

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7240334号

(P7240334)

(45)発行日 令和5年3月15日(2023.3.15)

(24)登録日 令和5年3月7日(2023.3.7)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 B 90/00 (2016.01)

A 6 1 B 90/00

A 6 1 K 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/00

A 6 1 K 9/50 (2006.01)

A 6 1 K 9/50

請求項の数 21 (全37頁)

(21)出願番号 特願2019-571233(P2019-571233)

(86)(22)出願日 平成30年5月3日(2018.5.3)

(65)公表番号 特表2020-525106(P2020-525106
A)

(43)公表日 令和2年8月27日(2020.8.27)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/030960

(87)国際公開番号 WO2019/005293

(87)国際公開日 平成31年1月3日(2019.1.3)

審査請求日 令和3年2月26日(2021.2.26)

(31)優先権主張番号 62/524,650

(32)優先日 平成29年6月26日(2017.6.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 519392030

バイオナット ラブス リミテッド
イスラエル国ヘルツリーヤ46725
14 アリエ シェンカー ストリート 1

(73)特許権者 519392041

シュビゲルマッハー、マイケル
アメリカ合衆国カリフォルニア州900
64・ロサンゼルス・ウェストウッド
ブルバード 2719

(74)代理人 110001379

弁理士法人大島特許事務所

(72)発明者 シュビゲルマッハー、マイケル
アメリカ合衆国カリフォルニア州900
64・ロサンゼルス・ウェストウッド
ブルバード 2719

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 粒子と移植可能デバイスを制御する方法およびシステム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

プラットフォームであって、

各々が約100nmから約1000μmまでの間のサイズを有し、埋め込みロジックおよび様々なMEMコンポーネントを含み、さらに、外部信号から電力を収集して対応する前記MEMコンポーネントに電力を供給するように構成された遠隔電力収集モジュールを含む1以上の粒子と、

前記粒子を送達および回収するように構成された送達および回収モジュールと、

所定周波数の超音波信号を送信可能な外部信号発生器と、

前記粒子を監視するように構成された画像化モジュールと、

他のモジュールから入力を受信し、他のモジュールに出力制御コマンドを提供するように構成された統合モジュールと、を含むモジュールを備え、

前記モジュールが、相互に対話／通信するように構成されており、かつ内部制御、外部制御、またはその両方が行われることにより、試験管内で、生体内で、かつ／または患者内で、前記粒子の能動的な所定の完全に制御された精密な送達を提供し、

前記遠隔電力収集モジュールは、前記所定周波数に等しい共振周波数を有する可撓性素子と、前記可撓性素子に接続された圧電素子とを備える、プラットフォーム。

【請求項2】

前記外部信号発生器が、前記粒子を動かすために前記粒子に力を加えるように構成された第1信号と、動作コマンドを前記粒子に送信するように構成され、電磁信号、超音波信

号、RF信号、光信号、およびHF信号のうちの1つ以上を含む第2信号との各々を発生するように構成された、請求項1に記載のプラットフォーム。

【請求項3】

前記粒子が、単一もしくは複数の貨物を運搬し前記単一もしくは複数の貨物の放出を制御するか、診断を実行するか、前記粒子の環境の局所的操作を実行するか、またはそれらの組み合わせを行うように構成されている、請求項1に記載のプラットフォーム。

【請求項4】

前記粒子は、
前記粒子が、粒子運動のための電力を獲得すること、
前記粒子が、前記外部信号に応じて貨物を放出または収集すること、
前記粒子が、センサ活動を実行すること、
前記外部信号が、前記粒子または周囲の粒子の物理的または化学的操作を提供すること、
前記外部信号が、前記粒子内または前記粒子上に拠点を置く応答素子をトリガー／動作させること、

一定の場所から粒子を回収すること、

前記粒子が、前記外部信号発生器にデータを送信する／前記外部信号発生器からデータを受信すること、または

それらの組み合わせ、から選択される様式で、前記外部信号発生器によって発生された外部信号に応答する／前記外部信号と通信する、請求項1に記載のプラットフォーム。

【請求項5】

前記外部信号発生器が、追加の動作コマンドを前記粒子に転送する、請求項4に記載のプラットフォーム。

【請求項6】

前記外部信号発生器が、前記粒子から通信メッセージを受信するように構成されている、請求項1に記載のプラットフォーム。

【請求項7】

前記画像化モジュールが、音響ベースの画像化システム、超音波ベースの画像化システム、X線ベースの画像化システム、電磁画像化システム、光学ベースの画像化システム、またはそれらの組み合わせ、から選択されたシステムを含む、請求項1に記載のプラットフォーム。

【請求項8】

前記粒子が、治療用貨物または治療を正確に送達するように、または特殊な場所で、かつ／もしくは特定の時間に前記粒子または粒子環境の他の局所的操作を実行するとともに、所定の場所から前記粒子を安全かつ再現可能に回収し収集するように構成されている、請求項1に記載のプラットフォーム。

【請求項9】

前記粒子が、外部刺激に応答して、様々な特殊かつ局所的動作を実行するように構成されている、請求項1に記載のプラットフォーム。

【請求項10】

前記外部刺激が、前記外部信号発生器から送信された信号もしくは遠隔制御コマンド、他の粒子によって通信された信号もしくはコマンド、および／または埋め込みセンサを介して前記粒子によって感知された局所的化学的もしくは物理的刺激、を含む、請求項9に記載のプラットフォーム。

【請求項11】

前記プラットフォームが、(i)組織の透過、(ii)複雑な3Dおよびストップアンドゴー運動を含む可動性、(iii)特定の貨物もしくはいくつかの薬物の組み合わせの積み降ろしを含む治療効果、(iv)粒子環境からのサンプルの収集、(v)アップリンクおよび／もしくはダウンリンク通信、(vi)知覚、(vii)電力の獲得、(viii)ロジック制御と計算、ならびに／または(ix)動作空間からの粒子の回収に対応するための特殊な区画を含む、請求項1に記載のプラットフォーム。

【請求項 1 2】

前記粒子が、前記統合モジュールを備えるMEMデバイスを含み、
前記デバイスが、
膜によって一時的に密閉された空洞を含む少なくとも1つの貨物コンテナと、
遠隔ユニットによって送信された信号を受信するように構成された少なくとも1つのセンサと、
前記膜を介した貨物の放出を制御するように、並びに／または前記デバイスの動きを作動および制御するように構成された少なくとも1つの応答素子と、
前記応答素子を制御するように構成された電子回路と、
少なくとも1つの運動素子と、を含む、請求項1に記載のプラットフォーム。

10

【請求項 1 3】

前記膜が、微小開口部を含む、請求項1 2に記載のプラットフォーム。

【請求項 1 4】

前記空洞が、立方体、円柱、ピラミッド、管、ボール、箱、非対称形状、部分対称形状または対称幾何学的形状の形態である、請求項1 2に記載のプラットフォーム。

【請求項 1 5】

前記形態が、立方体、チューブ、ボール、箱、円柱、ピラミッド、またはそれらの組み合わせから選択される基本形状または歪んだ形状である、請求項1 4に記載のプラットフォーム。

【請求項 1 6】

前記空洞の少なくとも1つの寸法が、マイクロメートル範囲またはナノメートル範囲にある、請求項1 2に記載のプラットフォーム。

20

【請求項 1 7】

前記運動素子が、 piezo素子、カンチレバー、形状記憶素子、膜、鞭毛、腕、関節、またはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらである、請求項1 2に記載のプラットフォーム。

【請求項 1 8】

前記応答素子が、第1の端部および第2の端部を含む、細長い素子を含む、請求項1 2に記載のプラットフォーム。

【請求項 1 9】

前記第1の端部が、固定され、前記第2の端部が、自由であり、または
前記第1の端部と前記第2の端部の両方が、固定されている、請求項1 8に記載のプラットフォーム。

30

【請求項 2 0】

前記運動素子が、剛性、または可撓性である、請求項1 2に記載のプラットフォーム。

【請求項 2 1】

請求項1に記載のプラットフォームと、
送信器、受信器またはそれらの組み合わせを含む遠隔ユニットであって、
前記プラットフォームと通信するように構成されている遠隔ユニットと、を含む、システム。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願の相互参照)

この出願は、2017年6月26日に提出された米国仮特許出願第62／524,650号の利益を主張し、その優先日がここに主張されている。

【0 0 0 2】

様々な医療用途では、生物学的組織内側のナノ～ミリメートルスケールの微小物体（例えば、粒子または埋め込み可能デバイス）を遠隔制御または電力供給することが望ましい場合がある。このような物体を使用して、能動的運動および司令された運動、局所的機械

50

的操作、制御された化学的ペイロードの放出、センサの起動、データ送信などを含む医療目的の特定のタスクを完了することができる。したがって、本方法は、電磁波または超音波を使用して外部回転電磁界内を動くように設計された埋め込み磁気コンポーネント（例えば、米国特許第 8, 768, 501 号に記載されている磁気駆動プロペラ（MAP）、これはその全体が参照により本明細書に組み込まれる）を有する粒子などの微小物体と遠隔通信し、かつ電磁波または超音波を使用してそのような物体に遠隔給電する。

【0003】

これらの微小物体には、一般的に少なくとも 3 つの主要な微小電気機械（MEM）コンポーネント、すなわち、（1）物体の動作の埋め込みロジックを含む集積回路（IC）、（2）IC に給電する（微小バッテリーなど）内部電源または（遠隔電力転送を介した）外部電源、（3）IC の入力および出力に接続された制御ノード（例えば、機械式マイクロピニオン、分子センサ、または遠隔通信送信器／受信器）が含まれている。

【0004】

微小化された医療デバイスに給電するためのいくつかの方法（例えば、内部バッテリー、RF ベースのワイヤレス電力転送、体内で利用可能な生物学的燃料材料の獲得）が知られている。例えば、Basar 他、International Journal of Antennas and Propagation, Volume 2012 (2012)、および RF power harvesting: a review on designing methodologies and applications、Tran 他、Micro and Nano Systems Letters (2017) 5:14 を参照されたい。しかしながら、これらの方法は、以下のような様々な制限に悩まされる。

- ・内部バッテリーは、特にサブmmスケールでの貯蔵容量が大幅に制限されている。
- ・臨床的安全性の要件により、バッテリー設計における材料の選択が大幅に制限される。
- ・燃料として体内で生物学的に利用可能な材料を獲得する効率が大幅に制限されている。

【0005】

また、RF アンテナのサイズと波長の大まかなスケールの類似性を考えると、サブmmスケールで RF 受信機アンテナを構築するには、人間の組織への RF 放射の透過が制限される GHz ~ THz 波長範囲を使用する必要がある。これにより、サブmmサイズスケールでのワイヤレス RF 電力転送が大幅に制限される。同様に、人体中の粒子および移植可能デバイスへの RF 通信は、ダウンリンク（粒子／移植可能デバイスへの通信）とアップリンク（粒子／移植可能デバイスからの伝送）の両方で、サブmmスケールで実装するのが困難である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

一態様において、本明細書で提供されるのは、微小電気機械（MEM）デバイスであり、MEM デバイスは、

- ・アクチュエータ
- ・応答素子
- ・センサ、および
- ・電子回路を含み、
 - アクチュエータは、応答素子を制御して動作させ、
 - 電子回路は、アクチュエータを制御し、かつ
 - センサは、遠隔ユニットによって送信された信号を受信する。

【0007】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、次のモジュール、すなわち、

- ・埋め込みロジックと様々な MEM コンポーネントを含む 1 以上のナノ粒子またはマイクロ粒子、
- ・粒子を送達および／または回収するように構成された送達および／または回収モジュール

ール、

- ・外部信号発生器、
- ・粒子を監視するように構成された画像化モジュール、および
- ・他のモジュールから入力を受け取り、他のモジュールに出力制御コマンドを提供するように構成された統合モジュールを含むプラットフォームであって、
 - モジュールは、相互に対話／通信するように構成されており、
 - モジュールは、内部制御、外部制御、またはその両方が行われ、
 かつプラットフォームは、試験管内で、生体内で、および／または患者内で、粒子の能動的な所定の完全に制御された、精密な送達を提供する。

【0008】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子またはマイクロ粒子は、本明細書に記載されるMEMデバイスである。

【0009】

別の態様において、本明細書で提供されるシステムは、本明細書に記載されたプラットフォームと、送信器、受信器、またはそれらの組み合わせを含む遠隔ユニットとを含み、遠隔ユニットはプラットフォームと通信するように構成されている。

【0010】

- 別の態様において、MEMデバイスと通信する方法が本明細書で提供され、本方法は、
- 少なくとも1つの応答素子と、
 - 少なくとも1つのセンサと、
 - 電子回路と、を備えたMEMデバイスを提供することであって、
 - 電子回路が、応答素子を制御するように構成され、
 - センサが、遠隔ユニットによって送信された信号を受信するように構成される、
 提供することと、

- ・デバイスへの／デバイスからの信号であって、

- 磁気信号、電気信号、またはそれらの組み合わせ、
- 音響または超音波信号、
- 電磁放射線信号、または
- 光信号のうちの1以上を含む信号を送信および／または受信することと、を含む。

【0011】

- 別の態様において、被検者を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、
- 少なくとも1つの応答素子と、
 - 少なくとも1つのセンサと、
 - 電子回路と、を備えたMEMデバイスを提供することであって、
 - 電子回路が、応答素子を制御するように構成され、
 - センサが、遠隔ユニットによって送信された信号を受信するように構成されている、
 提供することと、

- ・デバイスを被検者に挿入することと、

- ・デバイスへの／デバイスからの信号であって、

- 磁気信号、電気信号、またはそれらの組み合わせ、
- 音響または超音波信号、
- 電磁放射線信号、または
- 光信号のうちの1以上を含み、

被検者の治療動作に使用される信号を送信および／または受信することと、を含む。

【図面の簡単な説明】

【0012】

本発明と見なされる主題は、本明細書の結論部分で特に指摘され、明確に請求されている。しかしながら、本発明は、その目的、特徴、および利点と一緒に、構成および動作方法の両方に関して、添付の図面とともに読むときに、以下の詳細な説明を参照することにより最もよく理解され得る。

【0013】

【図1】人体中の粒子を模式的に示す。粒子は、ソレノイドに接続された埋め込み集積回路（IC）を含む。ソレノイドを通る磁束の変化よりICに電力が供給される。

【図2A】以下の断面を示す。粒子／移植可能デバイス200であって、粒子が、空洞204と、圧電素子208に接続された埋め込みIC202を含む、粒子／移植可能デバイス200。圧電素子は、可撓性カンチレバー206の基部にある。超音波信号が存在しない場合、可撓性カンチレバー206は、空洞204内側の静止位置に配置される。

【図2B】図2（A）のような粒子／移植可能デバイス200であって、空洞204内側の可撓性カンチレバー206が、共振周波数で外部超音波（US）信号に応じて振動する、図2（A）のような粒子／移植可能デバイス200。埋め込みIC202は、振動するカンチレバー206によって発生された応力のために、圧電素子208によって電力が供給される。

10

【図3A】以下の断面を示す。粒子／移植可能デバイス300であって、粒子が、圧電素子308に接続された埋め込みIC302を含み、圧電素子が、可撓性膜306の端部にある、粒子／移植可能デバイス300。

【図3B】図3（A）のような粒子／移植可能デバイス300であって、可撓性膜306が、共振周波数で外部超音波（US）信号に応じて振動する、図3（A）のような粒子／移植可能デバイス300。埋め込みIC302は、振動する膜306によって発生された応力に起因して圧電素子308により給電される。

【図4A】以下の断面を示す。上：空洞にカプセル化されたペイロード410を運ぶ粒子／移植型デバイス／担体400。粒子は埋め込みIC402を含む。アクチュエータに接続された膜406が空洞を密閉する。アクチュエータは、粒子／担体400に埋め込まれたIC402によって制御される。下：アクチュエータは、IC402からの信号に応じてシールを開く。シールが開き、ペイロードが空洞の外側に拡散できる。

20

【図4B】上：空洞にカプセル化されたペイロード410を運ぶ粒子／移植可能なデバイス／担体400。粒子は埋め込みIC402を含む。第1の膜406は、空洞を環境から個別化し、小さな開口部が拡散を制限する。（ペイロードの下の）空洞を裏打ちする第2の膜に接続されたアクチュエータ412は、埋め込みIC402によって制御される。アクチュエータは、粒子／担体に埋め込まれたIC402によって制御される。下：アクチュエータ412は、IC402からの信号に応じて、空洞を裏打ちする第2の膜を押し上げて、ペイロード410を空洞から押し出す。

30

【図4C】上：空洞にカプセル化されたペイロード410を運ぶ粒子／移植可能デバイス／担体400。粒子は埋め込みIC402を含む。膜406は、空洞を環境から個別化し、小さな開口部が拡散を制限する。空洞内側のアクチュエータ414は、埋め込みIC402によって制御される。下：アクチュエータ414は、ICからの信号に応じて前後に振動し、空洞内の圧力を増加させる。ペイロードは空洞から外に押し出される。

【図4D】粒子／移植可能デバイス／担体400は、埋め込みIC402を含む。外部の可撓性鞭毛に接続されたアクチュエータ416が振動して、粒子を推進させる。

【図4E】IC402を含むクローリング粒子／デバイス400の概略図および動作。

【図5A】人体中の粒子／移植可能デバイスの制御を概略的に示す。

40

【図5B】体中の粒子AとBの間の通信を模式的に示している。1以上のダウンリンク通信デバイスと複数のアップリンク受信器／センサが集中制御ステーションに接続され、体外に置かれる。

【図5C】体中の粒子AとBの間の通信を模式的に示している。1以上のダウンリンク通信デバイスと複数のアップリンク受信器／センサが集中制御ステーションに接続され、体外に置かれる。

【図6】帯域通過フィルタを使用して外部ソースからのAC入力信号を2つのコンポーネント（データ通信コンポーネントと電力コンポーネント）に分割するRLC回路の例を模式的に示す。

【図7】埋め込まれた磁気ペレット702とは個別に製造された、らせんコイルコンポー

50

ネット 700 を概略的に示す。ペレットがコイルに挿入される。代りに、らせん状コイルまたは複数のらせん状コイルは、磁気ペレット 702 を埋め込む粒子の構造部分（例えば、エッチング、円柱、円錐、棒の表面での切断）であり得る。

【図 8】複数のモジュール（モジュール 802 および 804 が例示されている）を有するらせん状コイル 800 を概略的に示す。モジュールは、コイルまたはらせん状トポロジーを含む単一の固体粒子に次々に挿入できる。

【図 9】複数のモジュール（モジュール 902 と 904 が例示されている）を備えたらせん状コイル 900 を模式的に示し、この図は、コイルの長さを長くして可動性を向上させるために追加できるコイルコンポーネントを概略的に示す。モジュールの 1 つには、ヘリカルコイル軸に対して直交（A）または平行（B）の電力獲得コイルを有する。

【図 10】磁気コアの周りにマイクロコイルが巻き付けられた遠隔電力獲得モジュールを模式的に示す。

【図 11】粒子／移植可能デバイス内の空洞またはリザーバに含まれるペイロードを概略的に示す。ペイロードは、空洞内側のドライバの組み合わせを使用して、空洞の外側のペイロードを押し、空洞を開閉するバルブを通して放出される。

【図 12】デバイスに埋め込まれたマイクロホール効果センサによってピックアップされる変調された（信号発生器によって送信された）磁気信号を使用して、粒子／移植可能デバイスとの通信が行われる実施形態を概略的に示す。

【0014】

説明を簡単かつ明確にするために、図に示された素子は必ずしも縮尺通りに描かれていないことが理解されよう。例えば、いくつかの素子の寸法は、明確にするために他の素子に比べて誇張されている場合がある。さらに、適切であると考えられる場合、対応するまたは類似の素子を示すために参照番号を図の間で繰り返すことがある。

【発明を実施するための形態】

【0015】

次の詳細な説明では、本発明の完全な理解を提供するために、多くの特定の詳細が述べられている。しかしながら、これらの特定の詳細なしで本発明を実施できることが当業者には理解されるであろう。他の例では、本発明を不明瞭にしないために、周知の方法、手順、およびコンポーネントは詳細には記載されていない。

【0016】

一態様においては、本明細書で提供されるのは、微小電気機械（MEM）デバイスであり、MEM デバイスは、

- ・アクチュエータ、
- ・応答素子、
- ・センサ、および
- ・電子回路を含み、
 - アクチュエータは、応答素子を制御して動作させ、
 - 電子回路は、アクチュエータを制御し、かつ
 - センサは、遠隔ユニットによって送信された信号を受信する。

【0017】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、次のモジュール、すなわち、

- ・埋め込みロジックと様々な MEM コンポーネントを含む 1 以上のナノ粒子またはマイクロ粒子、

・粒子を送達および／または回収するように構成された送達および／または回収モジュール、

・外部信号発生器、

- ・粒子を監視するように構成された画像化モジュール、および
- ・他のモジュールから入力を受け取り、他のモジュールに出力制御コマンドを提供するように構成された統合モジュールを含むプラットフォームであって、

- モジュールが、相互に対話／通信するように構成されており、かつ

10

20

30

40

50

○モジュールは、内部制御、外部制御、またはその両方が行われ、
そして、プラットフォームが、試験管内で、生体内で、および／または患者内で、粒子の能動的な所定の完全に制御された、精密な送達を提供する。

【0018】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子またはマイクロ粒子は、本明細書に記載されるMEMデバイスである。

【0019】

別の態様において、本明細書で提供されるシステムは、本明細書に記載されたプラットフォームと、送信器、受信器、またはそれらの組み合わせを含む遠隔ユニットとを含み、遠隔ユニットはプラットフォームと通信するように構成されている。

【0020】

別の態様において、MEMデバイスと通信する方法が本明細書で提供され、本方法は、
○少なくとも1つの応答素子と、
○少なくとも1つのセンサと、
○電子回路と、を備えたMEMデバイスを提供することであって、
■電子回路が、応答素子を制御するように構成され、
■センサが、遠隔ユニットによって送信された信号を受信するように構成されている、提供することと、

・デバイスへの／デバイスからの信号であって、

○磁気信号、電気信号、またはそれらの組み合わせ、

○音響または超音波信号、

○電磁放射線信号、または

○光信号のうちの1以上を含む信号を送信および／または受信することと、を含む。

【0021】

別の態様において、被検者を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、
○少なくとも1つの応答素子と、
○少なくとも1つのセンサと、
○電子回路と、を備えたMEMデバイスを提供することであって、
■電子回路が、応答素子を制御するように構成され、
■センサが、遠隔ユニットによって送信された信号を受信するように構成されている、提供することと、

・デバイスを被検者に挿入することと、

・デバイスへの／デバイスからの信号であって、

○磁気信号、電気信号、またはそれらの組み合わせ、

○音響または超音波信号、

○電磁放射線信号、または

○光信号のうちの1以上を含み、

被検者の治療動作に使用される信号を送信および／または受信することと、を含む。

【0022】

本明細書に記載のプラットフォームは、貨物、診断、またはそれらの組み合わせ、および／または粒子環境、すなわち、試験管内、生体内、生体外、患者内の局所的操作を運搬および制御するためのナノ粒子およびマイクロ粒子の能動的な所定の精密な送達に使用できる。これらのプラットフォームは、内部および外部の診断、ならびに制御および通信機能を有する相互作用モジュールを含む。本モジュールは、

・外部信号発生器によって種々の方式で発生された、外部刺激に応答するナノ粒子、マイクロ粒子、または複数の粒子であって、例えば、内部MEMコンポーネントと集積回路を動作させるための電力を獲得し、その環境を通して能動的に動き、知覚活動のために、アクチュエータまたはその環境の局所的機械的操作のための貨物を運搬し放出し、通信し、その環境から貨物を収集し、粒子またはその環境の化学的、物理的または熱的操作のために、その動作環境から粒子を回収する、ナノ粒子、マイクロ粒子、または複数の粒子、

・例示的であるが、電磁式、超音波式、圧電式、RF、HF、光学式または代替信号発生器に限定されない外部信号発生器。

・音響、無線、電磁、光学ベースのデバイスに例示されるがこれらに限定されない、粒子を監視する画像化モジュール。

・粒子を送達および／または収集するための送達および／または回収モジュール。

・試験管内、生体外、生体内、または患者内の特定の場所への粒子の能動的な所定の送達を確保し、かつそれらの動作を正確に制御するための、それぞれのハードウェアおよびソフトウェアで構成される統合モジュールを含む。

【0023】

本明細書に記載の粒子、デバイス、システムおよびプラットフォームの三次元コンポーネントは、FIB（集束イオンビーム）を含む当技術分野で知られている様々な技術を使用して製造することができる。本明細書に記載の粒子、デバイス、システム、およびプラットフォームの平面コンポーネントは、当技術分野で知られているMEMIC製造技術を使用して製造することができる。

【0024】

三次元（3-D）コンポーネントの製造方法の例には、FIB（集束イオンビーム）、金属またはポリマーまたは他の材料の3-D印刷、レーザーまたは化学的エッチング、ロストワックスキャストリング、成形、フォトリソグラフィ、レーザーまたは機械加工、およびその他のMEM製造方法が含まれる。とりわけ、らせん状のねじれたコンポーネントの場合、他の方法には、レーザーエッチングまたは機械加工（例えば、小径ニチノールチューブのレーザー機械加工）、マイクロミリング、ワイヤーまたは他の可撓性素子の物理的ねじれ、機械的マイクロ機械加工、または歪んだナノ膜から作られた自動巻きマイクロスプリングの使用が含まれる（Huant他、Nanoscale（2014）6（16）：9428～35を参照）。平面コンポーネントは、当技術分野で知られているMEMIC製造技術を使用して製造することができる。

【0025】

個別のコンポーネントを分離して製造し、後で結合することができる。例えば、図7に図解されるように、らせんコイルコンポーネント700は、埋め込まれた磁気「ペレット」702とは個別に製造され、ペレット702はコイル700に挿入される。この方法を使用すると、図8に図解されるように、複数のモジュールをコイルに順番に挿入できる。図9Aおよび9Bに図解されるように、新しいコイルコンポーネントを追加して、コイルの長さを長くし、可動性を向上させることができる。

【0026】

外部信号発生器モジュールは、粒子の運動の制御、粒子への遠隔エネルギー転送を含む粒子の正確な遠隔制御を確保することを目的としており、粒子の動作および粒子とのデータ通信に電力を供給する。外部信号発生器には、1以上の信号チャンネルを含めることができ、各チャンネルは、HF、RF、超音波、光学、放射、および電磁信号などの異なる物理信号機構を使用する。

【0027】

いくつかの実施形態では、外部信号発生器は、電磁信号を発生するチャンネルを含む。特定の信号チャンネルによって発生された電磁場には、配向、勾配、トポロジー、場の強さ、体積単位あたりの場の均一性を含む特定の特性がある。電磁場は、1つまたは一連の、ヘルムホルツ、マックスウェルコイル、永久磁石のハルバッハアレイ、関連する永久磁石の代替、またはそれらの組み合わせを介して確認できる。さらに、電磁場は、回転し、脈動し、固定され、勾配を含んでもよく、またはそれらの組み合わせであってもよい。

【0028】

いくつかの実施形態では、電磁信号は、回転磁場を使用する回転力、磁場勾配を使用するプッシュ／プル力、または他の好適な電磁力発生機構を含む、粒子を動かす力を発揮し得る。

【0029】

いくつかの実施形態では、信号発生器には、R F、H F、超音波、または他の適切な信号タイプを使用して、エネルギーを粒子に遠隔転送する信号チャンネルが含まれる。

【0030】

いくつかの実施形態では、信号発生器は、エネルギーを遠隔転送するために使用される同じ信号チャンネルを介して、または電磁、超音波、R F、光学、H Fを含む他の専用通信チャンネルを介して、他の動作コマンドを粒子に転送する（ダウンリンク通信）。粒子に転送されたエネルギーは、粒子によって獲得され、粒子の動作と動作コマンドの実行に電力を供給するために使用される。

【0031】

いくつかの実施形態では、電磁信号は、動作空間の至るところで粒子によって測定可能であり、動作空間の座標として機能する別個の電磁特徴一式を発生することによって、粒子の正確な場所特定を容易にする。例えば、特徴には、場所の関数として磁場勾配が含まれてもよい。

【0032】

いくつかの実施形態では、外部信号発生器は、遠隔エネルギー転送またはダウンリンク通信などの他の目的に使用される同じ信号チャンネルを介して、粒子から通信メッセージを受信してもよい（アップリンク通信）。他の実施形態において、外部信号発生器は、電磁、超音波、R F、光学、またはH Fを含むがこれらに限定されない個別の専用チャンネルを介して通信メッセージを受信してもよい。

【0033】

画像化モジュールは、試験管内、生体外、生体内またはヒト患者内の粒子の可視化を目的としている。画像化モジュールは、R F、超音波、圧電、電磁気、光学、または他の好適な素子、またはそれらの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、画像化モジュールは、超音波計算断層撮影法またはその関連症状を含む。いくつかの実施形態では、画像化モジュールは独立型の超音波デバイスである。いくつかの実施形態では、画像化モジュールは、統合モジュールによって実装され、ナノ粒子またはマイクロ粒子を視覚化するように特に構成された統合追跡ロジックを有する複数の超音波センサを含む。

【0034】

粒子モジュールは、特定の場所および／または特定の時間に、診断、治療用貨物または治療、それらの組み合わせ、または粒子またはその環境の他の局所的操作の正確な送達を目的としている。粒子モジュールは、外部刺激に応答して様々な局所的動作を実行する粒子を含む場合がある。いくつかの実施形態では、粒子は特定の治療用貨物を運ぶ。他の実施形態において、粒子はいくつかの貨物の組み合わせを運ぶ。いくつかの実施形態では、粒子は診断薬、治療薬、またはそれらの組み合わせを運ぶ。

【0035】

刺激には、外部信号発生器から送信された信号または遠隔制御コマンド、他の粒子によって通信された信号またはコマンド、および／または埋め込みセンサを介して粒子によって感知される局所的化学的または物理的刺激が含まれる。

【0036】

局所的動作には、局所的な熱または放射線暴露、例えば、熱中性子粒子ベースおよび／またはアルファ粒子ベースの放射線を発生することが含まれる。いくつかの実施形態では、局所的動作には、粒子に接続または埋め込まれたMEMコンポーネントの操作が含まれる。いくつかの実施形態では、局所的動作には、粒子環境の機械的操作が含まれる。いくつかの実施形態では、局所化動作には、環境に関連して粒子またはそのコンポーネントを動かすことが含まれる。いくつかの実施形態では、局所的動作には、粒子貨物の放出が含まれる。

【0037】

いくつかの実施形態では、局所的動作には、医療診断、化学的センサ、生化学的センサ、流量センサ、レオロジーセンサ、温度または磁場勾配などの知覚データを集めることが含まれ得る。いくつかの実施形態では、局所的動作には、粒子から外部信号発生器または

10

20

30

40

50

他の粒子へのデータの通信が含まれ得る。いくつかの実施形態では、局所的動作には、生検などの粒子環境からサンプルを集めることが含まれ得る。

【0038】

いくつかの実施形態では、粒子は、外部刺激を受けたとき、活能動的輸送を行うように構成される。いくつかの実施形態では、粒子は、全体として、勾配で、またはストップアンドゴー方式で貨物を送達するように構成される。

【0039】

いくつかの実施形態では、粒子は、外部デバイスを介した画像化および／または検出の向上を目的とする特定の特徴を含む。例えば、そのような特徴には、特殊な表面、トポロジー、材料、またはそれらの組み合わせが含まれる場合がある。特殊な画像強調機能には、マイクロバブル、マイクロキャビティ、マイクロラトル、磁場勾配の局所的測定、または通信アンテナが含まれる。

【0040】

いくつかの実施形態では、粒子は、(i) 組織の透過、(ii) 複雑な3Dおよびストップアンドゴー運動を含む可動性、(iii) 特定の貨物またはいくつかの薬物の組み合わせの積み降ろしを含む治療効果、(iv) 粒子環境からのサンプルの収集、(v) アップリンクおよび／またはダウンリンク通信、(vi) 知覚、(vii) 電力の獲得、(viii) ロジック制御と計算、(ix) 動作空間からの粒子の回収に対応するための特殊な区画を含む。

【0041】

送達および／または回収モジュールは、外部刺激による制御の前後、および粒子動作の完了時に、特定の場所（試験管内、生体外、哺乳類の生体内、または人患者の生体内）への、または特定の場所からのナノ粒子またはマイクロ粒子の制御された送達および／または収集を目的とする。いくつかの実施形態では、送達および回収モジュールは、粒子または一連の粒子を送達および収集または回収させるための1以上の構造素子を含む。送達および回収モジュールは、試験管内、生体外、生体内、または患者への適用のために単一または複数の挿入を確保するように構成されてもよい。

【0042】

いくつかの実施形態では、送達および回収モジュールは、磁気または磁化可能な針、空気圧素子、切断素子（例えば、マイクロメスまたはマイクロチゼル）、消耗可能な磁気素子、磁気表面、電磁素子、超音波素子、展開可能なメッシュ、展開可能なマイクロネット、吸引素子、またはそれらの組み合わせ、から選択された取り付け素子を含む。いくつかの実施形態では、送達および回収モジュールは、粒子または一連の粒子を注入および収集するように構成された磁気または磁化可能な針を含む。いくつかの実施形態では、磁気または磁化可能な針は、独立した粒子を収容するように構成されている。他の実施形態では、磁気または磁化可能な針は、正確な送達を確保するために、マトリックス内の粒子を収容するように構成されている。いくつかの実施形態では、磁性または磁化可能な針は、治療期間中、試験管内、生体外、生体内または患者内で注射マトリックス内に保持される。他の実施形態では、磁性または磁化可能な針は、回収され、粒子収集のために再導入される。

【0043】

他の実施形態では、送達および回収モジュールは、電磁、超音波、または空気圧ベースのデバイスを使用して、粒子または一連の粒子を送達するように構成されている。他の実施形態では、送達および回収モジュールは、展開可能なメッシュ、マイクロネットまたは吸引を使用して、粒子または一連の粒子を収集するように構成されている。他の実施形態では、送達および回収モジュールは、マイクロチゼルまたはマイクロメスによって例示されるように、吸引素子、ガイドカテーテルおよび切断素子の組み合わせを使用して、マイクロバイオブシーの一部として粒子または一連の粒子を収集するように構成されている。

【0044】

いくつかの実施形態では、粒子またはデバイスの内部ロジックは、埋め込まれたメモリ

10

20

30

40

50

コンポーネントに組み込まれ、ＩＣおよび他のオンボードコンポーネントは、継続的なリモート電力転送なしで電力が供給される。その目的のために、「心臓ペースメーカーに給電するための交互結合ＭＥＭＳスーパーコンデンサ」Hafzaliza他、ISBN 978-953-51-2749-9、Print ISBN 978-953-51-2748-2、（２０１６年１１月）に記載されたように、局所的エネルギー貯蔵デバイスを使用できる。これにより、粒子またはデバイスの自律的または半自律的な動作が可能になる。

【００４５】

一態様では、本明細書で提供されるのは、微小電気機械（MEM）デバイスであり、MEMデバイスは、

- ・アクチュエータ
- ・応答素子
- ・センサおよび
- ・電子回路を含み、
 - アクチュエータは、応答素子を制御および動作させ、
 - 電子回路は、アクチュエータを制御し、かつ
 - センサは、遠隔ユニットによって送信された信号を受信する。

【００４６】

いくつかの実施形態では、MEMデバイスは空洞を含む。いくつかの実施形態において、応答素子は、圧電素子、カンチレバー、膜、鞭毛、腕、関節、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、応答素子は、第１の端部および第２の端部を含む、細長い素子を含む。例えば、第１の端部は、固定され、第２の端部は、自由である。代りに、第１の端部と第２の端部の両方は、固定されている。いくつかの実施形態では、応答素子は、剛性である。いくつかの実施形態では、応答素子は、可撓性である。

【００４７】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、次のモジュール、すなわち、

- ・埋め込みロジックと様々なMEMコンポーネントを含む１以上のナノ粒子またはマイクロ粒子、
- ・粒子を送達および／または回収するように構成された送達および／または回収モジュール、

- ・外部信号発生器、
- ・粒子を監視するように構成された画像化モジュール、および
- ・他のモジュールから入力を受け取り、他のモジュールに出力制御コマンドを提供するように構成された統合モジュール、を含むプラットフォームであり、

○モジュールは、相互に対話／通信するように構成されており、かつかつ

○モジュールは、内部制御、外部制御、またはその両方が行われ、

プラットフォームは、試験管内で、生体内で、かつ／または患者内で、粒子の能動的な所定の完全に制御された精密な送達を提供する。

【００４８】

いくつかの実施形態では、粒子は、単一もしくは複数の貨物を運搬し単一もしくは複数の貨物の放出を制御するか、診断を実行するか、粒子の環境の局所的操作を実行するか、またはそれらの組み合わせを行うように構成されている。

【００４９】

いくつかの実施形態では、外部信号発生器は、電磁信号発生器、永久磁石と電磁信号発生器の組み合わせ、光信号発生器、超音波信号発生器、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、電磁発生器は、磁場発生器、電場発生器、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、電磁発生器は、HBC（人体通信）技術を使用して動作する。いくつかの実施形態では、電磁場発生器は、RF、HFまたはUHF範囲（KHz－GHz範囲）で動作する。いくつかの実施形態では、光信号発生器は、可視光波長または不可視光波長で動作する。いくつかの実施形態では、超音波発生器

10

20

30

40

50

は K H z または M H z 範囲で動作する。いくつかの実施形態では、光発生器は R F 発生器である。

【0050】

いくつかの実施形態では、外部信号発生器は粒子の遠隔制御を提供する。

【0051】

いくつかの実施形態では、粒子は、

- ・粒子が、内部コンポーネントの動作のために発生器から完全にまたは部分的に電力を獲得すること、

- ・粒子が、粒子運動のための電力を獲得すること、

- ・粒子が、外部信号に応じて貨物を放出または収集すること、

- ・粒子が、センサ活動を実行すること、

- ・外部信号が、粒子または周囲の粒子の物理的または化学的操作を提供すること、

- ・外部信号が、粒子内または粒子上に拠点を置く応答素子をトリガー／操作すること、

- ・一定の場所から粒子を回収すること、

- ・粒子が、外部発生器にデータを送信する／外部発生器からデータを受信すること、または

- ・それらの組み合わせ、から選択される様式で、信号発生器によって発生された外部信号に応答する／外部信号と通信する。

【0052】

いくつかの実施形態では、発生器は、粒子の動きを引き起こす力を発揮する電磁信号発生器である。例えば、力は回転磁界によって形成される回転力である。代りに、力は、磁場勾配によって形成されるプッシュ／プル力である。いくつかの実施形態では、信号発生器は、R F、H F または超音波エネルギーである、エネルギーを粒子に遠隔的に転送する信号チャンネルを備える。

【0053】

いくつかの実施形態では、信号発生器は、追加の動作コマンドを粒子に転送する。追加のコマンドは、エネルギーを遠隔で転送するために使用されるチャンネル、または電磁、超音波、R F、光学、H F などの他の専用通信チャンネルを介して転送できる。動作コマンドの例には、ペイロードの部分的、完全、場所および／または時間分解放出、局所組織の加熱、データの送信、診断測定の実行、組織サンプルの収集、機械的マニピュレーターの動き、粒子の推進、組織の局所切除、および他のコマンドが含まれる。

【0054】

いくつかの実施形態では、粒子に転送されたエネルギーは、粒子によって獲得され、粒子動作および動作コマンドの実行に電力を提供する。

【0055】

いくつかの実施形態では、特定の信号チャンネルによって発生された電磁場は、配向、勾配、トポロジー、場の強さ、または単位体積あたりの場の均一性を含む特定の特性を有する。例えば、人体内の磁気粒子の動きを可能にするために、 $80\text{ cm} \times 80\text{ cm} \times 120\text{ cm}$ の体積で $1 \sim 100\text{ Hz}$ で $50 \sim 1500$ ガウスの回転磁場を発生することが望ましい場合がある。粒子にデータを送信するため、または上記のように粒子が単位ボリュームに埋め込まれている、粒子に埋め込まれたコイルに遠隔で電力を転送するために、特定の軸で M H z または G H z 範囲の正弦波磁場または電磁場を発生することが望ましい場合がある。

【0056】

いくつかの実施形態では、電磁信号を使用して、動作空間の至るところから粒子によって測定可能であり、動作空間の座標として機能する別個の電磁特徴一式を発生することにより、粒子を正確に配置する。例えば、このような機能には、場所の関数としての磁場勾配が含まれる。非限定的な例では、最大 $100\text{ mT} / \text{M}$ の磁場勾配が動作空間の至るところで発生され得る。粒子は、磁場勾配の局所的な値を感知し、それを統合モジュールに送り返すことができる。磁場勾配の値が 3 D 場所への 1 対 1 のマップであると仮定すると（

10

20

30

40

50

つまり、勾配はどの点でも一意)、磁場勾配の値により粒子の正確な場所が可能になる。

【0057】

いくつかの実施形態では、電磁場は、ヘルムホルツコイル、マックスウェルコイル、ハルバッハアレイ、永久磁石またはそれらの組み合わせの1つまたは一連を介して確認される。いくつかの実施形態では、電磁場は、回転場、脈動場、固定場、勾配を含む場、またはそれらの組み合わせである。

【0058】

いくつかの実施形態では、信号発生器は、粒子から通信メッセージを受信するように構成されている。いくつかの実施形態では、通信は、遠隔エネルギー転送チャネルなどの他の目的に使用される同じ信号チャネルを介する。代りに、通信は、電磁、超音波、RF、光学、またはHFチャネルを含むが、これらに限定されない個別の専用チャネルを介する。

10

【0059】

いくつかの実施形態では、画像化モジュールは、音響ベースの画像化システム、超音波ベースの画像化システム、X線ベースの画像化システム、電磁画像化システム、光学ベースの画像化システム、またはそれらの組み合わせ、から選択されたシステムを含む。いくつかの実施形態では、光学ベースのシステムは無線周波数システムを含む。いくつかの実施形態では、画像化モジュールは、試験管内、生体外、(動物の)生体内またはヒト患者内の粒子または複数の粒子の視覚化を目的としている。

【0060】

20

いくつかの実施形態では、撮像モジュールは、超音波計算断層撮影法またはその関連する症状によって例示されるがこれらに限定されない、超音波、電磁、光学または代替素子またはそれらの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、画像化モジュールは独立型の超音波デバイスである。他の実施形態において、画像化モジュールは、統合モジュールによって実装され、統合追跡ロジックを有する複数の超音波センサを含む。いくつかの実施形態では、超音波デバイスは、ナノ粒子またはマイクロ粒子を視覚化するように特に構成されてもよい。

【0061】

いくつかの実施形態では、統合モジュールは、試験管内、生体内、生体外、または患者内の特定の場所への粒子の能動的な所定の送達を確保し、かつ粒子の動作を正確に制御するハードウェアおよびソフトウェアを含む。例えば、統合モジュールには、画像化システムからの入力を受信して粒子を配置するアルゴリズムロジック、粒子の状態と粒子の微小環境の状況を確認するための粒子からの通信、粒子制御に属する電磁場パラメータを記載する信号発生モジュールからの診断、回収ツールの位置を記載する、送達および回収モジュールからの入力が含まれる。次に統合モジュールは、信号発生器への「粒子運動の方向の変更」コマンドが続く、組織内の特定の場所またはタイミングでの粒子へのペイロード放出コマンドなどのコマンドを他のモジュールに送信して、特定の動作を遂行する。信号発生器は、粒子を回収ツールの方に導くために信号を変更することにより、コマンドに回答する。画像化システムは、追跡データを統合モジュールに連続的に送信し、次に統合モジュールは信号発生器に誘導コマンドを送信して、粒子を適切に誘導する。粒子が回収器に到達すると、統合モジュールは回収コマンドを回収モジュールに送信し、回収器からの正常な回収に関するフィードバックを受け取る。

30

【0062】

いくつかの実施形態では、粒子は、治療用貨物または治療を正確に送達するように、または特殊な場所および/または特定の時間で粒子または粒子環境の他の局所的操作を実行するとともに、所定の場所から粒子を安全かつ再現可能に回収し収集する。

【0063】

いくつかの実施形態では、粒子は、外部刺激に回答して、様々な特殊かつ局所的動作を実行するように構成されている。例には、粒子による局所的熱切除(局所加熱)、粒子に埋め込まれた放射性元素の曝露、周囲の組織を切断し/それを動かし/それに穴をあける

40

50

ための粒子上の機械的マニピュレーターの動き、粒子もしくはそのコンポーネントまたは周囲の組織の局所的振動、粒子へのサンプルの収集、周囲の組織のプッシュまたはプル、粒子から他のタイプの貨物の荷下ろしと組織への付着、粒子環境からの物体の収集、他の移植可能デバイスなど、粒子環境内の他の物体（非組織）の操作が含まれる。

【0064】

いくつかの実施形態では、刺激には、外部信号発生器から送信された信号または遠隔制御コマンド、他の粒子によって通信された信号またはコマンド、および／または埋め込みセンサを介して粒子によって感知された局所的化学的または物理的刺激が含まれる。

【0065】

いくつかの実施形態では、粒子は、特定の治療用貨物またはいくつかの貨物の組み合わせを運んでもよい。いくつかの実施形態では、粒子は診断薬、治療薬、またはそれらの組み合わせを運んでもよい。

【0066】

いくつかの実施形態では、粒子は、(i) 組織の癒着、部分的または完全な透過、(ii) 複雑な3Dおよびストップアンドゴー運動を含む可動性、(iii) 特定の貨物またはいくつかの薬物の組み合わせの積み降ろしを含む治療効果、(iv) 粒子環境からのサンプルの収集、(v) アップリンクおよび／またはダウンリンク通信、(vi) 知覚、(vii) 電力の獲得、(viii) ロジック制御と計算、および／または(ix) 動作空間からの粒子の回収に対応するための特殊な区画を含む。

【0067】

いくつかの実施形態では、局所的動作は、局所的な熱、電気、または放射線曝露の発生を含み得る。いくつかの実施形態では、局所的動作は、中性子粒子ベースまたはアルファ粒子または熱放射線を含み得る。

【0068】

いくつかの実施形態では、局所的動作は、粒子に接続または埋め込まれたMEMコンポーネントの操作を含んでもよい。いくつかの実施形態では、局所的動作は、粒子環境の機械的操作を含み得る。いくつかの実施形態では、局所的動作は、環境に関連して粒子またはそのコンポーネントを移動させることを含み得る。

【0069】

いくつかの実施形態では、局所的動作は、粒子貨物の部分的、完全、空間的および／または時間的に決定された放出を含み得る。いくつかの実施形態では、粒子は、外部刺激を受けたときに能動的に輸送することができる。いくつかの実施形態では、粒子は、全体として、勾配、またはストップアンドゴー方式で貨物を送達する。いくつかの実施形態では、局所的動作は、医療診断、化学的センサ、フローおよび／またはレオロジーセンサ、温度、または磁場勾配などの知覚データを集めることを含み得る。いくつかの実施形態では、局所的動作は、粒子から外部信号発生器モジュールまたは他の粒子へのデータ通信を含み得る。いくつかの実施形態では、局所的動作は、生検などの粒子環境からサンプルを集めることを含み得る。

【0070】

いくつかの実施形態では、粒子は、外部デバイスを介した画像化および／または検出の向上を目的とした特定の特徴を示し得る。例えば、特徴には、特殊な表面、トポロジー、材料、またはそれらの組み合わせが含まれる。代りに、特徴は、マイクロバブル、磁場勾配の局所的測定、または通信アンテナに例示されるように、特殊な画像強調機能を含んでもよい。

【0071】

いくつかの実施形態では、粒子には、磁気信号から電力を獲得するために磁気コアの周りに巻き付けられたコイルが埋め込まれている。いくつかの実施形態では、粒子は、磁気信号から電力を獲得するための磁気コア挿入物との一体部分として構造コイルを含む。

【0072】

いくつかの実施形態では、デバイスに電力を供給するために使用される磁気信号は、デ

10

20

30

40

50

バイスを推進し、および／またはデバイスとの他の通信経路に使用される他の磁気信号コンポーネントとの干渉を回避するために、デバイスに対して周波数および／または空間配向を有する。

【0073】

いくつかの実施形態では、送達および回収モジュールは、粒子の所定の送達および収集のために構成されている。いくつかの実施形態では、送達および／または回収モジュールは、外部刺激による制御の前後、および粒子動作の完了時に、特定の場所への、および特定の場所からのナノ粒子またはマイクロ粒子の制御された送達および／または収集を目的とする。いくつかの実施形態では、送達および回収モジュールは、粒子または一連の粒子の送達および収集を目的とする1つまたはいくつかの構造素子を含む。いくつかの実施形態では、送達および回収モジュールは、試験管内、生体外、生体体、または患者への適用のために単一または複数の挿入を確保するように構成されている。いくつかの実施形態では、送達および回収モジュールは、単一または複数の挿入用に構成されている。

10

【0074】

いくつかの実施形態では、送達および回収モジュールは、粒子または一連の粒子を注入および収集するための磁気または磁化可能な針を含む。いくつかの実施形態では、磁気または磁化可能な針は、独立した粒子またはマトリックス内の粒子を収容して精密な送達を確保するように構成されている。いくつかの実施形態では、針は、治療期間中、注射マトリックス内に保持されてもよい。いくつかの実施形態では、針は、回収され、粒子収集のために再導入される。いくつかの実施形態では、送達および回収モジュールは、電磁、超音波、または空気圧ベースのデバイスに基づく代替送達技術を含む。いくつかの実施形態では、送達および回収モジュールは、展開可能なメッシュ、マイクロネット、吸引、切断、またはそれらの組み合わせによって例示されるがこれらに限定されない代替収集技術を含む。

20

【0075】

いくつかの実施形態では、粒子は、統合モジュールを備えるMEMデバイスを含み、デバイスは、

- ・膜によって一時的に密閉された空洞を含む少なくとも1つの貨物コンテナと、
- ・少なくとも1つのセンサと、
- ・電子回路と、
- ・少なくとも1つの運動素子と、を含み、
 - 電子回路は、少なくとも1つの応答素子を制御するように構成され、かつ
 - センサは、遠隔ユニットによって送信された信号を受信するように構成されている。

30

【0076】

いくつかの実施形態では、膜は、少なくとも1つの微小開口部を含む。いくつかの実施形態では、膜は、膜を介して貨物の放出を制御するように構成された少なくとも1つの応答素子を含む。いくつかの実施形態では、応答素子は、膜を介して貨物の放出を制御するように構成されているか、またはデバイスの運動を作動および制御するように構成されているか、またはそれらの組み合わせである。

【0077】

いくつかの実施形態では、空洞は、円柱、ピラミッド、立方体、管、ボール、箱、非対称形状、部分対称形状または対称幾何学的形状の形態である。いくつかの実施形態では、形状は、立方体、チューブ、ボール、箱、円柱、ピラミッド、またはそれらの組み合わせから選択される基本形状または歪んだ形状である。いくつかの実施形態では、空洞の少なくとも1つの寸法は、マイクロメートル範囲またはナノメートル範囲内にある。

40

【0078】

いくつかの実施形態では、運動素子は、圧電素子、カンチレバー、形状記憶素子、膜、鞭毛、腕、関節、またはそれらの組み合わせを含む。

【0079】

いくつかの実施形態では、応答素子は、第1の端部および第2の端部を含む、細長い素

50

子を含む。例えば、第1の端部は、固定され、第2の端部は、自由である。代りに、第1の端部と第2の端部の両方は、固定されている。いくつかの実施形態では、応答素子は、剛性である。いくつかの実施形態では、応答素子は、可撓性である。

【0080】

別の態様では、本明細書で記載されるプラットフォームと、送信器、受信器、またはそれらの組み合わせを含み、プラットフォームと通信するように構成されている遠隔ユニットとを含むシステムが、本明細書で提供されている。いくつかの実施形態では、送信器は、電場、磁場、音響波、超音波、電磁波、またはそれらの組み合わせを発生する。いくつかの実施形態では、受信器は、電磁信号、音響信号、またはそれらの組み合わせを受信する。

10

【0081】

いくつかの実施形態では、MEMデバイスと通信する方法が本明細書で提供され、本方法は、

- 少なくとも1つの応答素子と、
- 少なくとも1つのセンサと、
- 電子回路と、を備えたMEMデバイスを提供することであって、
 - 電子回路が、応答素子を制御するように構成されており、
 - センサが、遠隔ユニットによって送信された信号を受信するように構成されている、提供することと、

・デバイスへの／デバイスからの信号であって、

- 磁気信号、電気信号、またはそれらの組み合わせ、
- 音響または超音波信号、
- 電磁放射線信号、または
- 光信号のうちの1以上を含む信号を送信および／または受信することと、を含む。

20

【0082】

いくつかの実施形態では、MEMデバイスは、膜によって一時的に密閉された空洞を含む、少なくとも1つの貨物コンテナを有する。例えば、デバイスは、膜を介して貨物の放出を制御するように構成されたこと、またはデバイスの運動を作動および制御するように構成されたこと、またはそれらの組み合わせである、少なくとも1つの応答素子を含む。代りに、MEMデバイスは、徐放性または他の制御放出貨物を含む、空洞を備えた少なくとも1つの貨物コンテナを有する。

30

【0083】

いくつかの実施形態では、通信することは、デバイスの場所を追跡すること、デバイスに給電すること、デバイスを充電すること、デバイスを推進すること、デバイスの運動を指示すること、デバイスによって実行される行為をトリガーすること、デバイスまたはその部分を加熱すること、デバイスからのデータの受信すること、デバイスを制御すること、またはそれらの組み合わせを含む。例えば、トリガーされた行為は、デバイスにカプセル化された空洞からペイロードを解放することを含む。

【0084】

- いくつかの実施形態では、MEMデバイスは、空洞を備え、空洞は、応答素子を備え、
- ・応答素子は、外部信号（磁気／US）に応じて振動し、かつ
 - ・振動は、ICに電力を供給する。

40

【0085】

- いくつかの実施形態では、空洞は、応答素子によって密閉され、
- ・応答素子が、可撓性膜の形態であり、
 - ・応答素子が、外部信号（磁気／US）に応じて振動し、かつ
 - ・振動により、ICに電力が供給される。

【0086】

いくつかの実施形態では、MEMデバイスは、空洞を備え、応答素子は、応答素子の位置を開放空洞位置または密閉空洞位置に制御するように構成され、および／または、応答

50

素子は、空洞が開いて貨物を放出するように、応答素子の運動をトリガーする。いくつかの実施形態では、空洞の開放に続いて、応答素子は、空洞が閉じられるように動く。

【0087】

いくつかの実施形態では、MEMデバイスは、空洞を含み、空洞は、第2の応答素子を含み、第2の応答素子は、空洞内に存在し、

- ・ペイロードは、2つの応答素子の間に収容され、

- ・第2の応答素子は、ペイロードが第1の（密閉）応答素子を開いた空洞位置に押すように、ペイロードを押す／振動するように構成され、

それにより、ペイロードが空洞から放出される。

【0088】

いくつかの実施形態では、応答素子は、バネの形態であり、バネが、IC（EM／US）によって発生された信号に応じて引き伸ばされ、ペイロードが第1の（密封）応答素子を開放空洞位置に押し、それにより、ペイロードが、空洞から放出され、信号がICにより誘導される。

【0089】

いくつかの実施形態では、第1の（密封）応答素子は、空洞を密閉するバルブであり、前記第2の応答素子は、ドライバである。例えば、ドライバは、インクジェットであり、第2の素子は、ニチノールバルブである。

【0090】

いくつかの実施形態では、MEMデバイスは、ペイロード空洞／区画に個別化するように接続された制御可能なヒーターアレイを備える。ICによって各ヒーターを個別にオンにして、感熱膜を破裂させ、特定の空洞からペイロードを放出することができる。この方法では、（一度にではなく）段階的な放出が可能である。

【0091】

いくつかの実施形態では、MEMデバイスは、空洞を備え、空洞は、第2の応答素子を備え、第2の応答素子は、空洞内に存在し、

- ・ペイロードは、2つの応答素子の間に収容されて、第2の素子を囲み、

- ・応答素子が、ペイロードを攪拌するように振動するように構成され、

ペイロードが、第1の（密封）応答素子の穿孔を通して空洞から排出される。

【0092】

いくつかの実施形態では、応答素子は、粒子の外部表面に固定され、ICが素子を振動させるとき、振動により粒子が推進する。

【0093】

いくつかの実施形態では、MEMデバイスは、複数の運動素子を備え、運動素子の各々が、少なくとも2つの肢部と少なくとも2つの関節（ θ_1 、 ϕ_1 ）を備え、運動素子は表面上でデバイスを動かすように構成されている。

【0094】

いくつかの実施形態では、信号は、超音波信号であり、センサは、空洞または露出した圧電素子の近くまたは中に配置される可撓性振動膜またはカンチレバーである。いくつかの実施形態では、空洞は、膜またはカンチレバーの音響インピーダンスに一致する粘弾性材料で満たされている。

【0095】

別の態様において、被検者を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、

- 少なくとも1つの応答素子と、

- 少なくとも1つのセンサと、

- 電子回路と、を備えたMEMデバイスを提供することであって、

- 電子回路が、応答素子を制御するように構成され、

- センサが、遠隔ユニットによって送信された信号を受信するように構成されている、提供することと、

- ・デバイスを被験者に挿入することと、

10

20

30

40

50

- ・デバイスへの／デバイスからの信号であって、
 - 磁気信号、電気信号、またはそれらの組み合わせ、
 - 音響または超音波信号、
 - 電磁放射線信号、または
 - 光信号のうちの1以上を含み、

被験者の治療動作に使用される信号を送信および／または受信することと、を含む。

【0096】

いくつかの実施形態では、MEMデバイスは、空洞を含み、空洞は、治療薬、診断薬、複数の治療および診断薬を含む。いくつかの実施形態では、応答素子は、膜を介して貨物の放出を制御するように構成されているか、もしくはMEMデバイスの運動を作動および制御するように構成されているか、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、治療動作は、貨物コンテナからの診断、薬物、それらの組み合わせ、または他の治療用ペイロードの放出を含む。いくつかの実施形態では、治療動作は、加熱／冷却、穿孔、除去、切断、引っ掻き、掻き取り、研磨、マーキング、結合、圧力の印加、サンプルの把持、マッピング、消化、画像化、治療用ペイロードの放出、放射性物質の放出、放射線放出、放射性コンポーネントの露出、またはそれらの組み合わせ、から選択される。いくつかの実施形態では、デバイスは、組織、血管、または硝子体液から選択された身体領域に挿入される。

【0097】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の粒子またはデバイス、例えば空洞に充填できる治療エンティティは、放射性核種、 α 粒子および中性子放出体、小分子、それぞれのプロドラッグ、ペプチド、ペプチド、抗体、抗体-薬物コンジュゲート、例示されるが軽鎖抗体構築物に限定されない修飾抗体およびその誘導体、例示されるがアプタマー、アンチセンスオリゴヌクレオチド、RNAi、siRNA、shRNA、miRNAなどの核酸の少なくとも1つを含む。

【0098】

いくつかの実施形態では、治療用ペイロードは、CRISPR-Cas9または関連遺伝子編集分子のコンポーネントを含むことができる。いくつかの実施形態では、治療用ペイロードは、カルメット・ゲラン桿菌ワクチンなどのワクチンを含むことができる。いくつかの実施形態では、治療用ペイロードは、タリモジーンラヘルパレブベック (OncoVEX GM-CSF) などの腫瘍溶解性ウイルスを含むことができる。いくつかの実施形態では、治療用ペイロードは、CART細胞または多能性幹細胞などの、特殊化された細胞およびまたは細胞治療を含むことができる。いくつかの実施形態では、ペイロードは、放射線造影剤、MRI造影剤、または超音波造影剤などの診断剤および／または造影剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、貨物またはペイロードは、ミセル、リポソーム、メソポーラスシリカ、カーボンナノチューブ媒介担体、意図されたペイロードまたは貨物を供給し、本明細書に記載の粒子またはデバイスに適合するそれらの複合材料または代替粒子、などのゲル、ゾル、懸濁液、ナノ製剤またはマイクロ製剤を含む、固体、溶液または代替製剤として、粒子およびデバイスに充填することができる。

【0099】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的状況下で、または加溶媒分解により生物学的に活性化化合物に変換され得る化合物を指す。したがって、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容される生物学的に活性化化合物の前駆体を指す。いくつかの態様では、プロドラッグは、被験者に投与されるとき非活性であるが、生体内では、例えば加水分解により活性化化合物に変換される。プロドラッグ化合物は、哺乳類生物における溶解性、組織適合性、または遅延放出という利点をしばしば提供し（例えば、Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7~9, 21~24 (Elsevier, Amsterdam), Higuchi, T. 他., 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」 (1987) A. C. S. Symposium Series, Vol. 14, および Bioreversible Car

10

20

30

40

50

riers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press)、これは、参照により本明細書に完全に組み込まれる。「プロドラッグ」という用語はまた、共有結合した担体を含むことを意味し、このようなプロドラッグが被検哺乳動物に投与されるとき、生体内で活性化合物を放出する。本明細書に記載の活性化合物のプロドラッグは、通常、ルーチン操作または生体内で改変が切断されるように活性化合物に存在する官能基を親活性化合物に改変することにより調製される。プロドラッグには、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基が、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物対象に投与されるとき、それぞれ遊離ヒドロキシ、遊離アミノまたは遊離メルカプト基を形成する基に結合する化合物が含まれる。プロドラッグの例には、ヒドロキシ官能基の酢酸、ギ酸および安息香酸誘導体、または活性化合物などのアミン官能基のアセトアミド、ホルムアミドおよびベンズアミド誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0100】

粒子の医薬組成物は液体の形態であってもよい。液体医薬組成物は、例えば、水、生理食塩水、好ましくは生理食塩水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム、溶媒または懸濁媒体として役立つ固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒などの滅菌希釈剤、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張性を調整するための緩衝液および薬剤のうちの1以上を含んでもよい。

20

【0101】

本明細書に記載の薬剤は、単独でまたは適切な添加剤と組み合わせて使用して、粉末、顆粒、および必要に応じて希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、防腐剤、コントラスト剤および診断剤を作ることができる。化合物または薬剤は、外部因子から化合物を保護するために、緩衝剤とともに粒子に製剤化されてもよい。いくつかの場合、本開示の粒子中の化合物は、（例えば、リポソームまたは生分解性ポリマー中に）可溶化およびカプセル化され、または適切な非毒性脂質でコーティングされた微結晶の形態で使用され得る。

【0102】

本明細書に記載の粒子に充填される化合物または薬剤のいずれか1つを含む医薬組成物は、持続放出または徐放（時限放出または制御放出とも呼ばれる）用に製剤化することができる。そのような組成物は、一般に、周知の技術を使用して調製することができる。持続放出製剤は、担体マトリックスに分散した化合物および／または速度制御膜によって囲まれたリザーバ内に含まれる化合物を含んでもよい。そのような製剤内で使用する賦形剤は、生体適合性であり、生分解性でもあり得て、製剤は、比較的一定レベルの活性コンポーネント放出を提供することが好ましい。賦形剤の非限定的な例には、水、アルコール、グリセロール、キトサン、アルギン酸塩、コンドロイチン、ビタミンE、鉱油、およびジメチルスルホキシド（DMSO）が含まれる。持続放出製剤に含まれる化合物の量は、治療部位、放出の速度および予想される持続時間、ならびに治療または予防される状況、疾患または障害の性質に依存する。

30

【0103】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語には、治療薬とともにそこに記載されている粒子に充填するのに適した、ありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが含まれる。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体および薬剤の使用は、当該分野で周知である。任意の従来の媒体または薬剤が活性原料と適合しない場合を除いて、本開示の治療組成物におけるその使用が考慮される。補助的な活性原料も組成物に組み込むことができる。

40

【0104】

「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、粒子に不動化され、化合物と共投与されてその意図された機能の実行を促進することが可能な伝達手段および担体を含むことを意図している。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体の使用は、当技術分野で周知で

50

ある。そのような伝達手段および担体の例には、溶液、溶媒、分散媒、遅延剤、乳剤などが含まれる。多重結合化合物とともに使用するのに好適な他の従来の担体も本開示の範囲内に含まれる。

【0105】

本開示の組成物を本明細書に記載の粒子に充填するのに好適なものにする際に、活性原料は励起剤によって希釈することができる。好適な賦形剤のいくつかの例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、PEG、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、滅菌生理食塩水、シロップ、およびメチルセルロースが含まれる。加えて、製剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの潤滑剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、安息香酸メチルおよびプロピルなどの防腐剤、甘味料、および香料をさらに含むことができる。本開示の組成物は、当該分野で公知の手順を採用することにより、粒子送達および患者へのペイロード放出後に活性原料の迅速、持続または遅延放出を提供するように製剤化され得る。

【0106】

場合によっては、本明細書に記載の医薬組成物は、長期保存を提供し、強力な活性原料を含む製剤をかさ上げし、薬物吸収を促進し、粘度を下げ、風味を加え、または治療区画で局所的に医薬組成物の溶解度を高める賦形剤を含む。賦形剤の非限定的な例には、付着防止剤、結合剤（例えば、ショ糖、乳糖、デンプン、セルロース、ゼラチン、またはポリエチレングリコール）、コーティング（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、崩壊剤、染料、香料（例えば、ミント、桃、ラズベリー、またはバニラ）、流動促進剤、潤滑剤、防腐剤（例えば、酸、エステル、フェノール、水銀化合物、アンモニウム化合物）、吸着剤、または伝達手段（石油、鉱油など）が含まれる。

【0107】

本明細書に開示される医薬組成物は、固体製剤を含む任意のタイプの製剤であり得る。場合によっては、液体製剤はある濃度の活性剤を含んでもよい。場合によっては、本明細書に記載の医薬組成物または製剤は、異なる薬剤の組み合わせを含んでもよい。場合によっては、本明細書に記載の医薬組成物は、少なくとも2つの薬剤、少なくとも3つの薬剤、少なくとも4つの薬剤、少なくとも5つの薬剤、またはそれ以上の薬剤を含み得る。

【0108】

本開示の粒子またはそれらの薬学的に許容される塩に充填される活性薬剤は、一般に、治療有効量で投与される。「治療有効量」という用語は、一般的に、そのような薬剤または他の治療を必要とする被検者に投与されるとき、状況またはそのリスクを予防、軽減、治療または排除するのに最低限十分な薬剤または他の治療の量（または用量）を指す。場合によっては、「治療有効量」という用語は、被検者に投与されたときに予防効果を有するのに足りる薬剤または他の治療の量を指すことがある。治療有効量は様々であり、例えば、それは、被検者の状況、被検者の体重および年齢、疾患状況の重症度、投与様式などに依存して変化する可能性があり、それらは全て当業者によって決定され得る。実際に投与される薬剤の量は、治療される状況、選択された投与経路、投与される薬剤およびその相対活性、年齢、体重、個々の患者の反応、患者の症状の重症度などを含む、関連する事情を考慮して、医師または介護者によって決定され得る。

【0109】

本明細書に記載の粒子に充填された活性薬剤は、1日以上の間患者に投与され得る。場合によっては、粒子を調節して、薬剤が1日間患者に投与されるようにすることができる。場合によっては、医薬組成物は、患者を少なくとも、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月、3か月、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、20年、30年、40年、または50年の間治療するために制御された仕方では放出されてもよい。

【0110】

本明細書に記載の粒子に充填された活性薬剤は、時間とともに効果的であり得る。場合によっては、薬剤は1日以上有効である。場合によっては、薬剤の有効期間は長期間にわたる。場合によっては、薬剤の有効性は2日、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、3週間または1か月以上である。

【0111】

いくつかの実施形態では、複数の薬剤を本開示の粒子に充填し、一度に被検者に投与することができる。いくつかの実施形態では、本開示の2つの薬剤の組み合わせは、相乗的または相加的に作用し、単独で投与される場合よりも少ない量でいずれかの薬剤を使用することができる。

【0112】

任意の薬剤を、細胞治療と組み合わせ、記載された粒子に充填し、被検者に投与することができる。組み合わせの効果は相加的であり得、場合によっては、組み合わせの効果は相乗的である。薬剤は、細胞治療の投与前、投与中、または投与後に投与され得る。場合によっては、薬剤は細胞治療とは個別に投与される。場合によっては、細胞治療は1以上の薬剤と混合される。

【0113】

いくつかの実施形態では、信号は、磁気信号であり、センサは、デバイスに埋め込まれたマイクロホール効果センサである。いくつかの実施形態では、磁気信号は、デバイスの推進および／またはデバイスへの遠隔電力転送に使用される磁気信号コンポーネントとの干渉を回避するために、デバイスに対して周波数および／または空間配向に変調される。

【0114】

いくつかの実施形態では、制御された貨物放出のための応答素子は膜であり、膜は、エンクロージャが閉姿勢または開姿勢をとることができるように貨物コンテナを囲み、膜は、貨物コンテナから貨物を放出できるように、IC信号に応じて、開き、必要に応じて閉ざされる。いくつかの実施形態では、制御された貨物放出のための応答素子は、少なくとも部分的に貨物コンテナ内に置かれ、応答素子は、静止姿勢または活動姿勢をとることができる。応答素子は、遠隔信号に応じて活性化され、応答素子は、貨物が貨物コンテナから放出されるように、空洞内で貨物を押す。

【0115】

例1：電磁誘導機構を使用して、粒子／移植可能デバイスと遠隔で電力を供給または通信する方法。

【0116】

微小化された医療デバイスに給電するためのいくつかの方法が知られている（例えば、内部バッテリー、RFベースのワイヤレス電力転送、体内で利用可能な生物学的燃料材料の獲得）。例えば、Basar他、International Journal of Antennas and Propagation, Volume 2012 (2012)、およびRF power harvesting: a review on designing methodologies and applications、Tran他、Micro and Nano Systems Letters (2017) 5:14を参照されたい。ただし、これらの方法には、

- ・特にサブmmスケールでの貯蔵容量が大幅に制限されている内部バッテリー。
- ・バッテリー設計における材料の選択を大幅に制限する臨床的安全性の要件。
- ・燃料として体内で大幅に制限されている、生物学的に利用可能な材料を獲得する効率。
- ・人間の組織へのRF放射の透過が制限されるGHz~THz波長範囲を使用する必要があるサブmmスケールで、RF受信器アンテナを構築する、RFアンテナのサイズと波長の所与の大まかなスケールの類似性、のような様々な制限がある。これにより、サブmmサイズスケールでのワイヤレスRF電力転送が大幅に制限される。同じ理由で、人体中の粒子および移植可能デバイスへのRF通信は、ダウンリンク（粒子／移植可能デバイスへの通信）とアップリンク（粒子／移植可能デバイスからの伝送）の両方で、サブmmスケールで実装するのが困難である。

10

20

30

40

50

【0117】

同時に、KHz～MHz範囲の遠隔誘導充電は、実行可能で効率的なオプションである（例えば、Cartaその他、Biosensors and Bioelectronics 25（2009）845～851；Cartaその他、Sensors and Actuators A162（2010）177～183）。この方法では、ヘルムホルツコイルの外部セットが人の体の外側に配置される。交流電流がコイル中に存在するとき、それは身体を通して交流磁場を発生させる。体内の粒子またはデバイスには、磁気材料M1に基づく磁気コアの周りに巻かれた微小の三次元ソレノイドS1が含まれている。ソレノイドS1を通る磁束の変化は、ソレノイドに電流を発生し、それにより、このソレノイドに接続されたIC（集積回路）にワイヤレスで電力を転送する。図1参照。ソレノイドおよび他のICコンポーネントのサブmmスケールでの製造は、標準のMEM技術を使用して容易に利用できる。例えば、Le他.、Sensors and Actuators A: Physical、Volume 135, Issue 2, 15 April 2007、Pages 547～551を参照されたい。

10

【0118】

ただし、推進のために外部回転電磁場に依存する粒子（例えば、US8,768,501を参照）が使用される場合、2つの外部磁場（遠隔電力転送用および推進用）が互いに干渉する可能性がある。具体的には、この場合、粒子は（上記の磁気コンポーネントM1に加えて）個別の埋め込み磁気コンポーネントM2を有し、これは外部回転磁場と一緒に回転する。したがって、遠隔電力転送のための磁場コンポーネントが有意な方法で粒子運動の速度または方向を変えないことを確実にすることが望ましい。

20

【0119】

1つの解決策は次のとおりである。

【0120】

総外部磁場は次のとおりである。

$$B = B_1 + B_2 \quad \text{方程式 1}$$

B1は推進力コンポーネント（固定振幅）であり、その振幅は十分な推進力を可能にするために、生物学的媒体のレオロジーおよび粒子特性に従って選択される。一般的な値の範囲は0.01～3Tである。BはB1未満にはならない。

B2は、電力転送コンポーネント（変動する振幅） $= C_2 + C_2 * (\cos(wt))$ である。C2は、粒子への十分な電力転送（通常、5T未満）を可能にするために選択され、wは遠隔電力転送フィールドの周波数（通常はKHz～MHz範囲）である。B2の範囲は0～2*C2（負ではない）、

30

B1とB2の両方のベクトルは同じ方向にある。

【0121】

ベクトルB1、B2は同じ方向を指しているため、B2の大きさに関係なく、粒子の回転はB1の方向に従う。さらに、Bの大きさは決してB1を下回らないため、外部磁場は常に十分に強く、粒子の十分な回転を発生する。また、フェリ／強磁性材料M1は、磁場コンポーネントB2を通じてICに転送される電力を高めるとともに、粒子の磁気モーメントを増加させ、それによって回転磁場B1によって粒子に発揮するトルクを増加させて、効率的な推進力を発生するという二重の機能に役立つ。

40

【0122】

この方法は、交流電磁場（誘導）を使用して、体外の外部ソースから粒子へのダウンリンク通信チャネルを作成するためにも使用できる。これは2つの方法で行われる。

・組み合わせられた電磁場 $B_2 = C_2 (1 + \cos(wt)) + C_3$ の発生であって、C2、wは上記のとおりであり、C3は搬送周波数w2でのデータ転送コンポーネントである。wとw2の値は、十分に異なるように選択でき、IC（集積回路）に帯域通過フィルタ処理コンポーネントを組み込んで、周波数w2以外の信号コンポーネントを除去できる。振幅を変調して単一のデータ転送周波数w2を使用すると、AMデータ転送が生じる。この方法は、複数のデータ転送周波数w2、w3、w4、・・・を有するように推定でき

50

、これにより、デジタルFMデータ転送が可能になる。この方法は、ダウンリンクデータ通信と電力伝送の両方に単一のソレノイドS1を使用のみであるため、スペースの点で経済的である。ただし、信号フィルタ処理コンポーネントなど、より精巧なIC設計が必要になる場合がある。

・2つの異なる共振周波数 w 、 $w2$ の2つのRLC回路に接続された2つの個別のソレノイドS1、S2の作成。第1のソレノイドはICに電力を供給するために使用され、第2のソレノイドはICへのダウンリンク通信入力として使用される。

【0123】

図6は、帯域通過フィルタを使用して信号を2つのコンポーネント、すなわち、プロセッサに供されるACデータ通信コンポーネントと、（プロセッサに給電する前にDCに変換される）AC電力コンポーネントに分割するRLC回路の例を示す。図6では、 V_{in} 入力電圧源は、（ソレノイドを通る磁束の変化に起因して電圧を発生するため）上記の埋め込みソレノイドを表す。同じ回路上に複数の帯域通過フィルタを含めるために同じ構造が推定され、上記のようにFMデータ転送を行うことができる。

【0124】

通信ダウンリンクを作成するこれらの方法はどちらも、上記のRFアンテナサイズの問題を回避する。また、これらの方法では、遠隔エネルギー転送またはダウンリンク通信用の物体固有の共振周波数を選択することにより、（多くのうちの）特定の物体／粒子への遠隔給電または通信が可能になる。

【0125】

いくつかの実施形態では、図10に示されるように、粒子またはデバイスに埋め込まれた磁気コアの周りに巻き付けられたマイクロコイルを使用して、内部デバイスによる遠隔電力獲得を行うことができる。コアの周りにからまされた磁気コイルは、無極性のネオジム磁石材料から、次の代表的な方法、すなわち、

- ・壁と端部上の絶縁体でのそのコーティング。
- ・絶縁体の壁と端部の上部の金属メッキ
- ・メッキされた金属層からコイルを機械加工する（5 μm のラインとスペースなど）FIBの使用。
- ・磁石をイオンビーム中に置くことには問題があるため、磁石を端部に置く（磁化する）こと、を使用して製造できる。

【0126】

電力獲得コイルへの磁気信号と、他の内部デバイスコンポーネントに送信される磁気信号（例えば、内部デバイスの推進のための回転場、通信のための磁気信号）の間の干渉を防ぐことができる。これは、異なる周波数帯域を使用し、デバイスに埋め込まれたRLCコンポーネントによって特定の周波数帯域をフィルタ処理し、かつ空間で異なる変調ベクトルを使用する（例えば、推進に必要な回転磁場コンポーネントがある場合、磁場回転面に直交するように電力獲得コイル対称軸を置く、図9Bを参照）ことによって実行できる。

【0127】

いくつかの実施形態では、図12に図解されるように、粒子またはデバイスとの通信は、粒子またはデバイスに埋め込まれたマイクロホール効果センサによってピックアップされる変調された（外部信号発生器によって送信された）磁気信号を利用して行うことができる。磁気信号は、粒子またはデバイスに関して特定の周波数および空間的配向に変調されて、内部デバイスの遠隔推進に使用された信号コンポーネント（例えば、回転磁場）、および内部デバイスへの遠隔電力転送に使用された信号コンポーネント、など他の磁気信号コンポーネントとの干渉を回避する。例えば、デバイスの回転面に直交する軸の異なる高周波数（たとえば、Hz範囲ではなくMHz）で通信信号を変調することにより、回転に影響を与えない。同様に、電力転送信号が通信信号と同じ平面にある場合でも、2つは異なる周波数帯域（MHz対GHzなど）を占有し、内部デバイスに埋め込まれたRLC回路による信号の効率的なフィルタ処理を回避できる。

【0128】

例 2：超音波（U S）を使用して、粒子／移植可能デバイスと遠隔で電力を供給または通信する方法。

【0129】

K H z ～ M H z の範囲の機械的共振周波数 X を有する、1 以上の可撓性素子（カンチレバー、膜など）を含む粒子または移植可能デバイスを設計できる。周波数 X の選択は、臨床要件（例えば、使用する既存の U S 機器、標的器官の所望の透過深度、手順の許容侵襲性）に基づく場合がある。粒子／デバイスのサイズは、数百 n m ～ c m の範囲にすることができる。可撓性素子の機械的共振周波数は、素子の幾何学的形状と材料を適切に選択することによって X になるように設計できる。可撓性機械素子と担体の設計には、例えば下記のような複数のオプションが可能である。

10

【0130】

空洞内側に配置された可撓性カンチレバー：

【0131】

図 2 A および 2 B は、粒子／移植可能デバイス 2 0 0 を示し、粒子は、空洞 2 0 4 および圧電素子 2 0 8 に接続された埋め込み I C 2 0 2 を含む。圧電素子 2 0 8 は、可撓性カンチレバー 2 0 6 の基部にある。カンチレバー 2 0 6 は圧電素子 2 0 8 に接続されており、次に圧電素子 2 0 8 は電源として I C （集積回路）2 0 2 に接続されている。周波数 X の超音波信号が存在しないとき、カンチレバー 2 0 6 は大幅に振動せず（図 2 A）、圧電素子 2 0 8 に大きな機械的応力が発生せず、次に圧電素子 2 0 8 有意な電圧を発生しない。粒子が配置されている組織を通じて周波数 X の外部超音波信号が活性になるとき、カンチレバー 2 0 6 が共振周波数で振動を開始し（図 2 B）、その基部で圧電素子 2 0 8 の機械的応力を大幅に増加させ、次に圧電素子 2 0 8 は I C 2 0 2 に給電する電圧を発生する。

20

【0132】

対向する空洞壁に接続された平面シート：

【0133】

カンチレバーの代わりに、対向する空洞壁に接続された平面シート／膜など、異なる可撓性素子の幾何学的形状を選択できる。図 3 A は、周波数 X の超音波信号が存在しないときの粒子／移植可能デバイス 3 0 0 を図解する。粒子 3 0 0 は、可撓性膜 3 0 6 の縁部で圧電素子 3 0 8 に接続された埋め込み I C 3 0 2 を含む。周波数 X の超音波信号が存在しないため、可撓性膜 3 0 6 は大幅に振動せず、したがって圧電素子 3 0 8 に大きな機械的応力が発生せず、次に圧電素子 3 0 8 有意な電圧を発生しない。粒子が配置されている組織を通じて周波数 X の外部超音波信号が活性になるとき、図 3 A におけるように、可撓性膜は共振周波数で振動を開始する。周波数 X でのシート 3 0 6 の振動は、接続された圧電素子 3 0 8 の歪みを引き起こし、I C 3 0 2 に給電する。

30

【0134】

例 1 におけるように、超音波信号 U は次の形態で発生できる。

$$U = A \cos(xt) + B \cos(w2 * t) \quad \text{方程式 2}$$

A cos (x t) は、電力転送コンポーネントであり、

B cos (w 2 * t) は、ダウンリンク通信コンポーネントである。

周波数 x と w 2 の値は、十分に異なるように選択できる。I C に適切な電子帯域通過フィルタ（図 6 を参照）を組み込むことにより、w 2 以外の全ての周波数コンポーネントを除去できるため、ダウンリンク通信を正確に受信できる。単一の通信周波数 w 2 を使用すると、A M （振幅変調）信号が作成される。この方法は、I C の複数の周波数フィルタを使用して、複数の周波数（w 2、w 3、w 4・・・）で通信できるように拡張できる。これにより、F M （周波数変調）を使用したデジタル通信が可能になる。代りに、これは、（I C で電子周波数フィルタを使用する代わりに）、各々別個の機械的共振周波数を有する複数の可撓性機械的素子を使用することによって実現できる。

40

【0135】

図 6 は、帯域通過フィルタを使用して信号を 2 つのコンポーネント、すなわち、プロセッサに供される A C データ通信コンポーネントと、（プロセッサに給電する前に D C に変

50

換される) A C 電力コンポーネントに分割する R L C 回路の例を示す。図 6 では、 V_{in} 入力電圧源は、この例では、前記のように、U S 信号に応じて圧電素子によって発生される A C 電圧を表す。同じ回路上に複数の帯域通過フィルタを含めるために同じ構造が推定され、上記のように F M データ転送を行うことができる。

【0136】

上記の説明と同様に(ただし逆に)、I C は出力電子信号を発生でき、この電子信号は、(オーディオスピーカ似の)可撓性膜に接続された圧電素子に変動電圧を発生する。電圧が変動すると、圧電素子は変動する機械的変形を受け、U S 波を発生する。これにより、上記のダウンリンク通信チャンネルと逆の方式で、アップリンク U S 通信チャンネルが発生される。この方法によって、粒子／移植可能デバイスは超音波信号を外部環境に送信できる。

10

【0137】

代りに、柔軟な膜の振動は、変調された交流電圧を静電マイクロアクチュエータに供給することによって(例えば、Conrad 他、Nature Communications (2015) 6:10078 を参照)、または IPMC (イオン性ポリマー-金属複合材)(例えば、Palmre 他、Scientific Reports 4:6176 を参照)、または電気を機械的作動に変換するサブ mm スケールの任意の他の好適な方法によって発生できる。後者の 2 つの方法(静電マイクロアクチュエータ、IPMC)は、電圧要件が低いため、アップリンクに圧電素子を使用するよりも、サブ mm 粒子／移植可能デバイスのシナリオでより適用可能である。

20

【0138】

アップリンク信号の振幅は、(粒子／移植可能デバイスによって使用される電力が、局所的な電源または遠隔電力転送機構の制限に起因して制約され、U S 信号は組織を通過するにつれてさらに減衰するため)、大幅に制約される。これにより、この信号の S N R が大幅に低下する場合がある。このため、このアップリンク通信信号は、体内側の短い距離で(信号が大幅に減衰する前に)通信するのに最も有用である可能性がある。代りに、このアップリンク信号は体外のより長い距離で受信できるが、S N R を改善するには体外の複数の U S 受信器のより高感度なアレイが必要な場合がある(以下の例 4 を参照)。

【0139】

異なる位置に配置された異なる形状および材料の 1 以上の可撓性機械コンポーネントを、上記の方法に基づいて粒子／移植可能デバイス上で組み合わせて、最適な効果を達成することができる。可撓性機械コンポーネントは、ポリマー P E T などの様々な可撓性材料で作ることができる。それを製造する代表的な方法には、直接または垂直レーザー書き込み、ロールアップ方法、フォトリソグラフィエッチングまたはスピニング技術によって例示されるようなテンプレート支援合成が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0140】

P E T カンチレバーの非限定的な例として、長さを 90 ミクロン、幅と厚さを 30 ミクロンに選択する。ヤング率が $2 \times 10^9 / \text{m}^2$ 、密度が $1.4 \text{ g} / \text{cm}^2$ の場合、共振周波数は約 200 K H z である(カンチレバーの長さ方向に直交するカンチレバー機械共振の標準式を使用)。幾何学的パラメータと材料の選択を適切に調整することで、共振周波数を 100 倍以上変化させることができ、必要に応じて K H z ~ M H z の範囲を簡単にカバーし、通常の超音波パルスの周波数範囲をカバーする。

40

【0141】

上記の設計により、単一の単位体積または領域で複数の粒子または移植可能なデバイスを個々に制御できる。各粒子／移植可能デバイスは異なる共振周波数を有することができるため、特定の U S 信号によって、単一の粒子／移植可能デバイスと個々の給電および／または通信が可能になる。

【0142】

いくつかの実施形態では、粒子またはデバイスへの電力転送および／またはそれらとの通信は、外部信号発生器によって送信される超音波信号を使用する。信号は、空洞または

50

その近くの可撓性振動膜／カンチレバー（図 2 A、2 B、3 A、3 Bを参照）または露出した圧電素子を使用して、粒子またはデバイスで受信できる。空洞が中空の場合、空洞の近くのカンチレバー／膜による超音波振動ピックアップの効率は、インピーダンス整合が不十分なために低下する可能性がある。これが問題になる場合は、空洞を粘弾性材料で満たすことができ、より効率的な音響インピーダンスマッチングとカンチレバー／膜のより良い振動が可能になる。

【0143】

例 3：粒子／移植可能デバイスによる IC（集積回路）制御の機械的操作を実行する方法。

【0144】

上記の例 1 および 2 では、粒子／移植可能デバイスに遠隔で電力を供給する方法または粒子／移植可能デバイスと通信する方法を説明している。給電方法（遠隔電力転送／局所的電力貯蔵／生物学的燃料獲得／その他）に関係なく、通信方法（RF／誘導－貯蔵／US／人体通信／その他）に関係なく、埋め込まれた IC（集積回路）によって制御される、粒子／移植可能デバイスによる特定のタイプの局所的機械的操作が望ましい場合がある。興味深い可能性のある特定のタイプの操作には、

- ・粒子／移植可能デバイスに含まれるペイロード（薬物など）のトリガーされた放出、
- ・組織内の粒子を推進するために、粒子に付着した外鞭毛の機械的運動、および
- ・可撓性外部アームを使用する表面の至るところのクロール運動がある。

【0145】

このようなタイプの操作は、電気信号（IC 出力）を低電圧要件でサブ mm スケールの機械的作動／変形に変換する方法を使用して実装できる。これらの方法には、静電マイクロアクチュエータ（例えば、Conrad 他、Nature Communications（2015）6：10078を参照）、IPMC（イオン性ポリマー金属複合体）（Palmre 他、Scientific Reports 4：6176）または他の好適な方法が含まれる。電気信号を使用して、マイクロスケールでの機械的作動を発生する方法が与えられると、次の設計は、例示的な実装である。

【0146】

例えば、図 4 A は、空洞にカプセル化されたペイロード 410 を運ぶ粒子／移植可能デバイス／担体 400 の一実施形態を図解する。粒子 400 は、埋め込まれた IC 402 を含む。アクチュエータに接続された膜 406 は、空洞を密封する（図 4 A、上部）。アクチュエータは、粒子／担体 400 に埋め込まれた IC 402 によって制御される。アクチュエータは、IC 402 からの信号に応じてシールを曲げて開く。シールが開き、ペイロードが空洞の外側に拡散するのを可能にする（図 4 A、下）。

【0147】

図 4 B は、埋め込まれた IC 402 を有し、空洞にカプセル化されたペイロード 410 を運ぶ粒子／移植可能デバイス／担体 400 の別の実施形態を図解する。第 1 の膜 406 は、空洞を環境から個別化し、小さな開口部が拡散を制限する（図 4 B）。空洞を裏打ちする第 2 の膜（ペイロードの下）に接続され、その下にあるアクチュエータ 412 は、埋め込み IC 402 によって制御される。アクチュエータ 412 は、IC 402 からの電気信号に応じて空洞を裏打ちする第 2 の膜を押し上げ、ペイロード 410 を空洞から押し出す（図 4 B、下）。

【0148】

図 4 C は、埋め込まれた IC 402 を有し、空洞にカプセル化されたペイロード 410 を運ぶ粒子／移植可能デバイス／担体 400 の別の実施形態を示す。第 1 の膜 406 は、空洞を環境から個別化し、小さな開口部が拡散を制限する（図 4 C、上）。空洞内側のアクチュエータ 414 は、埋め込み IC 402 によって制御される。アクチュエータ 414 は、IC からの信号に応じて前後に振動し、空洞内の圧力を増加させる。その結果、ペイロードは空洞から外側に押し出される（図 4 C、下）。

【0149】

10

20

30

40

50

代りに、図 4 D に図解されるように、アクチュエータ 4 1 6 を粒子の外側に置き、可撓性鞭毛に連結することができる。変動する電気信号は、鞭毛の振動を引き起こし、粒子を前進させる。

【0150】

代りに、図 4 E に例示されるように、1 以上の可撓性クローリングアームが外側の粒子に接続される。いくつかの別個の電気信号が各柔軟なクローリングアームの別個の関節を制御し、表面上でクローリング運動を発生する。粒子がクロールする表面は、粒子に対して任意の配向（水平／垂直／など）に配置でき、クロールアームは粒子のどこにでも配置できる。図 4 E に例示されるように、2 本のクローリングアームのみが示されている。クローリングアームの合計数は 2 より大きくすることができ、まさに 2 本のクローリングアームを使用した場合よりも安定した動作と大きなトルクを実現できる。クロール運動は、粒子を前方に推進する外部印加回転電磁場、または周囲の生物学的媒体をより容易に浸透させる物質で粒子を化学的コーティングまたは注入するなど、他の機構によって支援することもできる。（タンパク質分解酵素）

【0151】

粒子／移植可能デバイスに含まれるペイロードのトリガー放出の別の実施形態が図 1 1 に示されている。図 1 1 は、粒子／移植可能デバイス内の空洞またはリザーバに含まれたペイロードを示す。ペイロードは、空洞の内側のドライバの組み合わせを使用して、空洞の外側のペイロードを押し、空洞を開閉するバルブを通して放出される。

【0152】

トリガー方式で粒子／移植可能デバイスからペイロードを排出するための他の MEM 制御構成には、

- ・排出用の熱／圧電インクジェットと早期漏出を防止する逆止弁を有する液体ペイロード。
- ・使い捨て逆止弁を有する複数の液体チャンバー用の複数の熱／圧電インクジェット（ペイロードの徐放制御が可能）。
- ・熱作動式ニチノールバルブを備えた加圧チャンバー内の液体。
- ・1 つずつ融解する、ペイロードを含む複数の固体ペレット（IC によって制御される熱ヒーターアレイ）。
- ・ニチノールスプリングにより 1 つずつ放出される、薬物を含んだ PLA 固体ペレット。
- ・マイクロカプセル化されたペイロードを破裂させるのに使用できるヒーターのアレイ（担体膜は熱に敏感）が含まれるが、これらに限定されない。

【0153】

この例の原理と論理は、切開、注射、解析のための環境からの物質のカプセル化などの局所的な外科手術など、複数の他のタイプの局所的な機械的操作に拡張できる。

【0154】

例 4：集中制御ステーションを利用して、複数のデバイス／粒子のフリートを制御する方法。

【0155】

上記の例 1、2、および 3 では、粒子／移植可能デバイスに給電し、それらと通信し（アップリンク＋ダウンリンクチャネル）、埋め込み IC（集積回路）からの信号を使用して粒子による局所的機械的操作を制御する様々な方法について記載する。多くの臨床シナリオでは、複数の粒子または移植可能デバイスを同時に制御することが有益な場合がある。例えば、異なる薬物／治療を同時に提供したり、時間に敏感に統制された様式で診断を集めたりするには、複数のデバイスが必要になる場合がある。ある粒子／移植可能なデバイスから別のデバイスにデータを転送する必要がある場合（例えば、局所的化学的測定、薬物放出の確認）がある。

【0156】

ただし、前述のように、信頼性の高いダウンリンク通信方法（誘導ベース、US）が提供されている一方で、アップリンク通信方法は、粒子／移植可能デバイスを送信すること

10

20

30

40

50

の電力制限および組織の信号減衰に起因して、SNRが制限されることが多い。このようなアップリンク通信システムには、US、RF、HBC (Human Body Communication、US7,307,544を参照)が含まれる。アップリンク信号を正確に解読するには、信号を増幅して干渉を除去する複雑な信号処理回路が必要になる場合がある。サブmmスケールで複雑な信号処理回路を実装することは、スペースの制約により困難であるが、体外で行う方が簡単である(スペースの制約がなく、自由に大きな計算能力を使用できる)。

【0157】

図5A~5Cは、次のコンポーネントで構成されるシステム設計を示す。

・医療要件に応じて体内に置かれている複数の粒子または移植可能デバイス。デバイスは相互に通信する必要がある場合がある。

10

・必要な場合、粒子／移植可能デバイスに遠隔給電するために、体外に置くことができる1以上の遠隔給電デバイス。

・粒子／移植可能デバイスに信号を送信するために、体外に置かれる1以上のダウンリンク通信デバイス。通信デバイスは、磁気誘導、US、または他の方法に基づいていてもよい。通信デバイスは、コンピュータまたは集積回路であり得る集中制御ステーションに接続される。

・体内の粒子／移植可能デバイスからのアップリンクチャネル通信を効果的に記録するために、体外に置かれる複数のアップリンク受信器またはセンサ。受信器は制御ステーションに接続され、制御ステーションはアップリンク信号を増幅およびフィルタ処理してそれを正確に解読する。

20

・必要な場合、1以上のアップリンク較正変換器を体外に置いて、アップリンクチャネル通信の正確な解読を可能にする。較正変換器は、アップリンク受信器／センサと同じ通信方法を利用し、これは、US、RF、HBC、または任意の他の適用可能な方法であり得る。アップリンク通信チャネルの解読手順については、以下を参照されたい。

【0158】

ダウンリンク通信方法は、アップリンク通信方法と同じである必要はない。

【0159】

制御ステーションは、必要に応じて個々のコマンドを粒子／移植可能デバイスに送信し、それらのフィードバックを収集する。ある粒子または移植可能デバイスから別のデバイスにデータを転送する必要がある場合は常に、それは、アップリンク通信チャネルを使用して、リレーとして使用される集中制御ステーションに転送される(図5B)。集中制御ステーションは、アップリンクチャネル信号を正確に解析し、ダウンリンクチャネルを使用して個々の信号を送信する(図5C)。

30

【0160】

このシステム設計は、回転電磁場によって推進される磁気粒子と互換性があり、単一のシステムコンポーネントが複数の目的に役立つ経済的な設計を提供する。例えば、回転電磁場は、体外に配置されたヘルムホルツ、マックスウェルコイル、またはそれらの組み合わせのセットによって発生することができる。同じコイルは、粒子との遠隔電力転送とダウンリンク通信に使用できる。アップリンクチャネルは、皮膚に置かれたUSセンサ、または皮膚のHBC電極、または他の方法を使用して実装できる。

40

【0161】

同様に、USを使用する場合、それは、複数の目的に利用でき、システム設計を大幅に簡素化し、コストを削減できる。例えば、体外に置かれたUS送信器／受信器は、粒子／移植可能デバイスの遠隔給電、組織内の粒子／デバイスの場所の追跡、粒子／デバイスとのダウンリンクおよびアップリンク通信に使用できる。

【0162】

アップリンク通信チャネルをデコードする手順：

【0163】

アップリンク受信器／センサおよびアップリンク較正変換器は、内部粒子／移植可能デ

50

バイスから送信されたアップリンク信号のSNRを増加させるために使用される。信号を1つの粒子から他の至るところの組織に（低いSNRで）直接送信する代わりに、アップリンク信号が外部制御ステーションによって解読され、次に、ダウンリンクを使用して適切な粒子に（高いSNRで）中継し返される。以下のような、体外に配置された複数のアップリンクセンサを利用してSNRを高めるためのいくつかのオプションを考案できる。

・複数のセンサを利用した同じ送信信号の平均化。ガウスノイズの仮定の下で、元の信号Sは外部センサiで $F(S) + \varepsilon_i$ として測定され、ここで、 $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma)$ （つまり、正規分布の平均ゼロ変数）。F(S)が他の方法（以下の例を参照）を使用して解読できると仮定すると、n個のセンサで信号を平均して結果を得ることができる。

【0164】

【数1】

$$\frac{1}{n} \sum_{i=0}^n F(S) + \varepsilon_i = F(S) + \frac{1}{n} \sum_{i=0}^n \varepsilon_i \quad \text{方程式 3}$$

【0165】

ノイズ係数は、センサの数の平方根に反比例し、つまり、

【0166】

【数2】

$$\frac{1}{n} \sum_{i=0}^n \varepsilon_i \sim N(0, \frac{\sigma}{\sqrt{n}}) \quad \text{方程式 4}$$

【0167】

したがって、体外で複数のセンサを使用すると、必要なだけSNRが効果的に増加し、これは、単一のセンサだけを使用するのでは不可能である。

・送信された信号に対する身体の周波数応答を計算し、信号をデコードする逆変換を考案する。

【0168】

上記の公式では、F(S)は、初期信号Sが人体を通過するときに、人体によって初期信号Sに適用される変換である。これを解読するために、システムの周波数応答またはパルス応答が必要であると推定し、信号を正確に解読する逆フィルタF'を設計する。線形の既知の周波数応答（例えば、振幅と位相の変化）を想定すると、異なる周波数の逆変換の線形の組み合わせを使用して信号を解読できる。この目的のために、Fiが周波数iでコンポーネントに適用される変換であると仮定する。単純な場合、Fiは、位相シフトと振幅の変化を組み合わせた複素数による単純な乗算である。そのシナリオでは、Fは、Fiが対角を占める対角行列として記載できる。Fが非特異の場合、F'i＝使用されて逆対角行列F'を作成できる各周波数コンポーネントiの逆変換。したがって、外部制御ステーションは受信信号をF'F(S)＝Sとして解読できる。

【0169】

この手順では、関数Fiの正確な推定値が必要である。第1のステップとして、外部アップリンクセンサと外部アップリンク較正変換器を、最終的に粒子／移植可能デバイスが配置される関連する本体部の至るところに配置できる。較正変換器は、事前定義された較正信号のセットを様々な周波数（または連続周波数掃引）で身体の至るところに送信する。各較正信号への応答を測定するセンサは、周波数応答の対応する特性（例えば、位相、振幅の変化）を計算する。変換器とセンサの両方が制御ステーションに接続されているた

10

20

30

40

50

め、位相と振幅を正確に測定するために協調することができ、関連する身体領域の至るところに配置された異なる変換器対ペアを使用して手順を複数回繰り返すことができる。次に、上記のように、得られた周波数応答関数が各周波数 F_i に対して反転される。最後に、上記の変換 F' が計算され、制御ステーションによって信号が回動される。この手順は、外部較正変換器を使用せずに実行できる。代わりに、較正信号は、体内の粒子／移植可能デバイスによって送信され、体外のアップリンクセンサによって受信することができる。

【0170】

F' を推定するこの手順は、既存のアルゴリズムを使用して周波数応答関数を推定し、かつ制御システムを使用してデジタル逆関数を考案することにより、非線形周波数応答関数に拡張できる。例えば、それは、Lang & Billings の IEEE Transactions on Circuits and Systems—II: Analog and Digital Signal Processing, Vol. 47, No. 1, January 2000. に記載されている方法を使用できる。外部制御ステーションを使用すると、（サイズと電力の制約があるため、体内の粒子／移植可能デバイスに実装する場合は困難である）このような複雑な信号処理ロジックを自由に実装できる。

【0171】

さらに、アップリンク信号（例えば、人体のベースラインUSノイズ、周囲の電力機器によって発生された周囲の電気信号）のない状態でバックグラウンド信号を解析することにより、体外に配置された信号処理機器（例えば、特定の帯域通過フィルタ）を使用してバックグラウンド信号をフィルタ処理することができる。要約すると、チップサイズ、電力要件、および計算能力の制限により、体内に配置された単一の粒子または移植可能デバイスによる受信アップリンク信号の解釈は困難である。ただし、数値解析および信号処理機能を有する集中制御ステーションに接続された外部センサアレイを使用することによって、これが実現可能になる。

【0172】

本明細書では本発明の一定の特徴を図解および記載してきたが、多くの改変、置換、変更、および同等物が当業者に思い浮かぶであろう。したがって、添付の特許請求の範囲は、本発明の真の精神の範囲内にあるそのような全ての改変および変更を網羅することを意図していることを理解されたい。

10

20

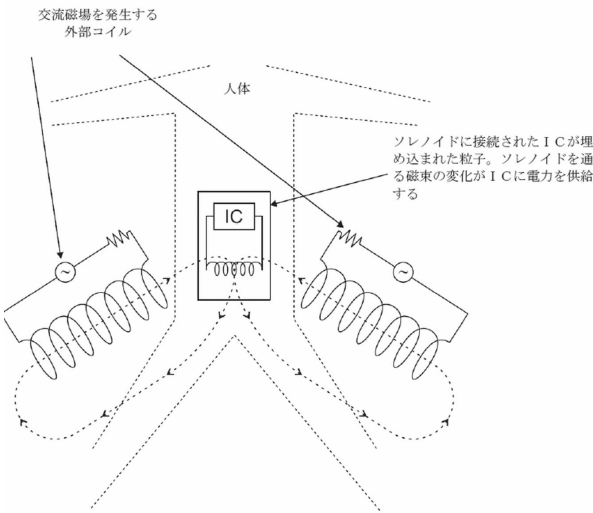
30

40

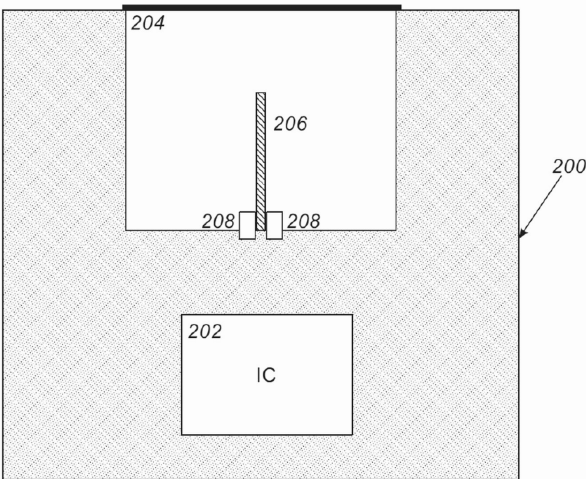
50

【図面】

【図 1】

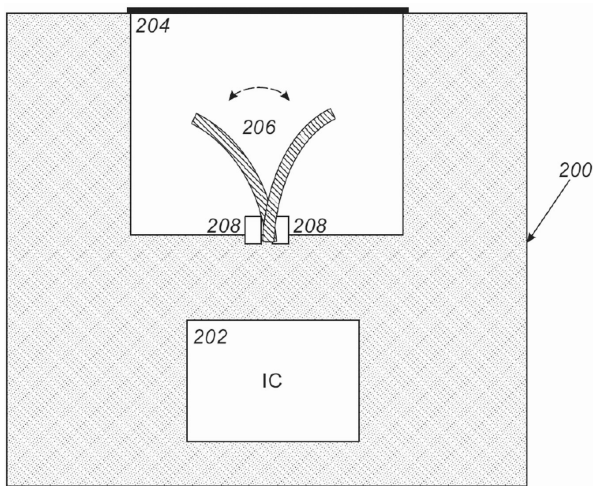


【図 2 A】

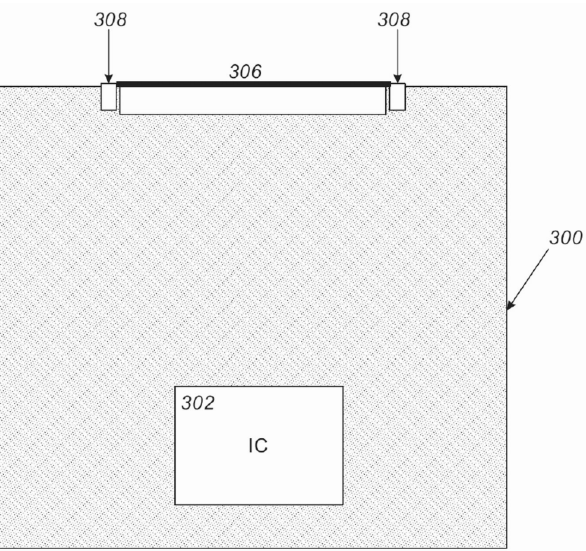


10

【図 2 B】



【図 3 A】



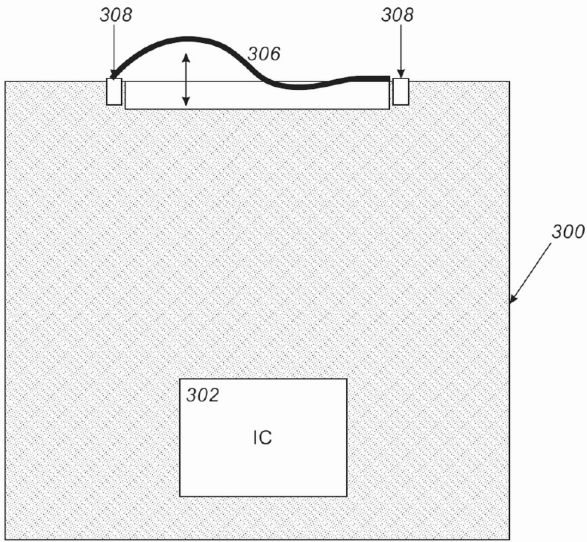
20

30

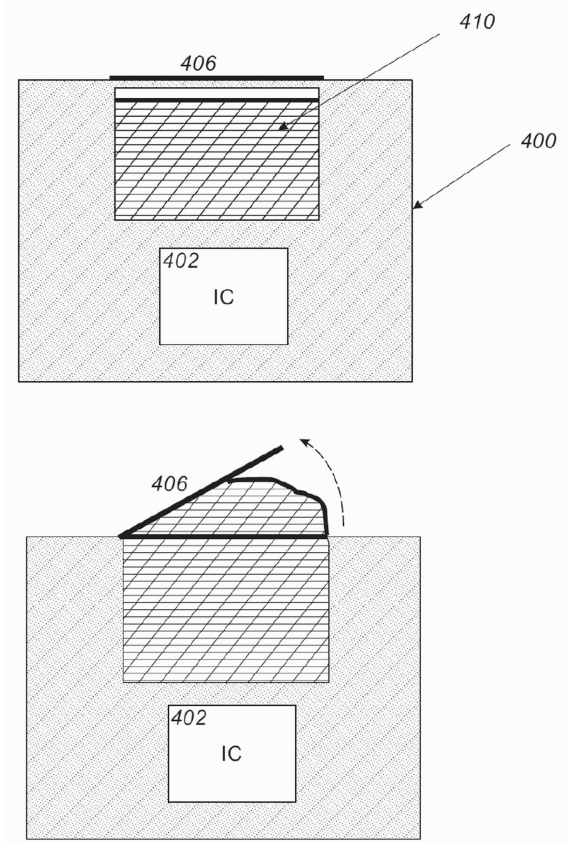
40

50

【図 3 B】



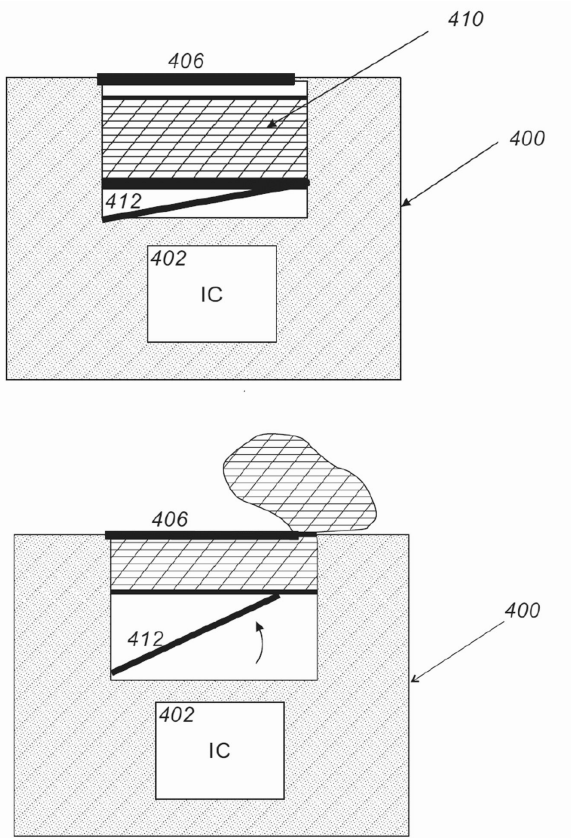
【図 4 A】



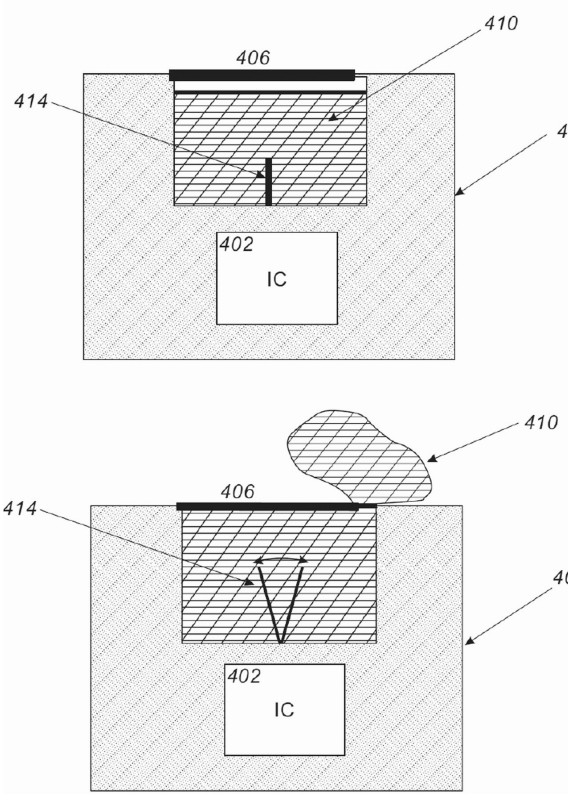
10

20

【図 4 B】



【図 4 C】

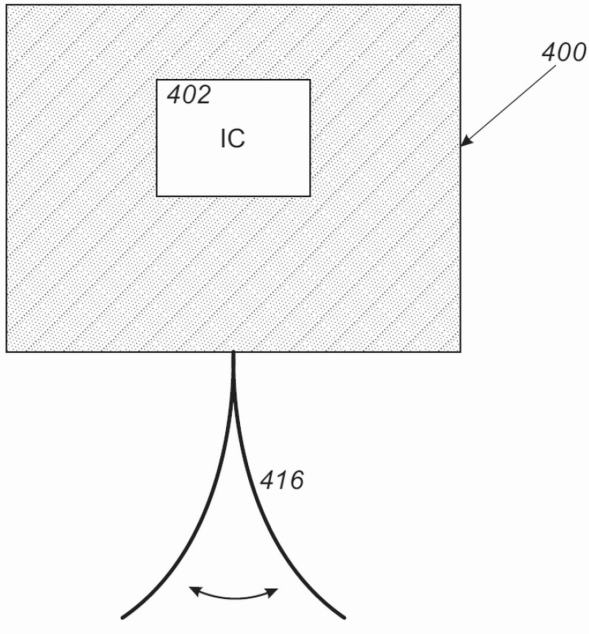


30

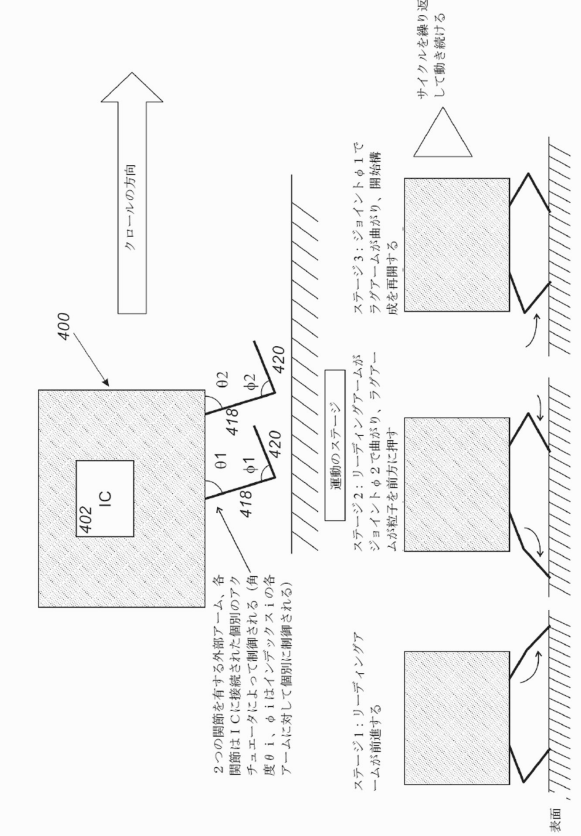
40

50

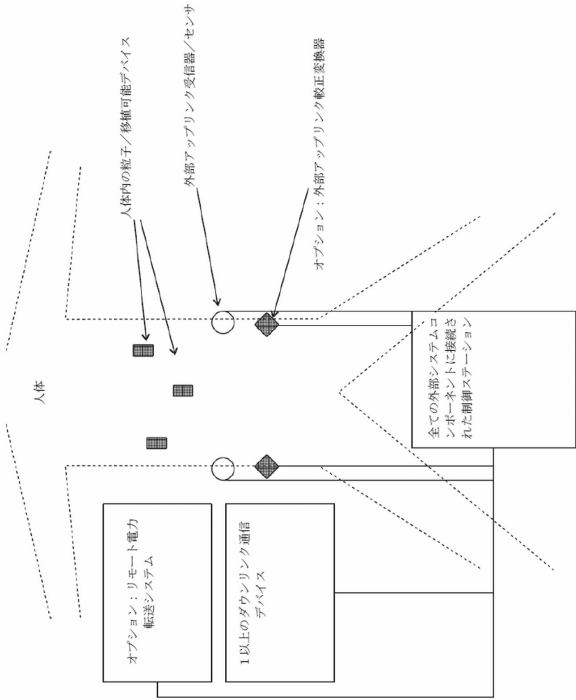
【図 4 D】



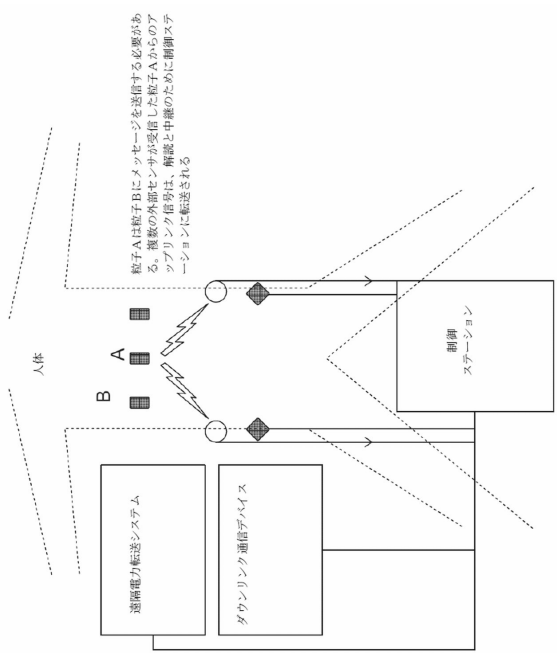
【図 4 E】



【図 5 A】



【図 5 B】



10

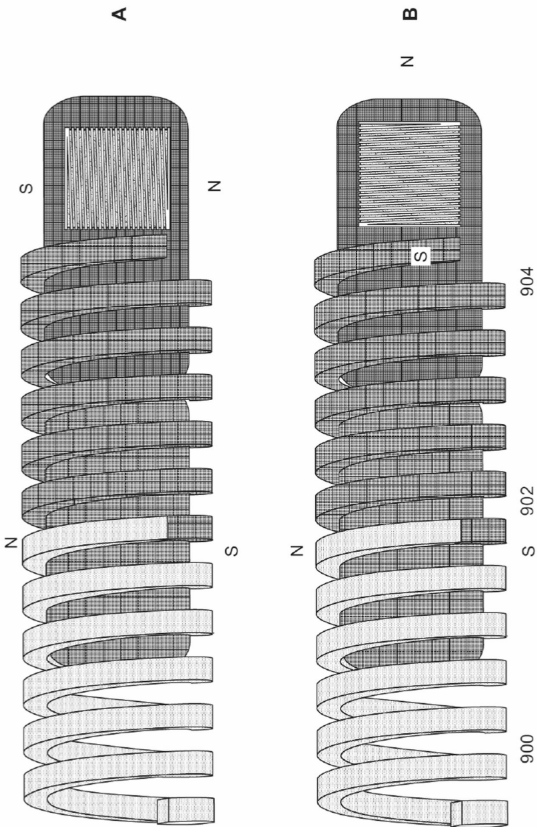
20

30

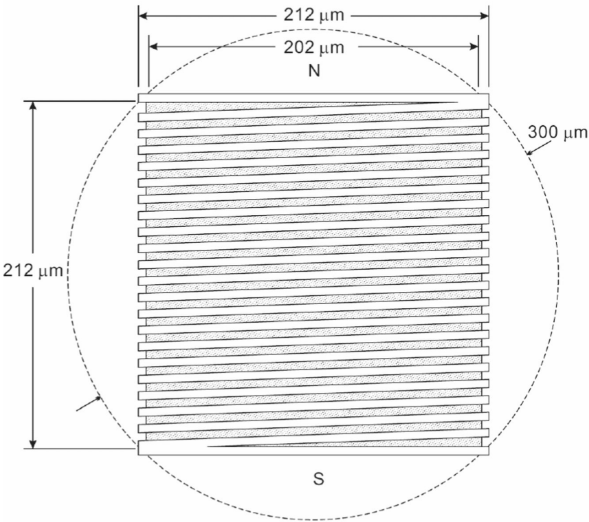
40

50

【図 9】



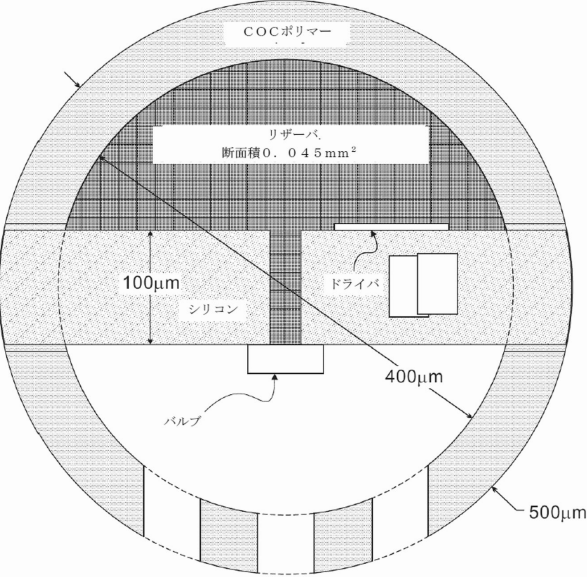
【図 10】



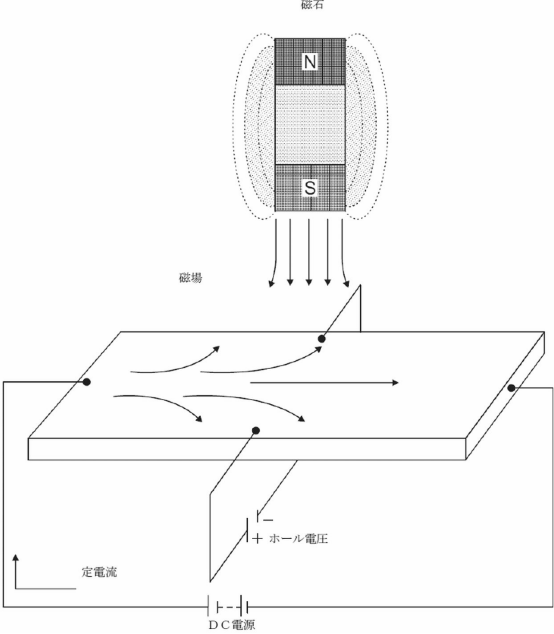
10

20

【図 11】



【図 12】



30

40

50

フロントページの続き

- (72)発明者 キセリョフ、アレックス
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 3 0 ・サン ディエゴ・ショアポイント ウェイ 4 2 0 3
- (72)発明者 フィールド、レスリー
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 2 8 ・ポルトラ ヴァレー・ウェイサイド ロード 8 1 1
- (72)発明者 ブライニング、マトゥース
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 5 1 2 5 ・サン ホゼ・アリサル アヴェニュー 1 5 8 5
- (72)発明者 バース、フィリップ
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 2 8 ・ポルトラ ヴァレー・ウェイサイド ロード 8 1 1
- 審査官 宮崎 敏長
- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 9 0 7 5 2 (US, A 1)
国際公開第 2 0 0 9 / 1 4 5 4 0 5 (WO, A 1)
特開 2 0 0 3 - 2 7 5 1 7 0 (JP, A)
米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 3 3 5 6 9 (US, A 1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
- A 6 1 B 1 7 / 0 0
A 6 1 B 3 4 / 3 0
A 6 1 B 9 0 / 0 0
A 6 1 J 3 / 0 0
A 6 1 K 9 / 0 0
A 6 1 K 9 / 1 4
A 6 1 K 9 / 5 0