究表明直接肿瘤内给予在治疗肿瘤方面将更加有效,并且使病人遭受更少痛苦。这样的直接肿瘤内实施将仅在使用上述公开的泵 100 时是可能的。

[0097] 药物贮存器 129 的尺寸和体积以及由此的颅内泵 100 本身的尺寸和体积对于不同病人可以是变化的。医生将作出决定具体的病人需要多少药物,然后相应决定药物贮存器 129 的尺寸。例如,相比于仅需要小剂量的病人,需要大剂量药物的病人将接受具有较大药物贮存器 129 的颅内泵 100。

[0098] 再次转向图 13a-13c,内膜 107 进一步包括分布在内膜 107 的整个表面上的多个小的注射器刺 108。如图 14a 和 14b 中可看到的,注射器刺 108 可包括空心管 109 或如下的螺旋形设计 133,螺旋形设计 133 在其底部的刺 108 与内膜 107 相遇处具有褶皱入口 110 (图 13c)。内膜 107 具有形状记忆,这有效地使得其用作叠缩弹簧,以使注射器刺 108 迅速地延伸和缩回通过外膜 106 的表面。注射器刺 108 也是足够长的,以在如图 10a 中所示在颅内泵 100 处于最为膨胀的状态时足以刺穿所述外膜 106。注射器刺 108 的尖端是锥形的,使得流体基本仅沿着一个方向流动,即,从药物贮存器 129 流动至病人的周围组织。

[0099] 当颅内泵 100 被收缩或者处于其供应冲程时,内膜 107 被向外推出从而将注射器刺 108 进一步延伸通过外膜 106,并深入到病人的周围组织。该过程允许泵 100 以比任何现有技术方法更直接的方式将安维汀更深入地供给至感染组织从而进入肿瘤本身。注射器刺 108 延伸进入病人的组织,并且收缩的颅内泵 100 形成的增大的压力在其最极大的延伸点处将安维汀推出通过注射器刺 108。

[0100] 当颅内泵 100 膨胀或者处于其吸入冲程时,内膜 107 塌缩至其初始形状,从而将注射器刺 108 缩回到其刚好处于外膜 106 外的原始位置。当注射器刺 108 缩回时,颅内泵 100 的压力差必然会将少量的周围脑液吸入一个取样腔 111。然而,这被认为是有利的,因为脑液将会最终与安维汀混合,从而在接下来的任一个供应冲程中,在安维汀被推出注射器刺 108 时增加安维汀的扩散速率。只要颅内泵 100 被启动,就重复这样的延伸和收缩注射器刺 108 的过程。

[0101] 转到图 13c,外膜 106 进一步包括分布在其整个表面上的多个微孔 112。当泵 100 处于吸入冲程时,由于在泵 100 的内侧和泵 100 外侧的周围区域之间存在压力差,脑液通过微孔 112 被吸入泵 100 中。经微孔 112 吸入的脑液的量通过内膜 107 和注射刺 108 的下部与药物贮存器 129 保持分离。接下来被包含在内膜 107 和外膜 106 之间的脑液的体积形成一个取样腔 111。颅内泵 100 的部件优选由硅树脂制成,因为这是目前用于脑室腹膜分流的材料。但是,在不偏离本发明的原始主旨和范围的情况下,可以使用其他材料,诸如生物可降解的材料或其他合成物。

[0102] 泵头 103 和泵螺线管组件 104 的具体部分在图 15a-16b 中示出。在图 15a 中,组件由如下一个线圈 119 组成,所述线圈能够产生磁场,该磁场增强永久磁铁 118 的磁场或者削弱永久磁铁 118 的磁场。永久磁铁 118 由 NbFe₃₅ 陶瓷材料制成,但是在不偏离本发明的原始范围和主旨的情况下,可以使用其他材料。接下来根据线圈 119 的电流极性,线圈 119 可被拉离或推离永久磁铁 118。线圈 119 联接至一个线筒 120,并且由多个小的(40AWG)绕组构成。线筒 120 由多层线筒垫圈 121 组成。因为线筒 120 附接至内膜 107 的挠性的皮肤状材料,线圈 119 的移动转化为药物贮存器 129 上压力的增加或减小。

[0103] 控制通过线圈 119 的电流的量产生了可变且经调节的药物压力,药物压力转而调节通过上述多个注射器刺 108 的安维汀的量。相反,线圈 119 的受控运动用作向泵的外膜 106 提供吸力的泵送功能,由此从病人身体吸入周围的脑液。

[0104] 所述设备使用类似于呼吸作用的方法,从而不仅将药物泵送至脑部,而且还通过在取样腔 111 中形成负压来取样紧邻区域(immediate area)。如图 12 中可见,泵螺线管 104 和泵头 103 使用磁铁 118 和线圈 109 作为螺线管来形成在泵头 103 和线筒 120 之间的吸引或互斥。这样的动作接下来被传递到颅内泵 100。外膜 106 由比内膜 107 更刚性的高强度硅橡胶(durra silicon rubber)制成。当压力被泵螺线管 104 反向时,由于内膜 107 比外膜 106 更软,膜之间的间隙增加,负压通过外膜 106 上的刺 108 周围的抽吸器微孔 112 吸入脑液。回到图 15a 和 15b,这样的取样流体接下来通过供给/取样头 114 中的取样收集管道 128 从取样垫圈 115 之间被去除,并通过连接器板 113 出来。

[0105] 连接器板 113 具有药物入口 122 和取样管 123 连接。连接器板 113 还包括用于线圈 119、压力传感器 131 (在图 12 中示出)以及温度传感器 132 (也在图 12 中示出)的所有电连接。药物入口 122 和取样管 123 的顶部以及多个传感器和线圈连接可在图 11b 中看到。

[0106] 图 16a 和 16b 最佳示出了电连接是通过一系列传感器和线圈销(coil pin)126 再通过供给/取样头 114 传递到内部药物贮存器 129 中的多个传感器和线圈连接 125。与线圈 119 的连接是用绝缘挠性线 130 (示出在图 12 中)实现的。

[0107] 回到图 16a 和 16b,内膜 107 和外膜 106 通过垫圈 121 附接并且压缩至线筒 120。线筒 120 在永久的 NdFeB 磁铁 118 上自由行进。磁铁 118 永久联接至供给/取样头 114。内膜 107 和外膜 106 还直接联接至供给/取样头 114。取样垫圈 115 和线筒 120 还为药物贮存器 129 提供 0.020 英寸的必要间隙。压缩螺母 117 压缩一个内膜垫圈 116,以将内膜 107 相对于供给/取样头 114 夹紧。如图 15b 中所示,供给/取样头 114 还包括药物分散管(dispersion tube)124,该药物分散管将待要给予病人的安维汀、或药剂和安维汀的混合物释放到药物贮存器 129 中。

[0108] 回到图 10a,在颅内泵 100 的头部,位于此处的泵头组件 103 通过封装在泵-密封互连 101 中的一系列流体管线和电连接联接至密封连接器 102。密封连接器 102 实质上是一个控制允许进入或离开泵 100 的流体的量的阀。当需要更多安维汀时,密封连接器 102 打开并允许安维汀行经泵-密封互连 101 并且进入下面的药物贮存器 129。当已经应用正确量的安维汀时,密封连接器 102 闭合,以及所有进入的流体流都停止。附加地,密封连接器 102 罩住如下一个吸嘴(未示出),该吸嘴向取样腔 111 施加吸力并且吸上来最近获取的脑液离开泵 100 并且通过密封连接器 102。

[0109] 图 10b 和 10c 进一步描绘了如由颅内泵 100 使用的泵送模式(pump mode)145 和供应模式 144。图 10b 和 10c 描绘了在其闭合状态 134 的静电肌 64,其也是供应模式 144,其中安维汀或 BRM 被从颅内泵 100 中泵送出以及传输到感兴趣的预期肿瘤位置或生物学组织。

[0110] 在图 10b 中,入口喷嘴被示为 136,此时出现一个增加的腔室体积 141。腔室体积中的增加导致来自入口 136 的流 138 进入腔室 142,并且同时,还存在少量从出口 137 流入腔室 142 的流体。但是,由于入口 136 和出口 137 的文丘里作用(venturi action),总的净流是从颅内泵 100 进入腔室 142。在这样的情况下,入口 136 呈现扩散器作用 143,出口 137 呈现喷嘴作用 140。

[0111] 图 10c 呈现在打开状态 135 的静电肌 64,这也是泵送模式 145。在该情况下,腔室体积 151 减小,这导致发生从腔室 150 经过出口 148 到肿瘤位置 41 的净流。尽管存在从腔

室 150 到入口的少量流 147,但是净流还是相当大的并且是从腔室 150 到肿瘤位置 41。在该模式中,入口 147 呈现喷嘴作用 152,以及出口呈现扩散器作用 149。

[0112] 转向图 1a,供给软管(delivery hose)200 联接至设备的密封连接器 102 以及 CPD 1 部分。供给软管 200 由此用作在本发明的泵送和分析部分之间的导管,并且罩住重新填充管线、取样流体回路管线、以及多个用于各种传感器和线圈 119 的电连接。

[0113] 在病人的头颅已被打开并且头骨和硬脑膜已经被成功叉开之后,肿瘤或者尽可能多的肿瘤被去除。软颅内泵 100 接下来被放置到形成的腔体中,并重新结合头盖骨。如可清楚看到的,泵 100 位于病人的硬脑膜和头骨之下的病人的脑部。密封连接器 102 联接至泵 100,并且牢固地嵌入在病人的硬脑膜中,同时导流管的顶部从头骨中伸出。供给软管 200 联接至密封连接器 102 并且从泵 100 引出,并在皮肤下面到达病人的颈部后面。在密封连接器 102 和导管在锁骨头部连接至分析器 1 处的位置之间的整个距离,供给软管 200 都位于病人的头皮下面。将导管 200 保持在头皮下面的目的是为了在病人接受治疗时给病人一种常态感和自信。

[0114] 图 1b 示出了一个与化疗泵装置(CPD)1 通信的外部控制器 300。CPD 1 通过使用 RF 发射器 304 及其关联的天线 302 以及带有关联天线 301 的 RF 接收器 303,CPD 1 与外部控制器 300 通信。在将 CPD 1 皮下移植到病人 39 体内之后,系统允许装置可编程,从而在一段时间中以合适间隔并以处方剂量来分配安维汀。一旦 CPD 1 和颅内泵 100 被移植并且处在运行中,医生可决定改变运行参数,诸如分配到肿瘤位置的药物的量或者与分配过程相关的时间间隔。医生使用图 1b 中所示的外部控制器 300 与 CPD 1 的内部电子器件通信,所述外部分析器单元可以是台式计算机或任何其他类似的合适装置的形式。外部控制器 300 能够通过其自身的微控制器 305 经由 RF 发射器 304 和其天线 302、以及 RF 接收器 303 及其天线 301 与 CPD 1 中的微控制器通信;或者经由位于外部控制器 300 中的串行通信端口 307 与 CPD 1 中的微控制器通信。接下来新的命令组被传递给颅内泵 100。这些新的命令数据接下来被存储在 CPD 1 的微控制器的存储器中,所述存储器现在被重新编程以执行在新的指令组中编码的程序。

[0115] 在一个实施方案中,外部控制器 300 被用于执行如下的计算机软件,所述计算机软件提供安维汀和其他肿瘤内注射物注入的手术前模拟,以通过扩散模型来最大化注入效率并且最小化由于注射物泄露至正常组织对相邻脑部造成的局部毒性。扩散模型被用于描述由于扩散和对流的药物与脑部的细胞外空间的分散。具体地,在该模型中考虑了脑部几何形状、药物特性、导管维度和布置、以及注射方法。可结合其他项,诸如药物分解、化学运动反应以及生物消除,以提高预测模型的准确性。

[0116] 在第一步骤中,病人具体的扩散张量成像(一种 MRI 方法)被用于构造具有准确几何形状(明显的边界以及子结构的表面)的脑部肿瘤模型。在第二步骤中,脑部区域被分为小的离散的体积网格。在第三步骤中,一组等式和边界条件描述在脑部区域中的有限体积之间的流物理特性和质量传递。在最后的步骤中,所述等式对有限体积和相邻体积之间的边界进行数学求解。

[0117] 病人的具体脑部成像数据不仅提供关于肿瘤区域的准确尺寸和形状,而且还允许重构生理上相符的子结构以及在脑部中的各区域之间的边界。脑部和肿瘤组织特性诸如多孔性、弯曲性、扩散率、渗透率、以及液压传导参数都能够根据脑部位置和参考文献被估计

得出。这些参数结合导管关于肿瘤区域的布置和定位允许估计位置的具体参数,诸如在流传递和质量传递等式中需要的扩散张量、渗透率张量以及液压传导张量值。

[0118] 通过使用 Delaunay 三角测量法,包括肿瘤区域的脑部被分为小的三角形和四边形元素。每个小的有限体积与其邻近体积关联从而形成逻辑连接的计算网,该计算网可由网格生成软件诸如 Fluent 2007 生成。网格尺寸需要足够大,以最少化用于计算的体积元素的数目,但是也要足够小以能够空间分解肿瘤区域的解剖学特性。典型的模拟由分布在覆盖脑部的大约四分之一区域(300cc)中的大约 20,000 到 30,000 个体积元素组成。流传递和质量传递等式在由这些网组成的计算域上执行。

[0119] 向脑部给药被简单建模为将由药物溶质组成的水溶液通过注入导管灌入多孔脑组织。水溶液被假设为其运动能够通过质量和动量守恒等式被描述的一种不可压缩的牛顿流体。此外,药物分布由物质传输和化学动力学等式被描述。扩散模型由两部分组成:导管内的流和多孔脑组织中的流。

[0120] 对于在导管内的流,模型将导管的腔内空间分为小的有限元。有限元之间的流体流分别由如等式 1 和 2 中示出的连续性等式和 Navier-Stokes 等式建模。连续性等式(等式 1)描述了流体是不可压缩的。

$$[0121] \quad \vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v}_f) = 0 \quad (1)$$

[0122] Navier-Stokes 等式(等式 2)描述了流体流的动量是守恒的。其表明,导管中的流体速度的任何变化(等式的左手侧)都是由于压力梯度(由泵造成)和因流体粘性引起的流阻力造成的。

$$[0123] \quad \rho \left(\frac{\partial \vec{v}_f}{\partial t} + \vec{v}_f \cdot \vec{\nabla} \vec{v}_f \right) = -\vec{\nabla} p + \mu \vec{\nabla}^2 \vec{v}_f \quad (2)$$

[0124] 由于流引起的导管内的药物分子的运动可用如等式 3 中所示的物质传输等式(species transport equation)建模。该等式表明由于扩散和对流引起的分子浓度的变化(等式的左手侧)取决于流体中的分子的扩散率和浓度梯度的乘积的发散(divergent)。

$$[0125] \quad \frac{\partial C_f}{\partial t} + \vec{v}_f \cdot \vec{\nabla} C_f = \vec{\nabla} \cdot (D_b \vec{\nabla} C_f) \quad (3)$$

[0126] 脑部内的流被建模为多孔介质中的流体流。脑部被分为小的有限元,这些元之间的流被由如等式 4 和 5 中分别示出的连续性等式和达西定律(Darcy's Law)建模。连续性等式(等式 4)描述了所述流中的流体损耗是由于吸收至多孔介质中引起的。组织中的流体速度通过多孔性与穿过多孔组织的平均流体速度相关, $\vec{v}_t = \epsilon \vec{v}_p$ 。在导管的尖端,平均流体速度与从导管中出来的流体速度相同: $\vec{v}_p = \vec{v}_f$ 。在汇点项中获得的流体损耗的量是关于间质流体压力和静脉压力之间的差的函数: $S_b = f(p-p_v)$ 。

$$[0127] \quad \vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v}_t) = S_b \quad (4)$$

[0128] 多孔脑部中的流体动力学被体现在达西定律(等式 5)中,达西定律表明流体流的动量是守恒的。达西定律表明脑部中的流体速度的任何变化(等式的左手侧)都是由于压力梯度(由导管中出来的流造成)和介质对于流的阻力造成的。

[0129]

$$\frac{\rho}{\varepsilon} \left(\frac{\partial \vec{v}_t}{\partial t} + \varepsilon^{-1} \left(\vec{v}_t \cdot \vec{\nabla} \right) \vec{v}_t \right) = -\vec{\nabla} p - \mathfrak{R}^{-1} \vec{v}_t \quad (5)$$

[0130] 等式 5 中描述的由于流引起的脑部内的药物分子的移动可用如等式 6 中所示的物质传输等式建模。该等式表明由于扩散和对流引起的分子浓度的变化(等式的左手侧)取决于脑部介质的扩散率张量和流体中分子的浓度梯度的乘积的发散。可通过纳入由于分解和生物消除引起的药物分子的损失来提高模型的准确性。

[0131]

$$\varepsilon \frac{\partial C_t}{\partial t} + \vec{v}_t \cdot \vec{\nabla} C_t = \vec{\nabla} \cdot \left(\mathfrak{D}_e \vec{\nabla} C_t \right) + R \left(C_t, \vec{x} \right) + S \left(C_t, \vec{x} \right) \quad (6)$$

[0132] 扩散模型的完整性在下面列出的边界条件假设中获得。在导管的入口,注入流速或压力以及药物的浓度都被假设为恒定的。在导管的腔内的内壁处,流被假设为不滑动, $\frac{\partial p}{\partial n} = 0$, 以及药物不渗透到导管壁中(零通量), $\vec{n} \cdot \vec{\nabla} C_t = 0$ 以及 $\vec{v}_f = 0$ 。在导管的外表面,假

设与内侧相同的边界条件。在导管的尖端,假设流的连续性: $\vec{v}_f \Big|_{\text{lumen}} = \vec{v}_{\text{Cout}} = \vec{v}_t$, 以及 $p_{\text{lumen}} = p_{\text{Cout}}$, 以及 $C_{f|\text{lumen}} = C_t$ 。在侧脑室或毛细表面,流体压力与脑脊髓液(CSF)的压力相同。没有流体流经脑室和毛细壁, $\vec{n} \cdot \vec{\nabla} v_x = 0$, $\vec{n} \cdot \vec{\nabla} v_y = 0$ 。仅通过可渗透的脑室和毛细壁的质量传递被假设为: $-D_e \left(\vec{n} \cdot \vec{\nabla} C_t \right) = k(C_t - C_\infty)$ 。通过可渗透边界的分子传递仅是单向的;药物分子可以离开但是不能返回。生物消除“汇点项”被假设为间质压力和静脉压力之间的差的函数: $S_b = f(p - p_v)$ 。六个偏微分等式(等式 1-6)被应用于模型中的离散的体积,以针对整个脑部模型产生一组非线性代数等式。这些等式利用迭代 Newton-Krylov 方法用合适边界条件求解,以及使用商业流体力学软件诸如 Fluent 被模拟。

[0133] 位于 CPD 1 中且被移植到病人身体 39 内的微控制器通过 RF 发射器 304 和 RF 接收器 303 与外部控制器 300 通信,由此将其收集的数据发送至外部控制器 300。该特征使得医生能够收集数据并且确定病人在整个治疗期间的状态。这些数据被存储在外部控制器 300 内,提供与肿瘤位置相关的参数的治疗状态的图表历史。CPD 1 发射数据以便收集和存储。使用者通过控制 308 中的设置来控制外部控制器 300,外部控制器 300 还将颅内泵 100 随时间分配的安维汀的量显示在其显示器 309 上。以此方式收集的数据可被用于将具体病人的行为模式与他或她的图表历史关联起来。人们可写入一个能够由外部控制器 300 显示的数据收集和分析程序。一旦从 CPD 1 中收集到数据,外部控制器 300 或主 PC 接下来能够在时标上绘制数据并且进一步分析数据。将输入和输出之间或者在原因和结果之间关联起来显然更好,从而镜像反应出颅内泵 100 的动作及其主肿瘤位置。这种以原因和结果的历史图形式的数据对病人 39 是有利的,并且帮助未来的研究。如图中示出的整个单元由从其功率源 306 获得的功率运行。

[0134] 图 1c 是具有神经胶质瘤形式的肿瘤的病人 39 装有移植泵 100 的示意图。示出带有关联的串行端口 307 和相应的接收器天线 303 与发射器天线 304 的外部控制器 300 是通

过 RF 路径 310 与植入的 CPD 1 双向通信的模型。

[0135] 转向图 4a, CPD 1 包括一个供给连接器 7, 在此处供给软管 200 与 CPD 1 联接。供给连接器 7 包括一个药物出口 4、样本回路 5、以及多个传感器连接 6, 用于控制泵单元 100 以及用于分析从病人的头颅中获得样本流体。药物出口 4 是将安维汀、或者药剂与安维汀的混合物通过供给软管 200 从 CPD 1 发送出的孔。类似地, 样本回路 5 是已被泵 100 收集的脑液通过供给软管 200 返回并进入 CPD 1 进行分析的孔。下面进一步详细解释所述外部 CPD 1 通过供给软管 200 发送安维汀, 或者药剂与安维汀的混合物并接收来自病人的样本流体的过程。

[0136] 如图 3d 中所示, 可在外部 CPD 1 的底部 10 上在四个单独的安瓿室 8 中布置多达四个药物安瓿 2 (图 2)。应清楚明了的是, 在不偏离本发明的原始主旨和范围的情况下, 可存在更少或更多个安瓿室。为了将安维汀引入 CPD 1, 药物安瓿 2 被插入安瓿室 8 中。图 7a 中示出的从 CPD 1 的内部延伸出的药物针 18 刺入安瓿 2 中并携带安维汀。接下来 CPD 1 按照下面描述的一系列步骤吸入安维汀。

[0137] 转向图 6, CPD 1 的内部由两个组件组成; 一个泵电子组件 12 和一个感应充电器组件 11。所述泵电子组件 12 和所述感应充电器组件 11 都被罩在外部 CPD 1 内, 并且通过电子互连电缆 13 接合, 如图 7a 和 7b 最佳示出的。

[0138] 泵电子组件 12 在图 8a 和 8b 中更加详细示出。如图 8b 中所示, 泵电子组件 12 包含药物供给 CPU 27, 该药物供给 CPU 27 将其程序和数据存储在两个闪存 28 中。预存储的信息——诸如查找表——等被存储在闪存 28 上。药物供给 CPU 27 运行预安装的智能化学治疗供给软件程序并且控制安瓿泵集成电路 20、回路泵集成电路 19、以及供给阀漂移 (drift) 集成电路 22, 如图 8a 中所示。药物供给 CPU 27 还与一个实验室芯片 21 通信, 并且通过图 6 中最佳看到的供给连接器 7 中的传感器输入 6 接收重要的治疗数据, 诸如样本温度数据。药物供给 CPU 27 是预编程的, 并且能够通过蓝牙®收发器 29 发射数据。蓝牙收发器 29 连接至一个蓝牙®天线 30。希望从远程位置改变病人的药物疗程的使用者或有资格的医生首先向病人发送数据。发送的信息接着由蓝牙®收发器 29 和天线 30 获得, 随后存储在闪存芯片 28 上。当药物供给 CPU 27 从闪存芯片 28 取出信息时, 其根据使用者的数据指令调节药物疗程(剂量、时间安排等)。

[0139] 外部 CPD 1 能够按照下列方式以高准确率同时供给多达四种不同的药: 图 8a 的泵电子组件 12 包括由相应的安瓿泵集成电路 20 驱动的多达四个的压电泵 17, 相应的安瓿泵集成电路 20 将安维汀一同泵送出安瓿 2。压电泵的使用和制造对于本领域技术人员是公知的。在不偏离本发明的原始主旨和范围的情况下, 可以使用比图 8a 中所示的更少或更多的压电泵 17。泵针 18 足够长, 使得当如图 2 中所示药物安瓿 2 附接至压电泵 17 时, 可获得在安瓿底部的安维汀。联接至压电泵 17 的泵针 18 刺穿安瓿 2, 所述压电泵 17 通过药物歧管 24 将安维汀泵送至供给阀 15, 并且通过药物供给连接器 7 流出。供给阀 15 由供给阀驱动器集成电路 22 调节, 所述供给阀驱动器集成电路 22 被药物供给 CPU 27 控制。所述安维汀在被泵送经过供给连接器 7 之后经由图 4b 中描绘的供给连接器 7 上的药物输出 4 进入供给软管连接器 37 (图 5)。安维汀随后被泵送经过供给软管 200, 并经由密封连接器 102 进入颅内泵单元 100。在图 5 中, 供给软管 200 经由供给软管连接器 37 联接至 CPD 1。

[0140] 外部 CPD 1 是完全可编程的, 并且运行智能软件, 以确定需要哪些药物以及需要

多少。智能药物供给系统的调节环路使用来自“供给区域”的流体的返回样本确定必要的响应。在图 5 中,从病人获得的返回样本流体流经供给软管 200、经过供给软管连接器 37,然后经过如图 4b 中所示的样本回路 5 进入供给连接器 7。转向图 8a,在样本流体从供给连接器 7 中出来之后,样本流体进入供给阀 15。泵送所述样本所需要的负压由回路压电泵 16 形成,所述回路压电泵由一个回路泵驱动器集成电路 19 供电。流体样本随后从供给阀 15 行进到回路泵输入管 25,并进入一个实验室芯片 21,该实验室芯片感测样本的化学组成。回路压电泵 16 继续将样本流体泵送经过其本身,并且收回到回路输出泵管 23。样本流体接下来与供给阀 15 中的供给药物混合在一起,以继续待要被返回到收集位置的闭合环路循环。

[0141] 图 9a 和 9b 中更加详细描述第二主组件,即感应充电器组件 11。感应充电器组件 11 提供有一种用于为锂离子电池 14 充电的装置(在图 5 中示出)。一个联接至感应充电器电子组件 11 的感应线圈 38 从外部电池充电器装置(未示出)中的一个类似的充电线圈接收高频(50Khz)感应磁场。感应线圈 38 联接至图 9b 中示出的整流器 35。整流器 35 将高频电压转化为一个被电感器 34 和电容器 33 滤波的直流电压。电池充电器控制器 32 调节所述电池 14 的充电。充电器连接器 36 既用于为电子器件充电,也用于为锂离子电池 14 充电。电池 14 被适当地设置尺寸,以在不需要充电的情况下为数天服务提供足够功率。

[0142] 锂离子电池 14 优选具有如图 6 中所示的“L”形状,从而为 CPD1 的外壳内的泵针 18 和药物安瓿 2 提供足够的可用空间,并且被确定尺寸以提供用于数天服务的足够功率,而不需要重新充电。然而,应清楚理解的是,在不偏离本发明的原始主旨和范围的情况下,也可使用具有各种寿命周期和形状的其他种类的电池。锂离子电池 14 直接联接至 CPD 1 的外壳并且是可去除的,以使得当存储的能量已经从电池 14 中消耗掉时,其可被容易地更换。

[0143] 将安瓿 2 填充以安维汀,然后通过泵 100 及其注射器刺 108 将安维汀供给到肿瘤内部,消除了血脑屏障的潜在障碍。如上所述,安维汀是一种抗体,因此在泵 100 没有刺穿血脑屏障的情况下,通常会具有一个直接接近癌细胞的困难时间。将安维汀直接供给进肿瘤中还允许更集中的剂量,这消除了与上文所列的系统化静脉供给安维汀相关的副作用,包括可能会对于病人是灾难的大脑内出血。最后,实验室芯片 21 包括用于直接监测肿瘤内的 VEGF 水平的装置。如上所公开的,安维汀降低肿瘤内的 VEGF 水平。因此,当实验室芯片 21 产生目前的 VEGF 水平时,其还同时产生一种对安维汀的肿瘤内给药的有效性的直接测量和估计。

[0144] 对于不能执行切除术的病人,本发明的一个替代实施方案包括使用一个多供给导管 200。用于向病人的肿瘤中供给肿瘤内安维汀的方法包括通过外科手术在病人的头骨和硬脑膜下方将一个多供给导管 200 移植到治疗位置。多供给导管 200 接下来联接至一个外部分析器单元 300。外部分析器单元 300 是与上文关于前一个实施方案描述的相同的外部分析器单元 300。多供给导管 200 接下来在病人的治疗位置中运行,以将肿瘤内安维汀注入到治疗位置。多供给导管 200 被用于从治疗位置吸入脑液的样本,并将其传递给外部分析器单元 300。以上文关于前一个实施方案描述的相同方式,外部分析器单元 300 随后被用来通过外部分析器单元 300 跟踪并监控病人的治疗进程。此外,以上文关于前一个实施方案描述的相同方式,外部分析器单元 300 包括用于变更和改变病人的治疗的装置。最后,根据需要,布置在外部分析器单元 300 内的肿瘤内安维汀的贮存器可被重新填充和重新装满。

[0145] 此外,与上述类似,外部分析器单元 300 包括用于显示所述多供给导管 200 随着时间的过去在治疗位置内分配的肿瘤内安维汀的量的装置。

[0146] 在一个具体实施方案中,从治疗位置吸入样本脑液包括在多供给导管 200 的近端限定的至少两个近端口(未示出)中吸入样本脑液。通过外部分析器单元 300 跟踪和监控病人的治疗进程的装置进一步包括使样本脑液通过外部分析器单元 300 中的一个用于脊髓液分析的装置。脑液的样本通过外部分析器单元 300 上的一个分析装置,该分析装置包括用于测量肿瘤内安维汀的给药的有效性的装置。

[0147] 在另一个实施方案中,测量肿瘤内安维汀给药的有效性的方法步骤进一步包括将从分析器单元的装置获得的结果显示在一个显示器上。

[0148] 在一个替代实施方案中,外部分析器单元 300 进一步包括用于提供肿瘤内安维汀和其他肿瘤内注射物的注入的手术前模拟的装置,以借助一个扩散模型来使效率最大化并且使毒性最小化。

[0149] 外部分析器单元 300 进一步包括从一个远程键盘(未示出)将指令功能和数据输入到外部分析器单元 300 中,并且将所述指令显示在显示器 309 上。指令功能的输入可包括借助蓝牙®收发器和天线向外部分析器单元 300 发送指令功能和数据。

[0150] 重新填充和更换位于分析器单元中的肿瘤内安维汀的贮存器还可包括重新填充和更换联接至所述分析器单元的至少四个药物安瓿,其中所述四个药物安瓿中的至少一个用于安维汀。

[0151] 图 17 是进一步示出上述 CPD 1 中各元件之间的关系的电路图。

[0152] 在不偏离本发明的主旨和范围的情况下,本领域普通技术人员可作出许多变化和修改。因此,应理解,所示出的实施方案仅出于示例目的被列出,不应被理解为限制了如下发明及其各种不同实施方案所限定的本发明。

[0153] 例如,在不偏离本发明的原始范围和主旨的情况下,本领域技术人员可制造具有更少或更多的药物安瓿室或压电泵的装置。

[0154] 因此,应理解,所示出的实施方案仅出于示例目的被列出,不应理解为限制了如下权利要求所限定的本发明。例如,尽管权利要求的要素以一定组合被列出在下文,但必须清楚理解,本发明包括更少、更多或不同要素的其他组合,即使没有原始要求这样的组合,它们也被公开在上文。在一个要求组合中两个要素被组合的教导被进一步理解为,允许其中两个要素不相互组合的要求组合,但是这两个要素可单独使用或者在其他组合中组合。本发明的任何公开要素的删除被清楚理解为在本发明的范围内。

[0155] 本说明书中用于描述本发明及其各个实施方案的词语不仅在其通常限定的含义的意义上被理解,而且包括超出通常限定的含义以外的在本说明书结构、材料或动作中的特殊定义。因此,如果一个要素可在本说明书的上下文中被理解为包括不止一种含义,则其在一个权利要求中的使用必须被理解为与本说明书和该词语本身支持的所有可能含义通用。

[0156] 因此,下列权利要求的词语或要素的定义在本说明书中被定义为不仅包括字面列出的要素的组合,而且包括用于以基本相同方式基本执行相同功能以基本获得相同结构的所有相同结构、材料或动作。在该意义上,因此设想对于下面权利要求中的要素的任一个可以做出两个或更多个要素的相等替代,或者权利要求中的两个或更多个要素可以被替代为

单个要素。尽管元素可能在上文被描述为以某些组合起作用,甚至被最初这样要求,但是应清楚理解,在一些情况下来自一个所要求的组合中的一个或多个要素可以从组合中去除,且所要求的组合可针对子组合或子组合的变体。

[0157] 如本领域普通技术人员所观察的来自所要求的主题的非实质变化,现在已知的或稍后想出的,都被明确理解为等同位于权利要求的范围内。因此,本领域普通技术人员现在或稍后已知的显而易见替换应被限定为在所限定的要素的范围内。

[0158] 因此,权利要求被理解为包括具体示出和上文描述的内容、构思上等同的内容、能够被显而易见替代的内容、以及本质上包括本发明的本质思想的内容。

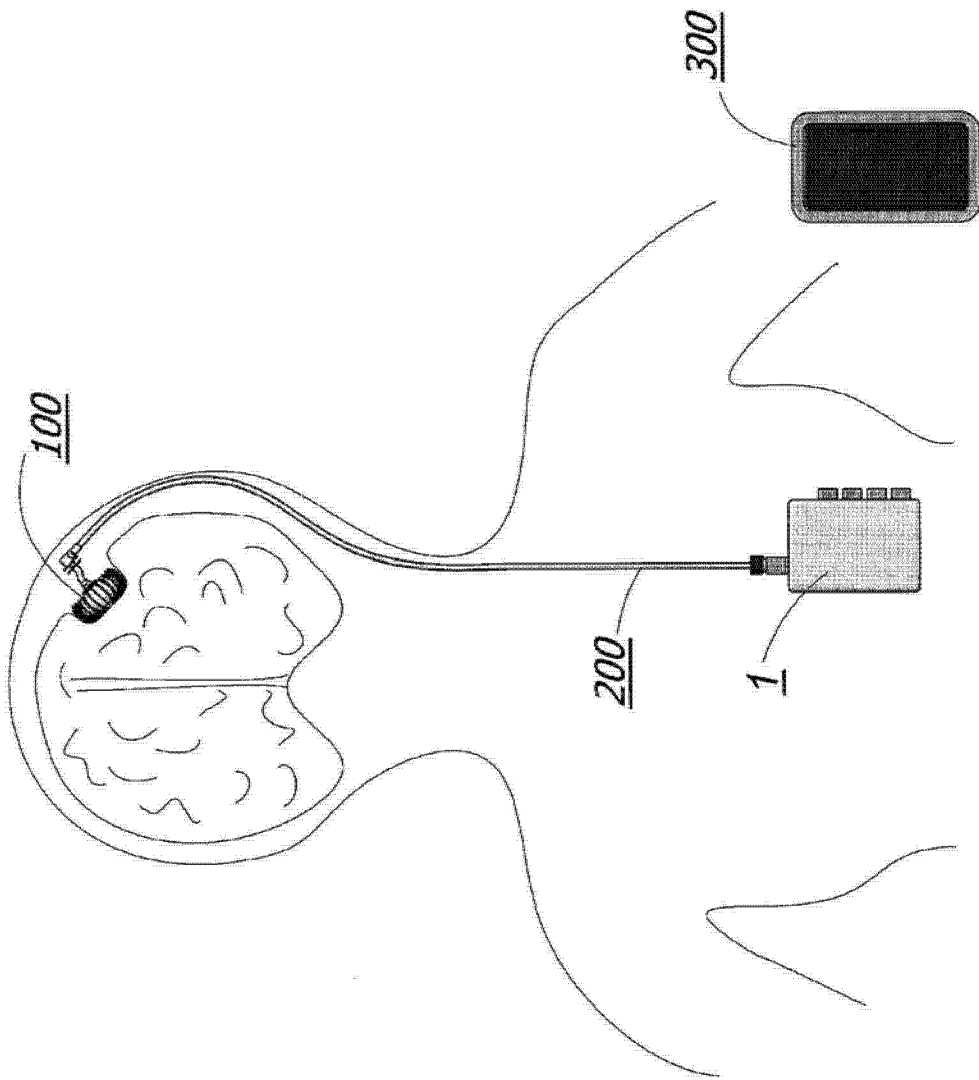


FIG. 1a

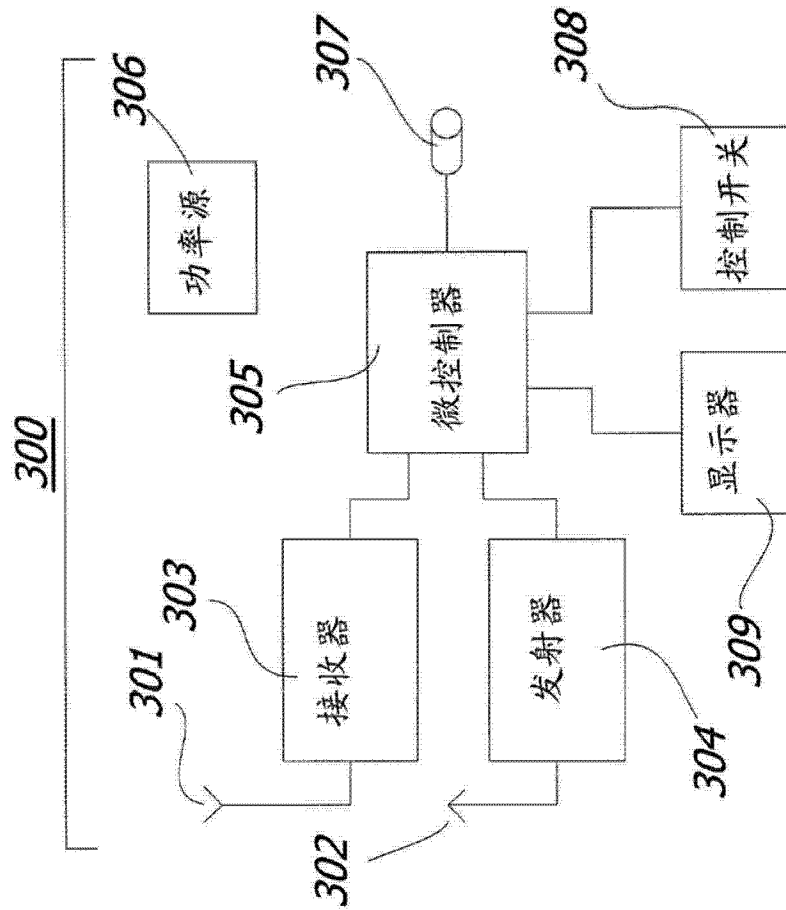


FIG. 1b

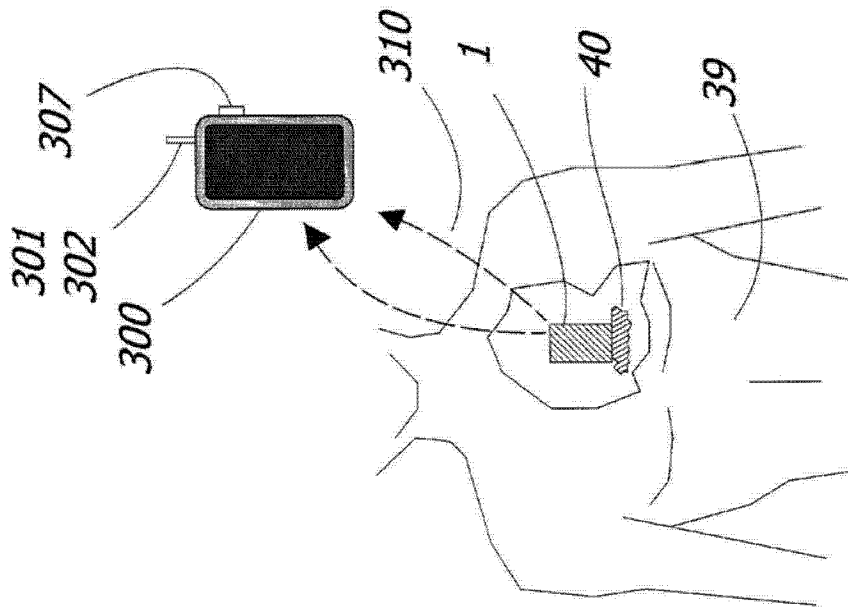


FIG. 1c

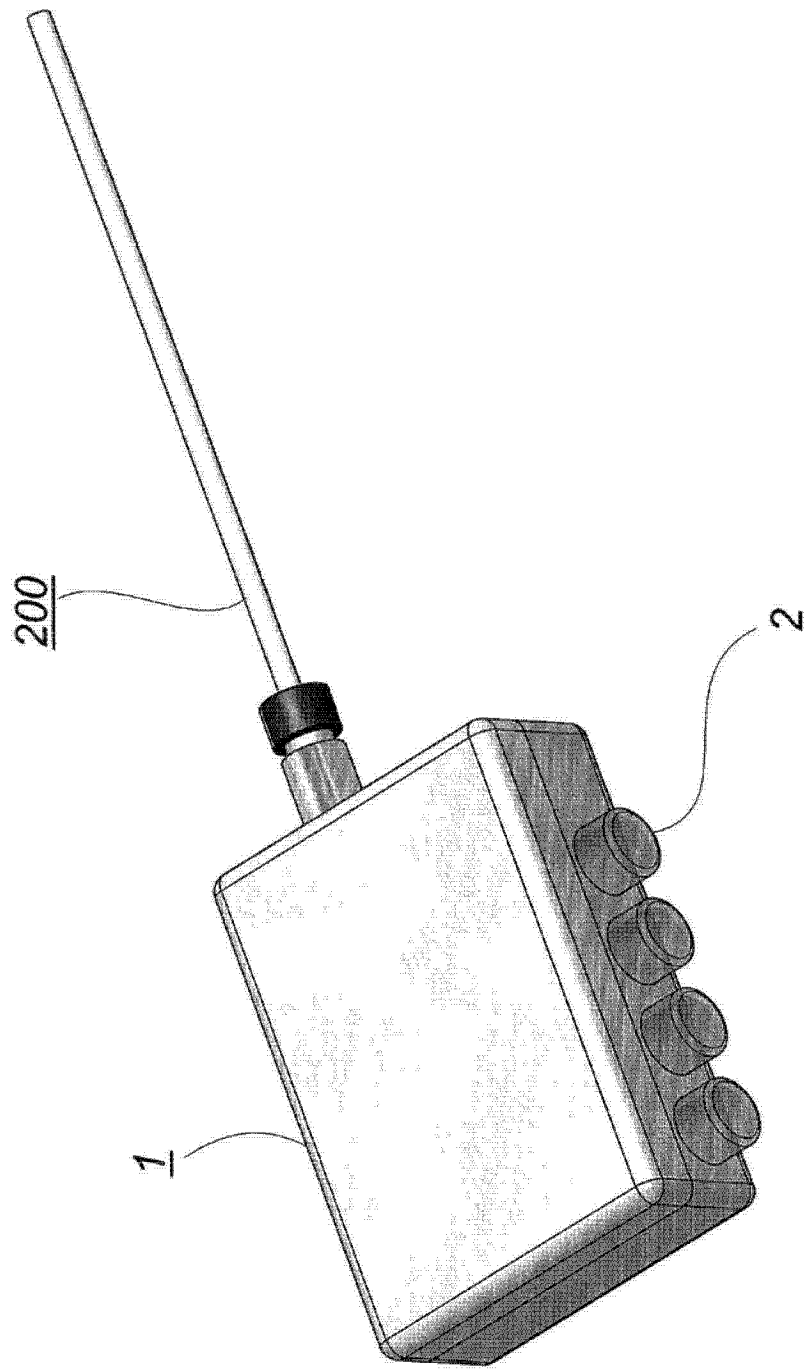


FIG. 2

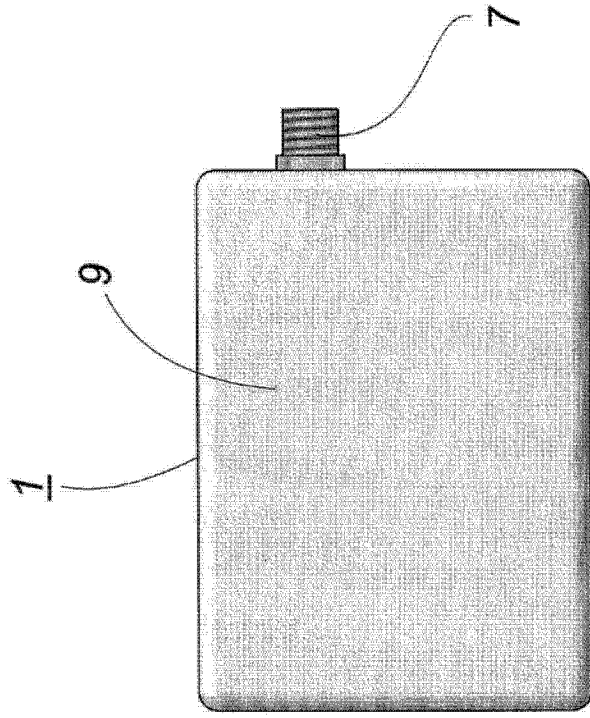


FIG. 3a

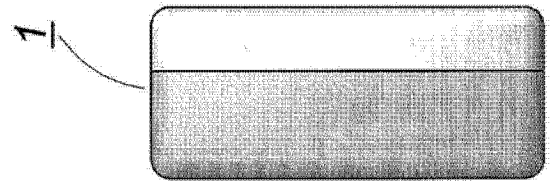


FIG. 3b

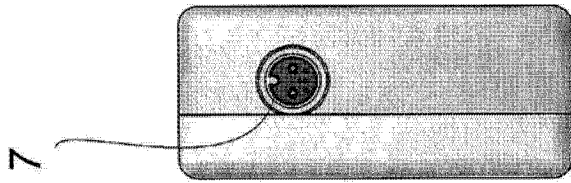


FIG. 3c

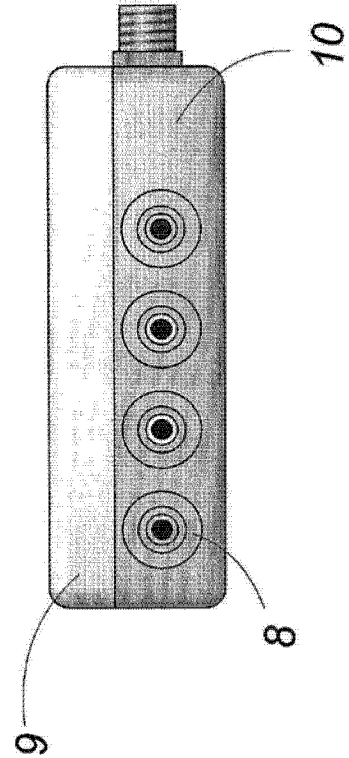


FIG. 3d

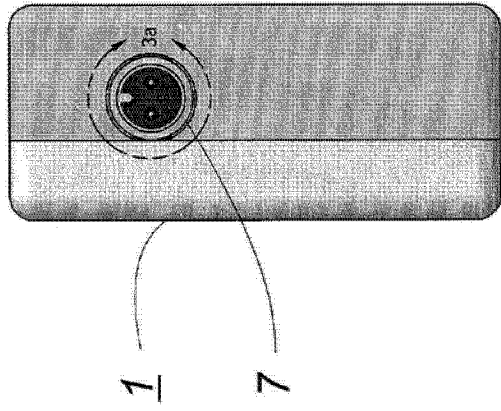
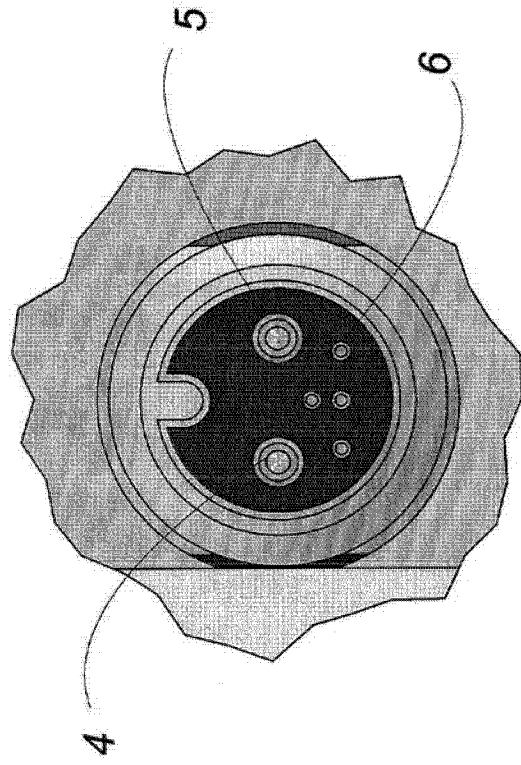


FIG. 4a



细节 3a
比例 10

FIG. 4b

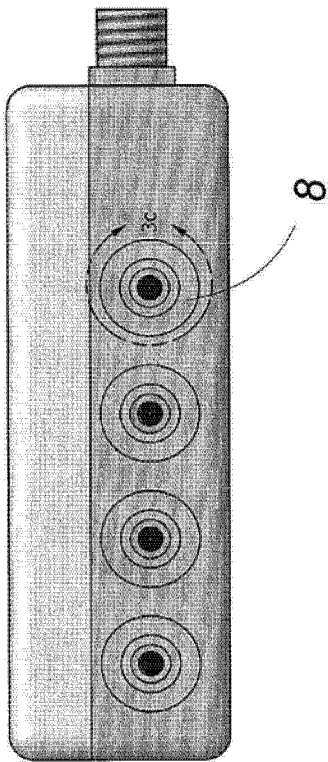
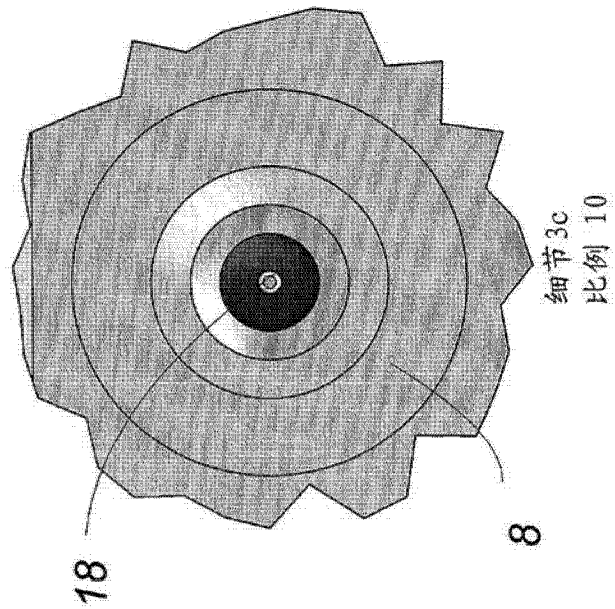


FIG. 4c



细节 3c
比例 10

FIG. 4d

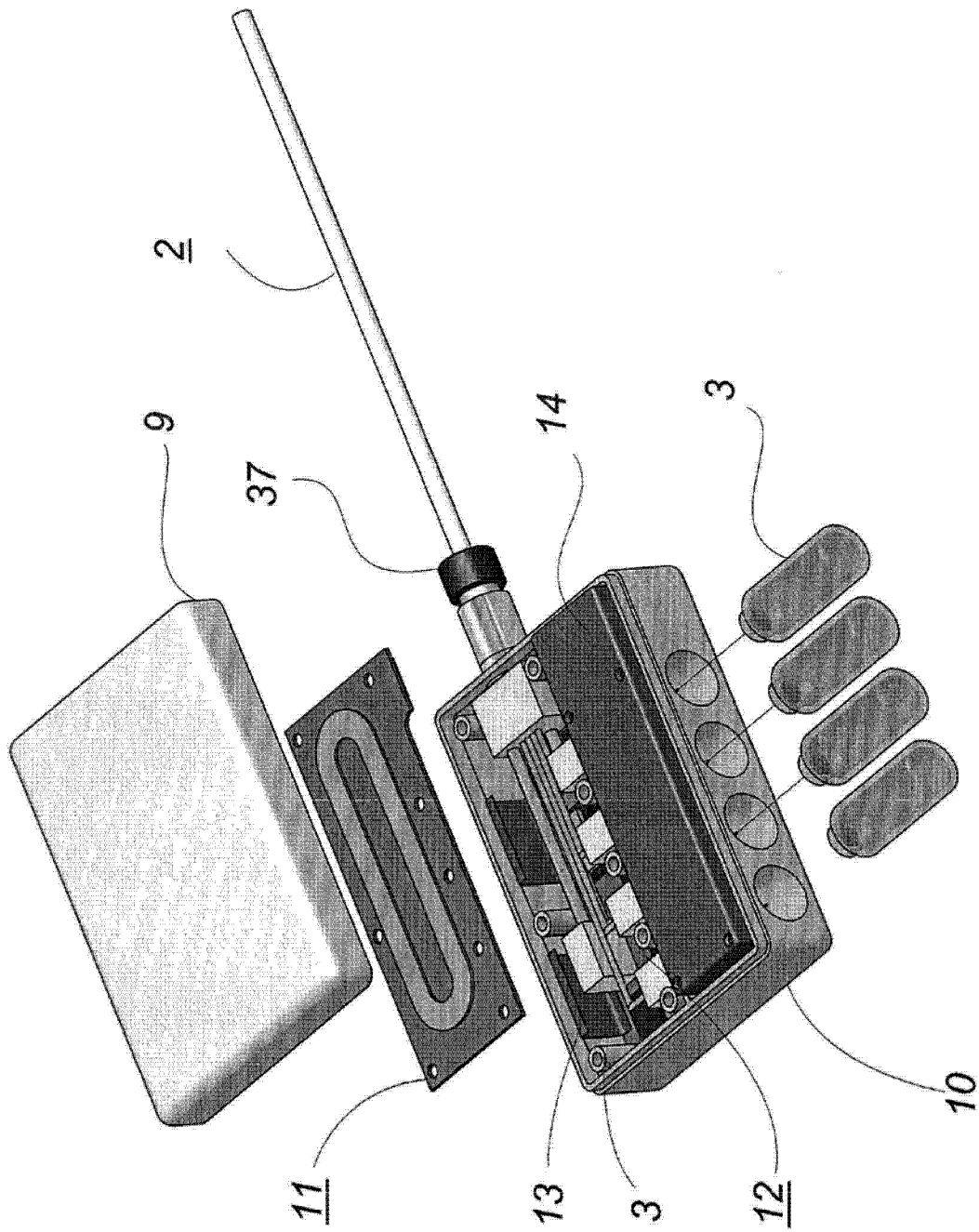


FIG. 5

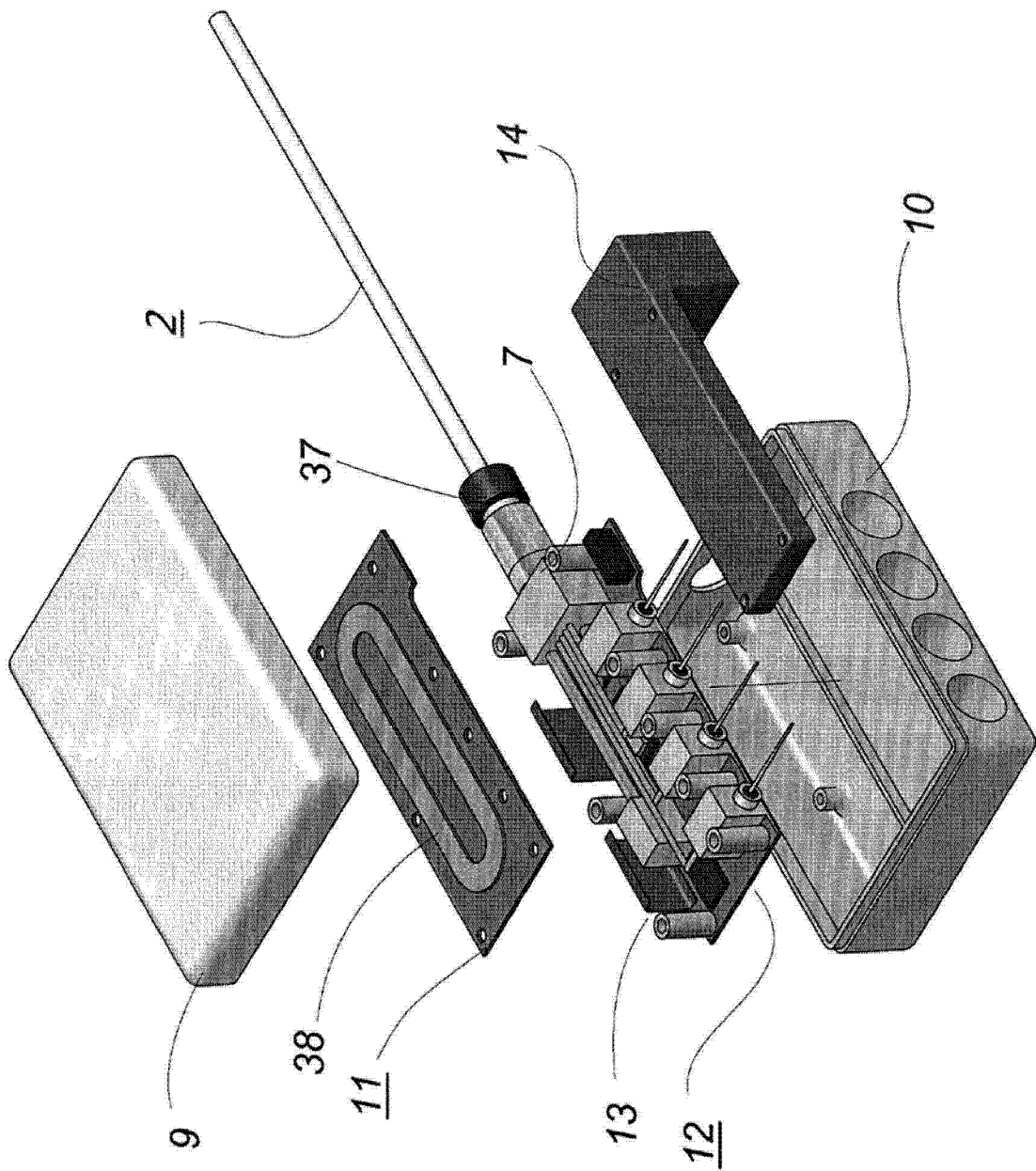
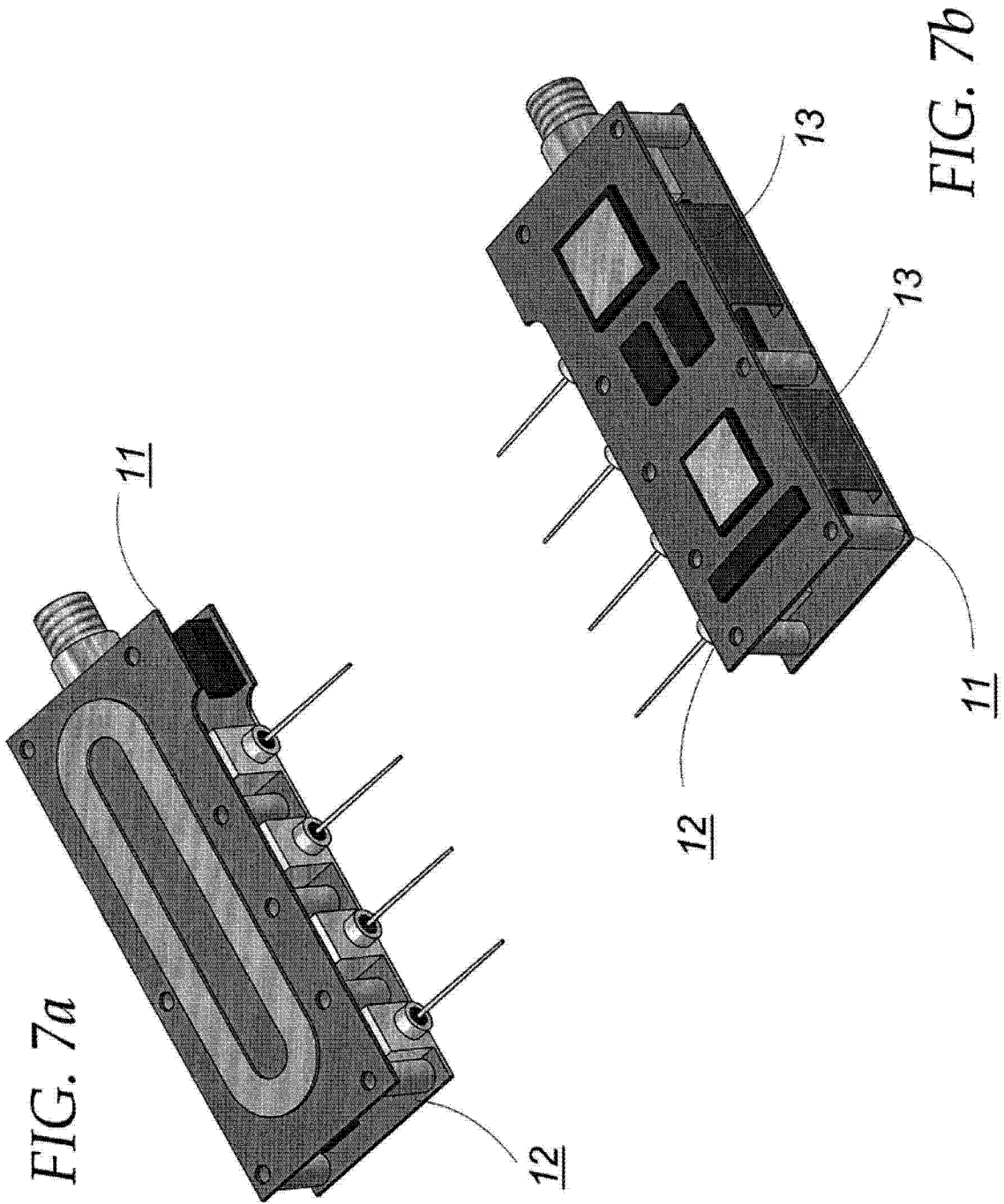
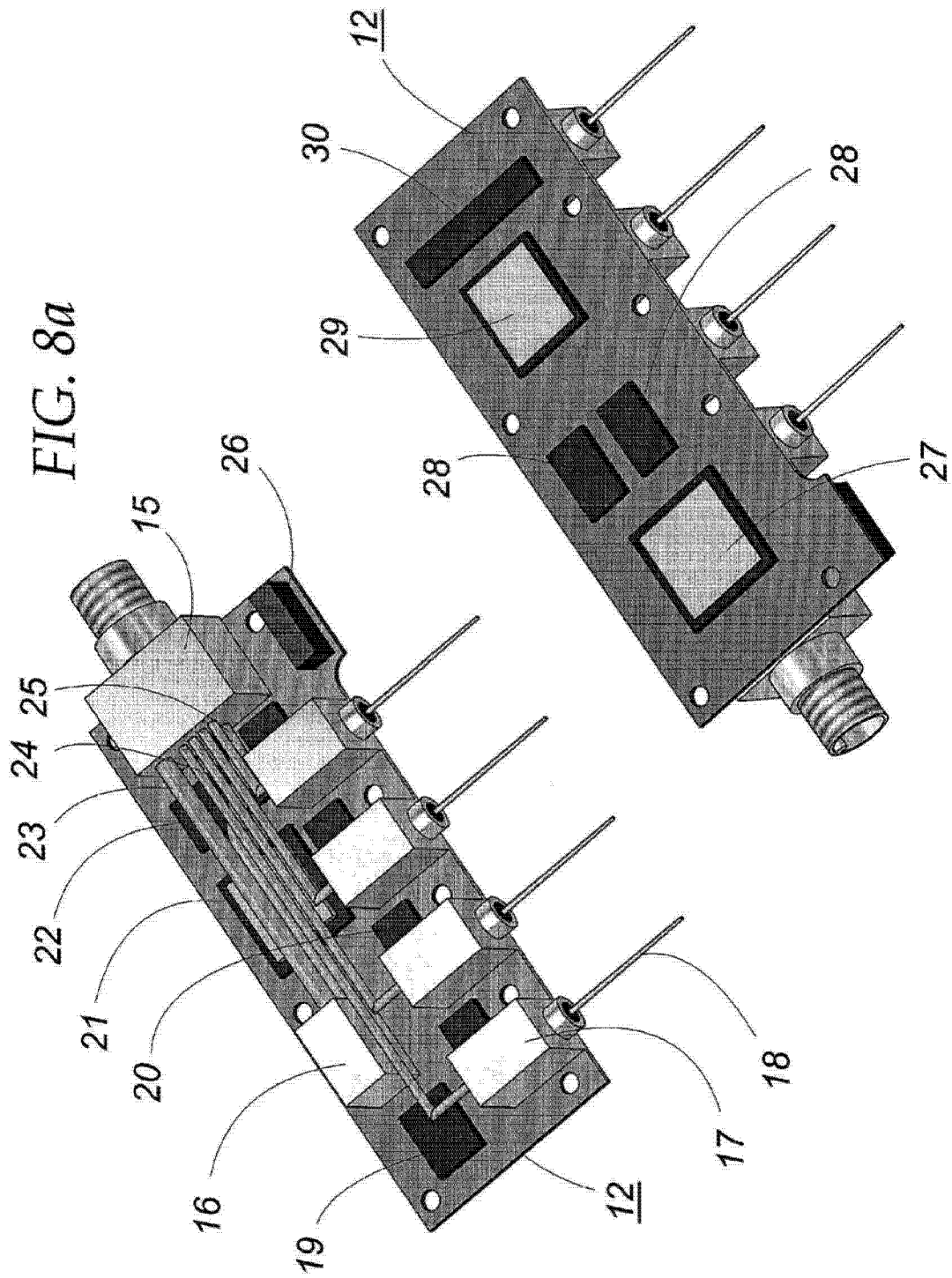
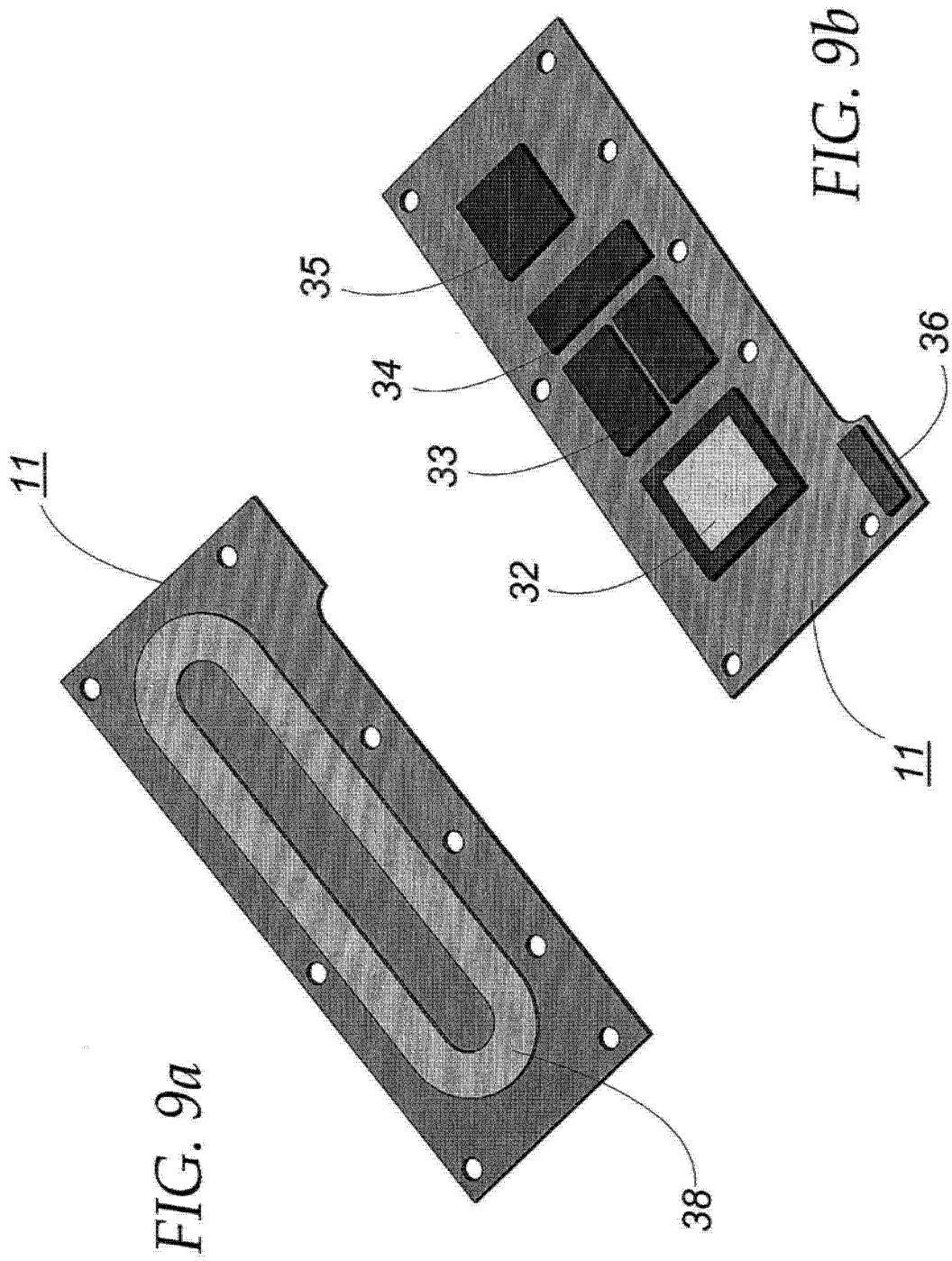


FIG. 6







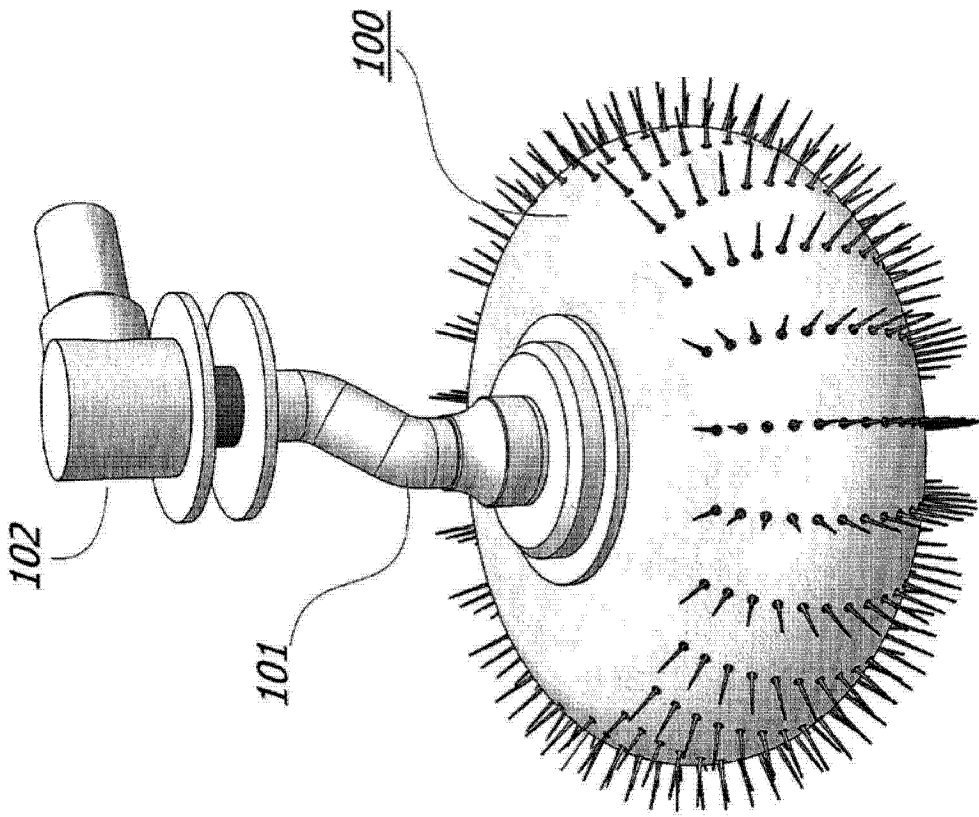


FIG. 10a

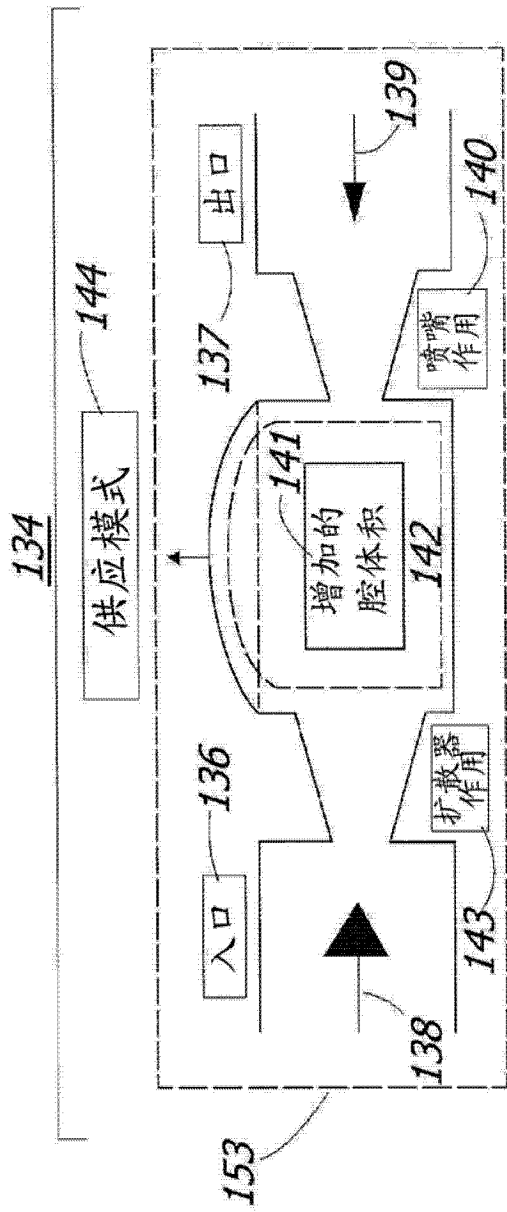


FIG. 10b

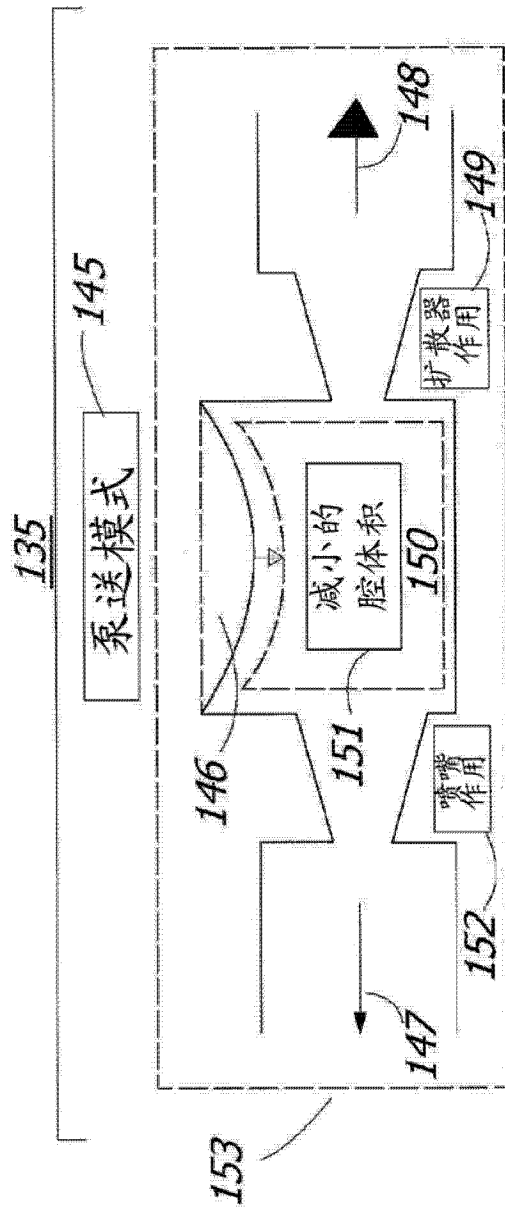
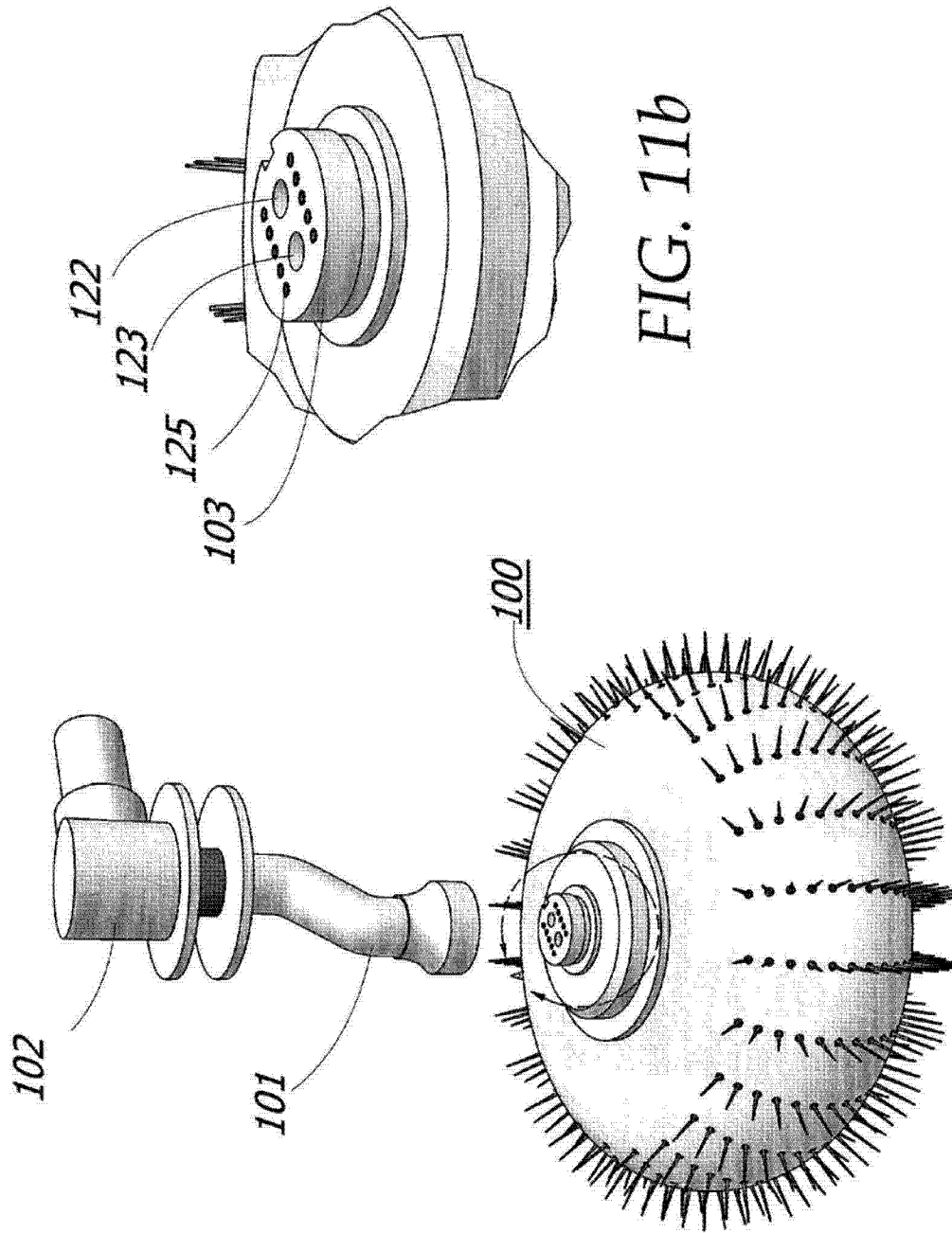


FIG. 10c



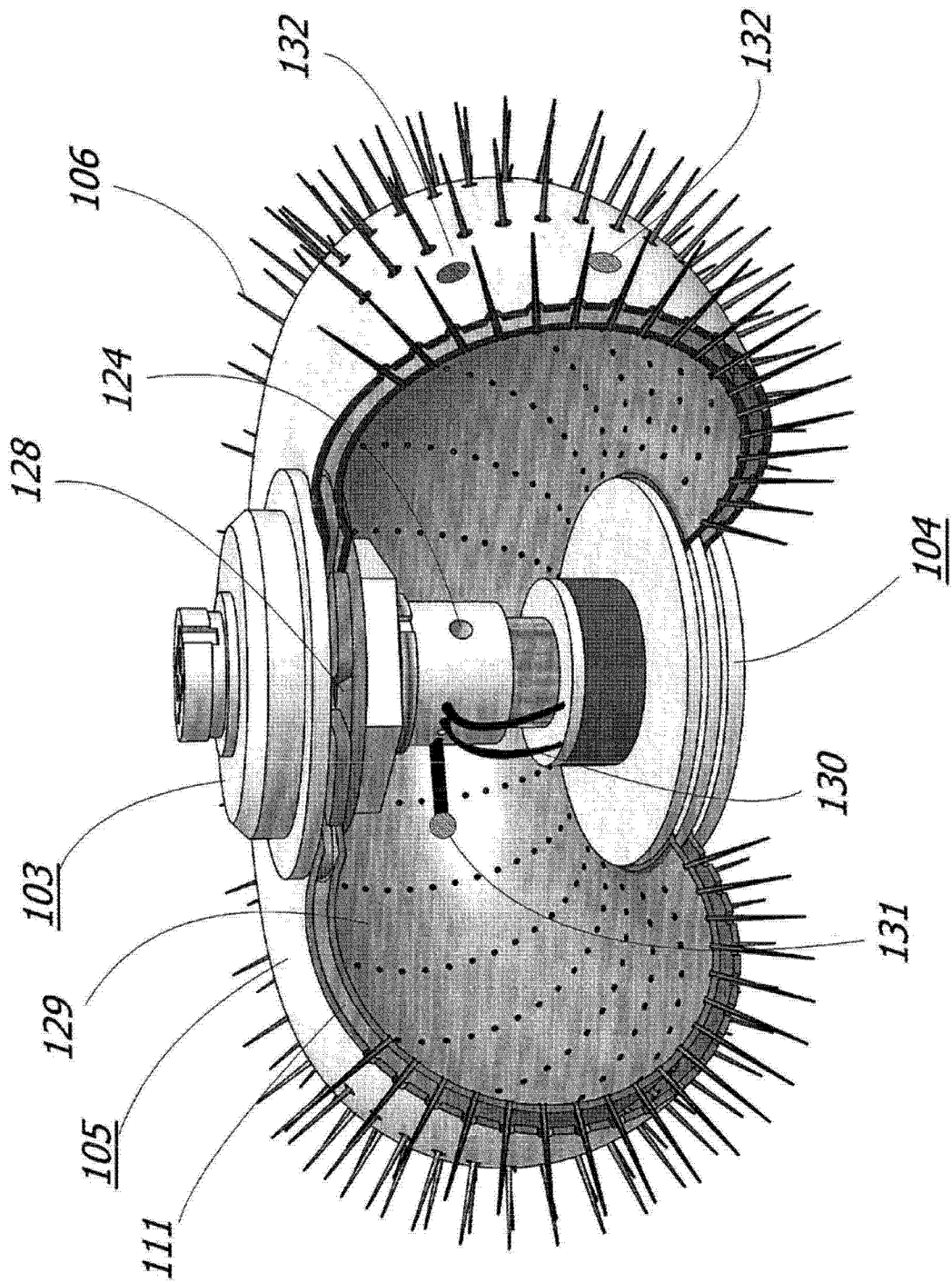


FIG. 12

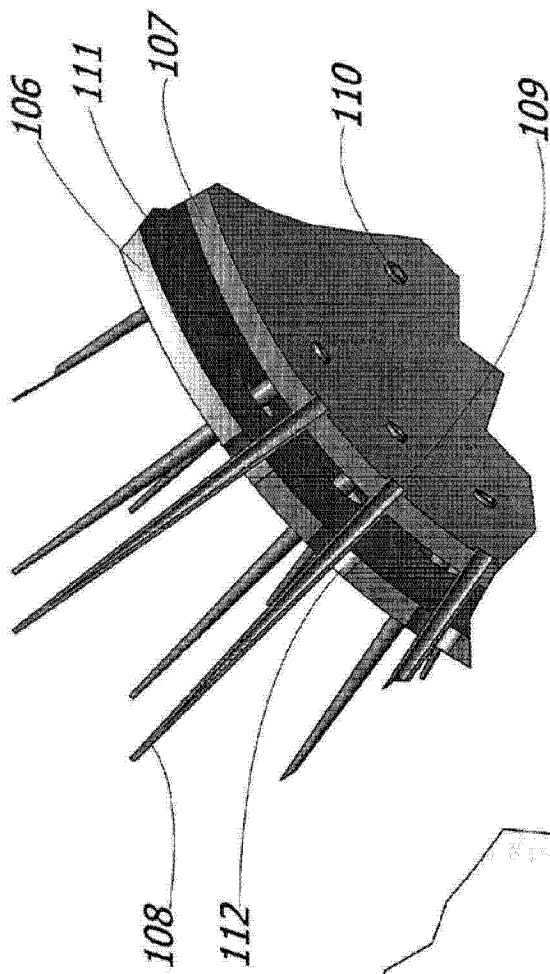


FIG. 13c

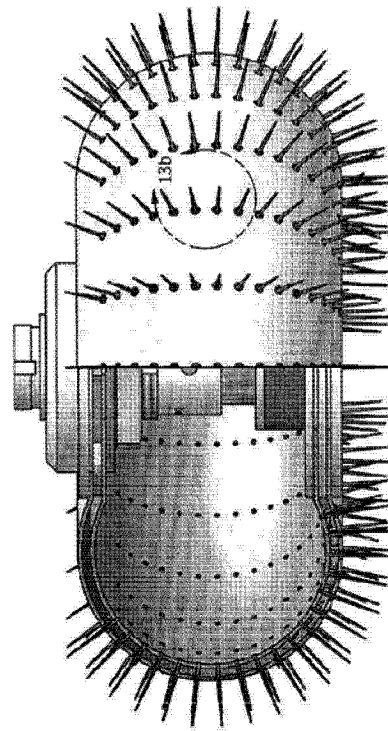


FIG. 13a

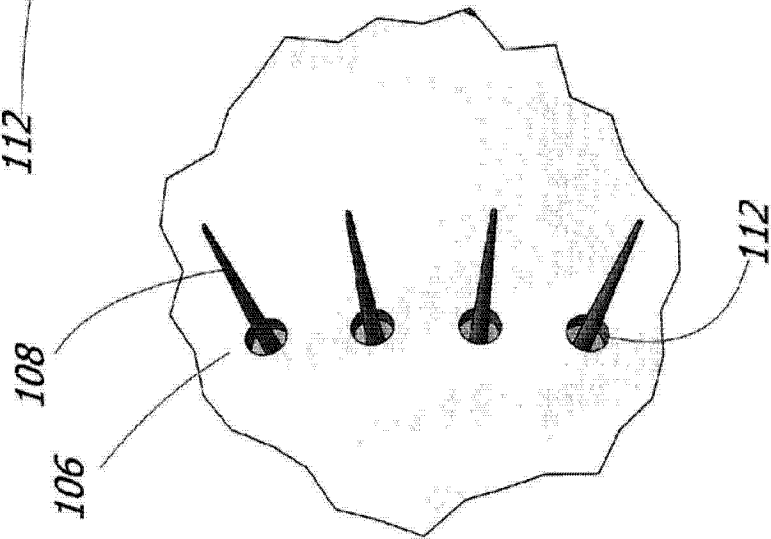


FIG. 13b

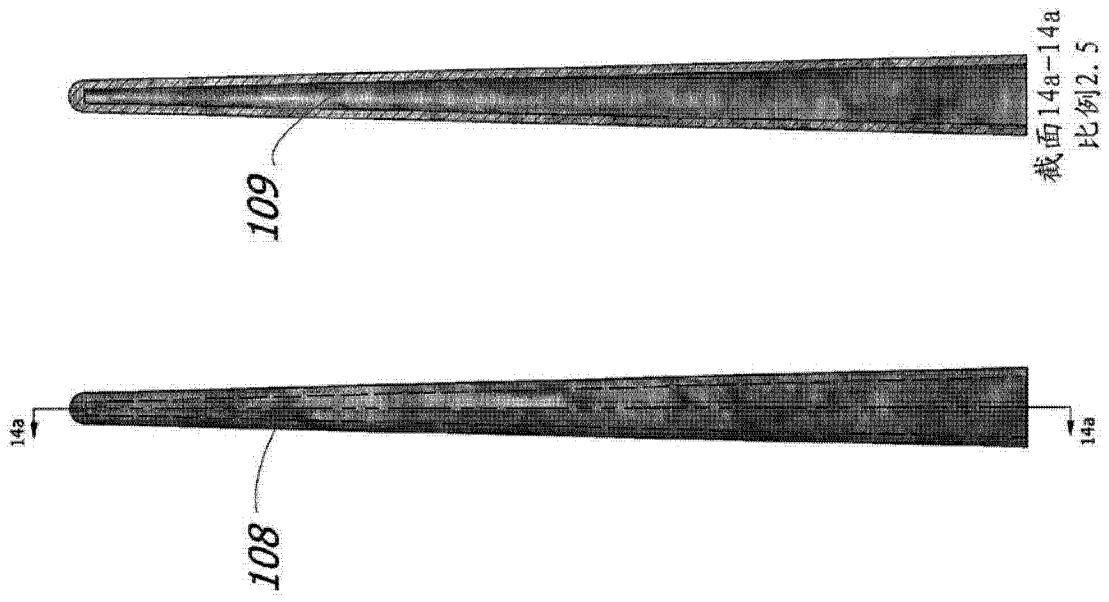


FIG. 14a

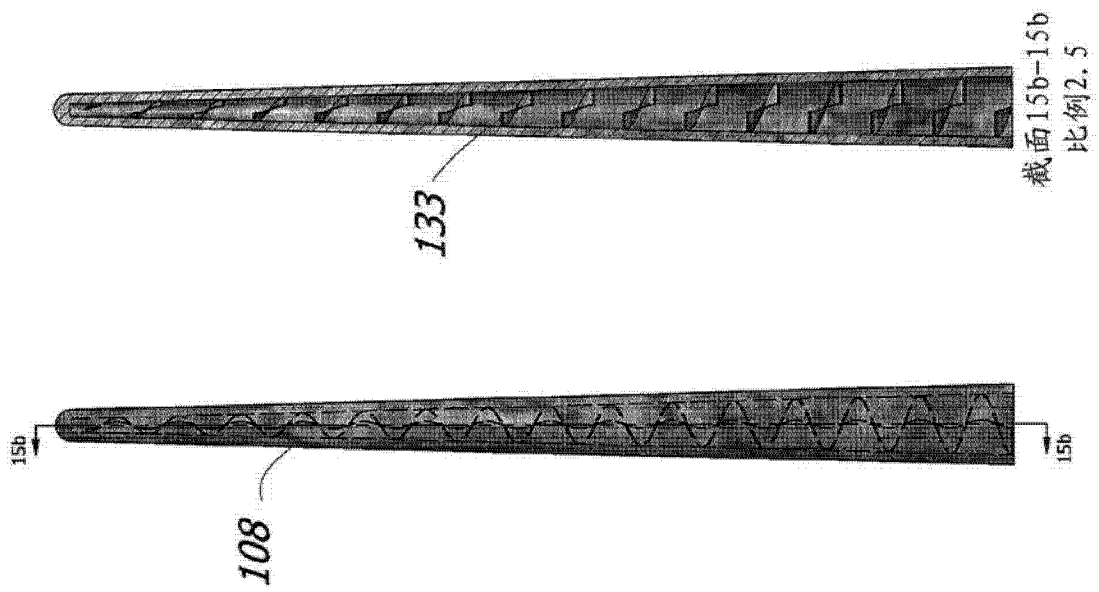


FIG. 14b

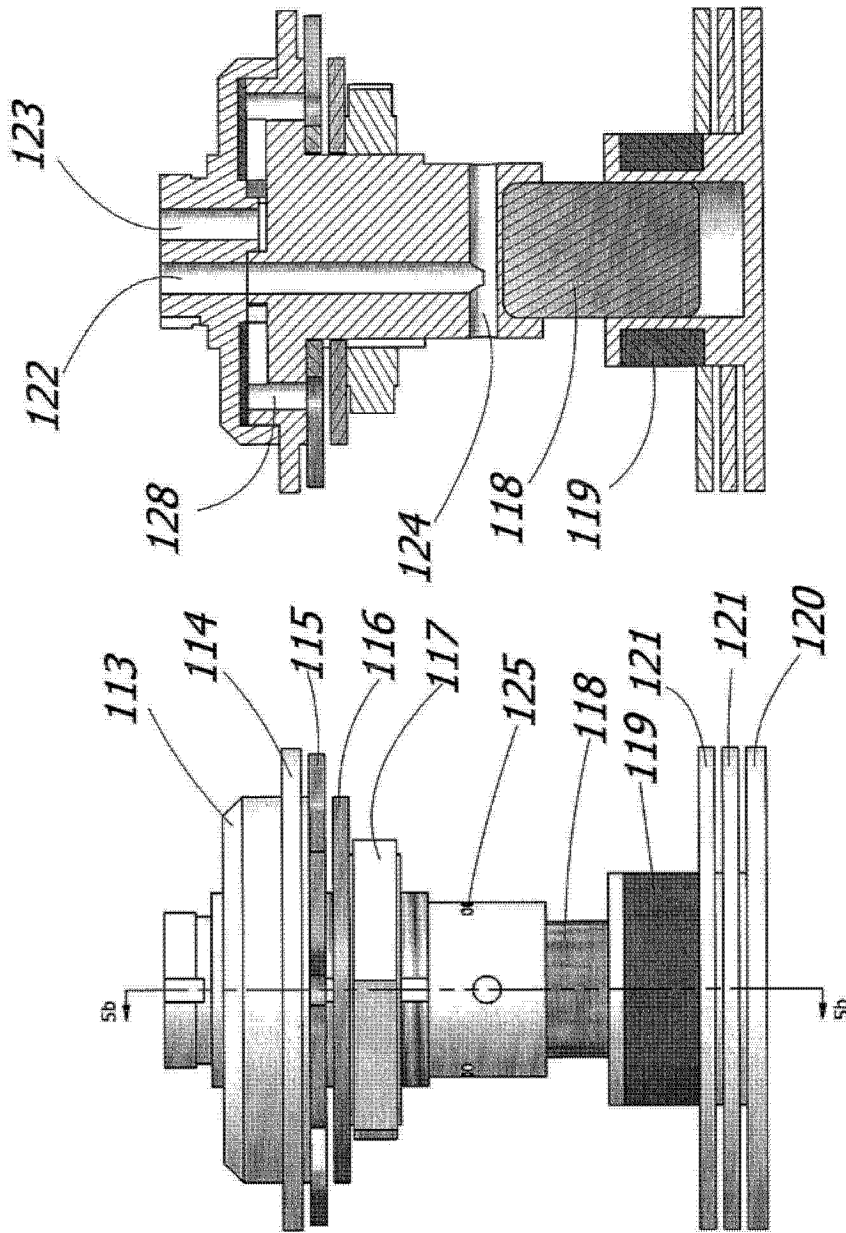


FIG. 15b

FIG. 15a

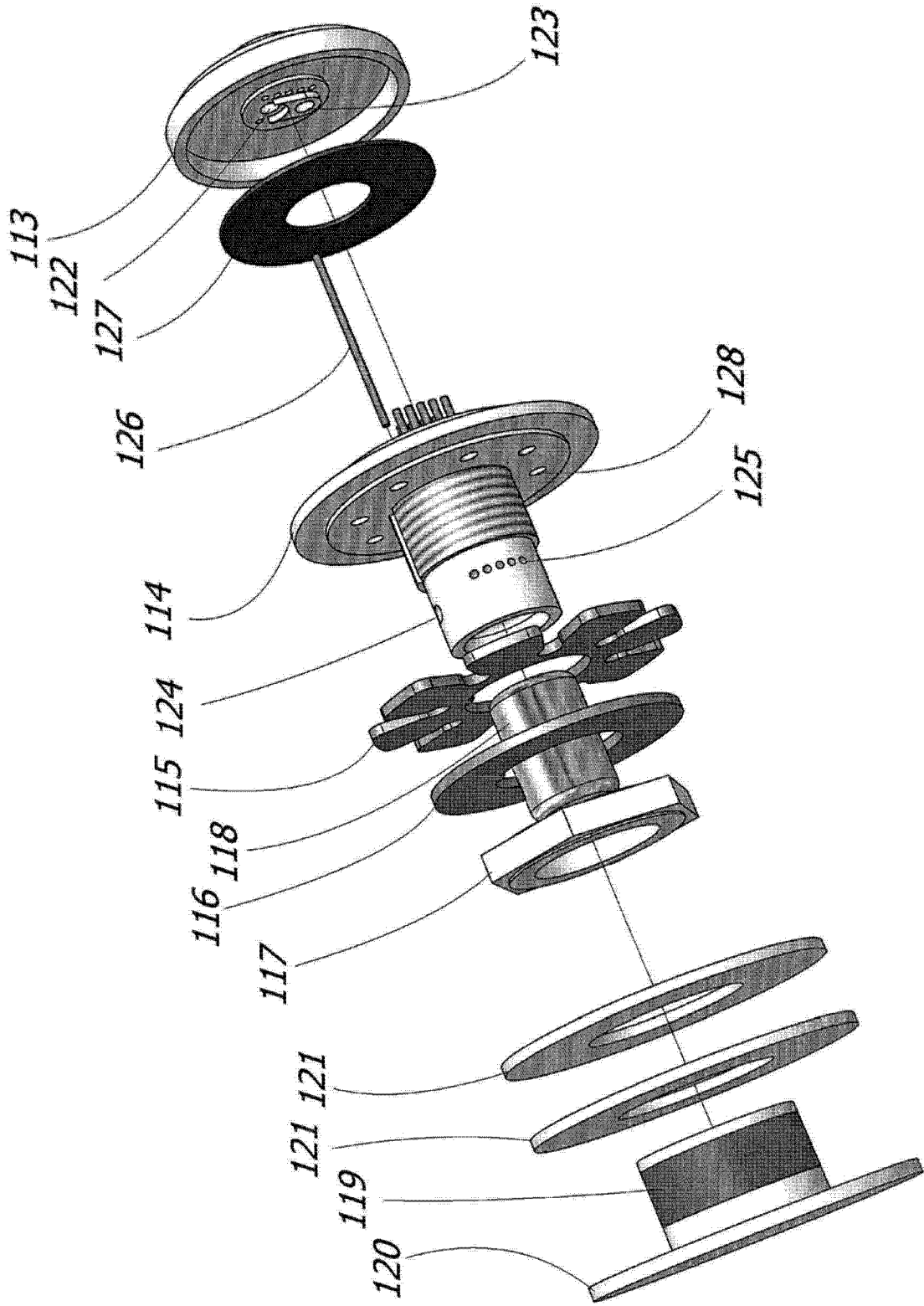


FIG. 16a

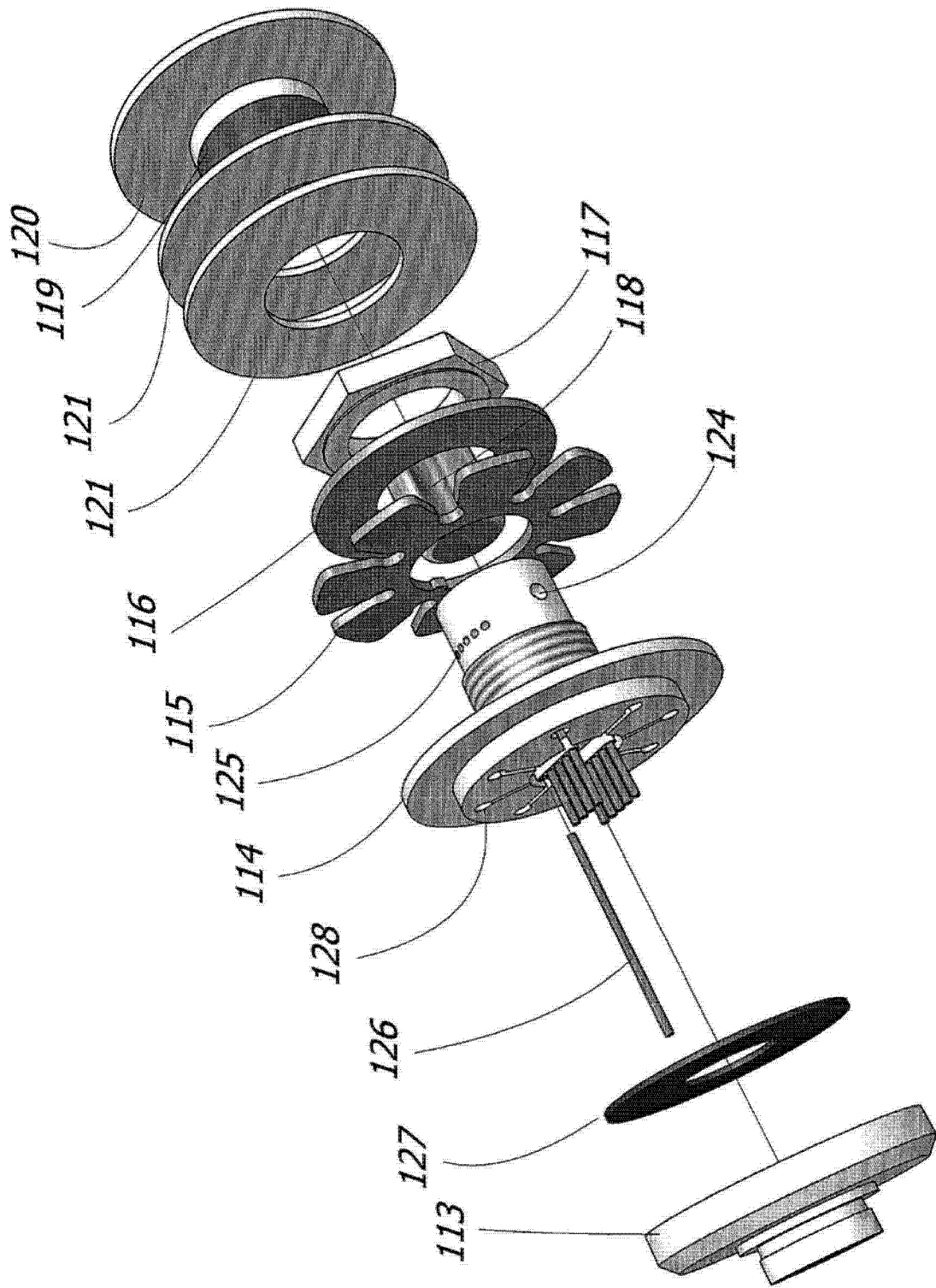


FIG. 16b

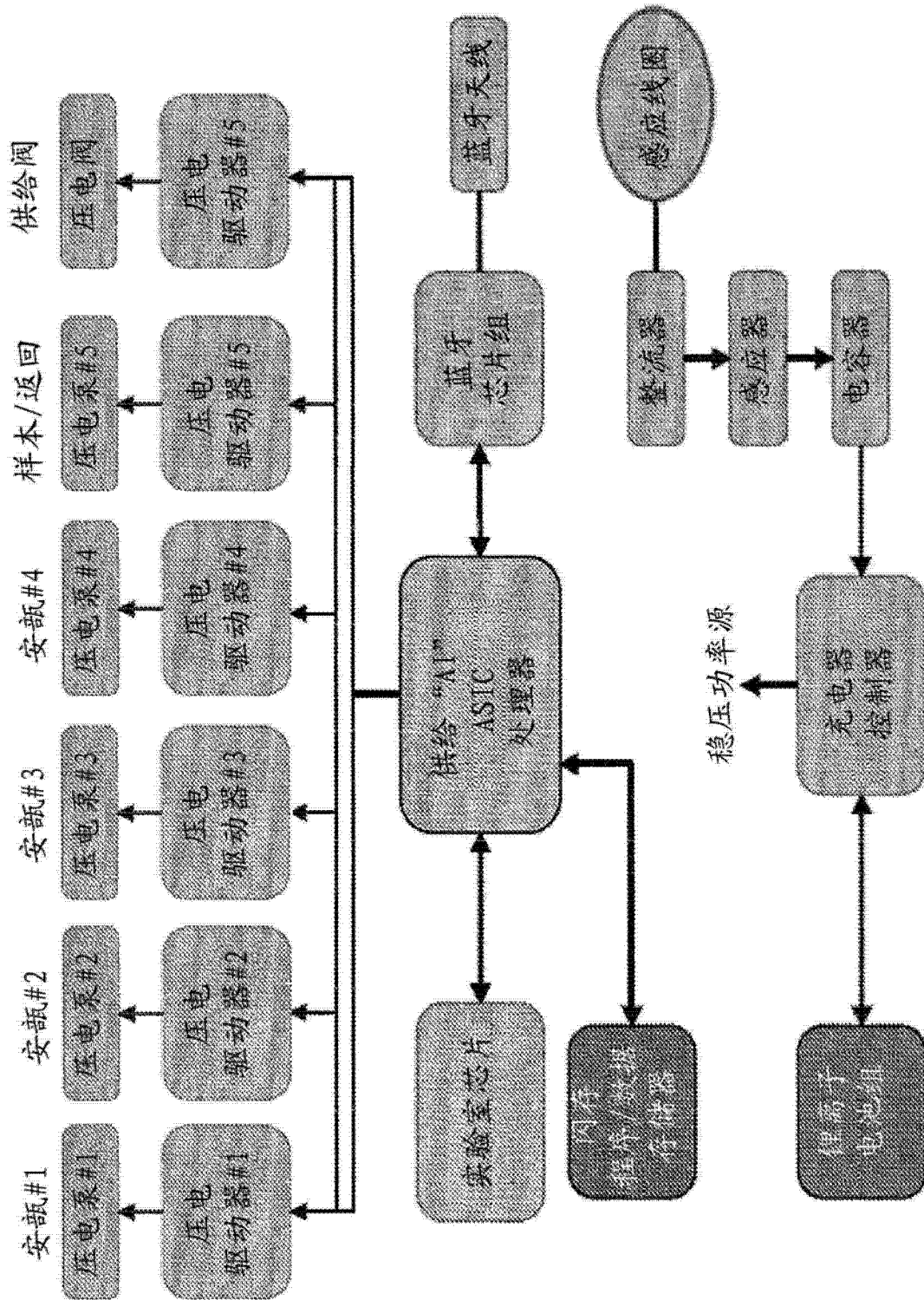


FIG. 17

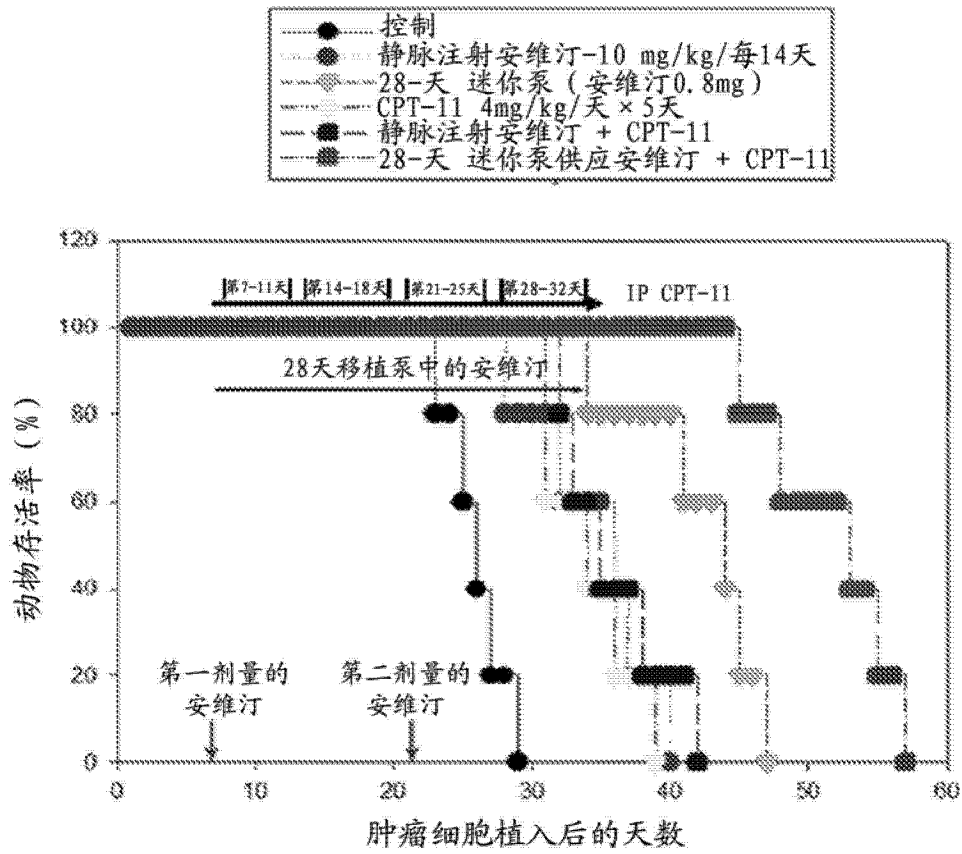


Fig. 18