



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2016년11월10일  
 (11) 등록번호 10-1674904  
 (24) 등록일자 2016년11월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 A61N 1/30 (2006.01) A61B 18/18 (2006.01)  
 A61M 37/00 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2011-7022469  
 (22) 출원일자(국제) 2010년02월25일  
 심사청구일자 2015년02월16일  
 (85) 번역문제출일자 2011년09월26일  
 (65) 공개번호 10-2011-0138357  
 (43) 공개일자 2011년12월27일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/025416  
 (87) 국제공개번호 WO 2010/099321  
 국제공개일자 2010년09월02일  
 (30) 우선권주장  
 61/155,880 2009년02월26일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 JP03372250 B  
 US20050171575 A1  
 US5505700 A  
 WO2007111365 A1

(73) 특허권자  
 더 유니버시티 오브 노스 캐롤라이나 앳 채플 힐  
 미합중국 노스 캐롤라이나 27599 채플 힐 비숍 홀  
 308  
 (72) 발명자  
 데시몬, 조셉  
 미국 노스캐롤라이나 27615, 채플 힐, 크레센트  
 릿지 7315  
 네피어, 메리  
 미국 노스캐롤라이나 27510, 카르보로, 우즈 위크  
 코트 106  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
 특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 18 항

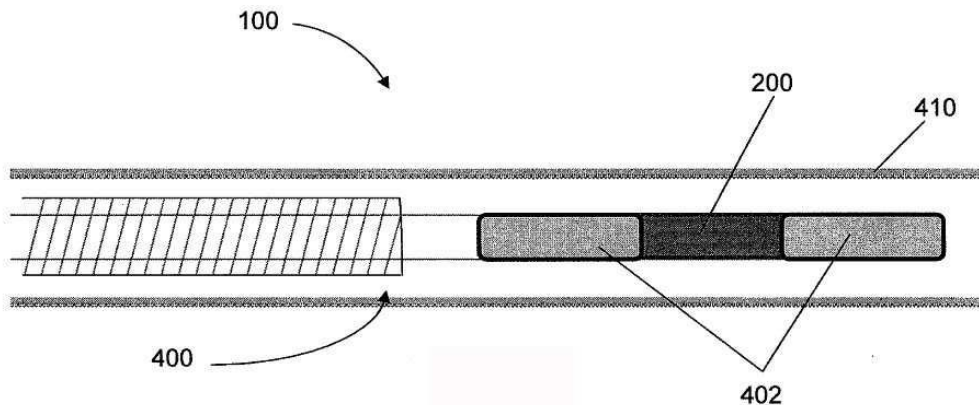
심사관 : 윤지영

(54) 발명의 명칭 **중재형 약물전달 시스템과 그 방법**

**(57) 요약**

체내 조직의 표적부위에 국소적으로 약물을 전달하기 위한 전달 시스템이 제공된다. 약물전달 시스템은 체내 조직의 표적부위에 가까이 위치하도록 제작된 소스전극을 포함한다. 상대전극이 소스전극과 전기적으로 연결되며, 소스전극과 함께 표적부위 부근에서 국소화된 전기장을 형성한다. 저장기가 국소화된 전기장과 상호작용이 가능하도록 배치된다. 저장기는 국소화된 전기장에 노출되는 경우 표적부위로 전달될 수 있는 피전달체를 저장하도록 구성된다. 또한, 이와 관련된 방법이 제공된다.

**대표도** - 도10



(72) 발명자

**필라이, 조나단**

미국 노스캐롤라이나 27514, 채플 힐, 윌로 드라이브 1002, 아파트 105호

**바이른, 제임스**

미국 노스캐롤라이나 27514, 채플 힐, 힐스보로우 스트리트 425, 아파트 9씨

**로우쉬, 루카스 밀러**

미국 노스캐롤라이나 27516, 채플 힐, 하이그로브 로드 601

**예, 쟈 쟈**

미국 노스캐롤라이나 27516, 채플 힐, 레이크 매너 로드 304

**패럿, 매트**

미국 노스캐롤라이나 27510, 카르보로, 올드 페예 테빌 로드 222, 아파트 301호

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

체내 조직의 표적부위에 약물을 국소적으로 전달하기 위한 전달 시스템에 있어서,

체내 조직의 표적부위에 가까이 위치하도록 제작된 소스전극으로서, 상기 소스전극은 다른 길이를 가지며 독립적으로 구동되는 프로브들의 어레이를 포함하여 상기 프로브들이 서로 다르게 제어될 수 있고, 상기 소스전극은 상기 프로브들의 주위 및 사이에 배치되는 복수의 절연부재를 포함하여 피전달체(cargo) 전달구역을 형성하는 소스전극;

상기 소스전극과 전기적으로 연결되며 상기 소스전극과 함께 표적부위 부근에서 국소화된 전기장을 형성하도록 구성되는 상대전극; 및

상기 국소화된 전기장과 상호작용할 수 있는 저장기(reservoir)로서, 상기 소스전극과 상기 상대전극 사이에 형성된 국소화된 전기장에 노출되는 경우 표적부위로 전달될 수 있는 피전달체를 저장하도록 구성되는 저장기를 포함하는 전달 시스템.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 소스전극과 상기 상대전극 중 적어도 하나를 생체 내에서 체내 조직의 표적부위 가까이 삽입하도록 구성된 전극 배치장치를 더 포함하는 전달 시스템.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 전극 배치장치와 소통하며 상기 전극 배치장치에 의한 상기 소스전극 및 상기 상대전극의 배치를 가이드하도록 구성되는 제어 시스템을 더 포함하는 전달 시스템.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, 상기 전극 배치장치가 카테터 장치의 세로축을 따라 직렬적으로 배치된 제1 및 제2 팽창부재를 포함하고, 상기 소스전극은 상기 제1 및 제2 팽창부재 사이에 축방향으로 배치되어, 상기 제1 및 제2 팽창부재가 팽창하여 상기 표적부위를 폐색시키면 상기 표적부위가 고립되며 상기 피전달체의 전달이 상기 표적부위로 국한되는 전달 시스템.

#### 청구항 5

제2항에 있어서, 상기 전극 배치장치는 천공된 고분자 피복을 포함하는 카테터 장치이고, 상기 카테터 장치의 상기 천공된 고분자 피복에 형성된 복수의 천공들을 통해 상기 피전달체가 유출될 수 있는 전달 시스템.

#### 청구항 6

제2항에 있어서, 상기 전극 배치장치가 근단부(proximal end) 및 상기 표적부위 가까이로의 배치를 위해 상기 소스전극이 그 주위에 배치되는 원단부(distal end)를 포함하고, 상기 소스전극은 상기 저장기를 형성하는 중공 니들부재를 포함하며, 상기 근단부는 상기 근단부 및 원단부를 유체적으로 연결시켜 상기 저장기에 상기 피전달체를 원격적으로 충전시킬 수 있는 포트를 가지는 전달 시스템.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 피전달체가 이온성 소분자, 핵산, 단백질, 유기 나노입자, 치료제 및 영상화제 중 적어도 하나를 포함하는 전달 시스템.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 프로브들이 얇은 와이어, 포일, 메시, 펠렛, 디스크, 스텐트, 클램프, 프롱(prongs), 클립, 니들, 중공 튜브 및 이들의 조합을 포함하는 전달 시스템.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 복수의 절연부재 중 적어도 하나의 절연부재는 상기 저장기로부터 방출되는 상기 피전달체의 수송특성에 방향성을 제공하도록 구성되는 전달 시스템.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 복수의 프로브들 중 적어도 하나의 프로브는 영상화 장치를 포함하여 상기 소스전극이 상기 표적부위 가까이로 배치되는 것을 영상화할 수 있는 전달 시스템.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 상대전극이 적어도 부분적으로 상기 상대전극 주위에 배치되는 이온 선택성 막을 포함하며, 상기 이온 선택성 막은 피전달체가 아닌 이온들이 상기 피전달체가 상기 표적부위로 전달되는 것을 방해하는 것을 제한하는 하는 전달 시스템.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 상대전극과 작동 가능하도록 체결되는 냉각장치를 더 포함하고, 상기 냉각장치는 상기 상대전극을 이용한 전기장 형성과정 동안 상기 상대전극을 냉각하도록 구성되는 전달 시스템.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 상기 저장기가 적어도 부분적으로 상기 소스전극을 캡슐화하는 고분자 매트릭스로 구성되고, 상기 고분자 매트릭스는 상기 피전달체를 내부에 포함하여 전기장이 활성화되면 상기 피전달체가 상기 고분자 매트릭스로부터 상기 상대전극 쪽으로 확산되는 전달 시스템.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 고분자 매트릭스가 상기 적어도 하나의 절연부재를 캡슐화하고, 상기 적어도 하나의 절연부재는 상기 저장기로부터 방출되는 상기 피전달체의 수송특성에 방향성을 제공하도록 구성되는 전달 시스템.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 상기 저장기가 상기 소스전극으로부터 원격적으로 배치되고, 상기 저장기 및 상기 소스전극은 증공관 부재에 의해 유체적으로 연결되어 상기 피전달체가 상기 저장기로부터 상기 소스전극 가까이로 이동할 수 있는 전달 시스템.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 상기 저장기가 상기 피전달체가 함침된 패치부재를 포함하고, 상기 패치부재는 상기 표적부위 가까이 이식될 수 있는 전달 시스템.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 상기 소스전극 및 상기 상대전극이 각각 패치부재를 포함하고, 상기 소스전극의 패치부재 내부에는 상기 피전달체가 함침된 전달 시스템.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 소스전극과 상기 상대전극 사이에 전압을 가하여 전기장을 형성함으로써 상기 피전달체의 적어도 일부분을 상기 표적부위로 전달하는 수단을 더 포함하는 전달 시스템.

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

- 청구항 21
- 삭제
- 청구항 22
- 삭제
- 청구항 23
- 삭제
- 청구항 24
- 삭제
- 청구항 25
- 삭제
- 청구항 26
- 삭제
- 청구항 27
- 삭제
- 청구항 28
- 삭제
- 청구항 29
- 삭제
- 청구항 30
- 삭제
- 청구항 31
- 삭제
- 청구항 32
- 삭제
- 청구항 33
- 삭제
- 청구항 34
- 삭제
- 청구항 35
- 삭제
- 청구항 36
- 삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

**청구항 53**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명의 구현예들은 중재형 약물전달 시스템에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명의 구현예들은 예컨대 치료제와 같은 다양한 피전달체(cargo)가 생체 내에서 체내 조직의 표적부위로 신속하게 전달되도록 하기 위한 시스템 및 그 방법에 관한 것으로서, 상기 시스템은 이온토포레시스 방법에서와 같이 전기장을 이용하여 피전달체를 조직 내로 전달한다.

**배경 기술**

[0002] 약물과 치료제를 체내로 전달하기 위한 방법에는 여러 가지가 있다. 전통적인 전달방법에는 예컨대 경구투여, 국소투여, 정맥투여, 그리고 근육주사, 피내주사 및 피하주사가 포함된다. 치료제가 신체의 특정 부위에 국소적으로 전달되도록 해 주는 국소투여를 제외하면, 위에 언급한 약물전달 방법들은 일반적으로 치료제가 신체 전체 전달되도록 한다. 따라서, 이들 전달방법은 약물 및 치료제가 특정한 체내 조직에 국소적으로 전달되도록 하는 데에는 적합하지 않다.

[0003] 따라서, 특정한 체내 조직으로의 치료제 전달을 위하여 혈관 내 의료기기, 자연개구부 내시경수술(NOTES) 기기 및 이온토포레시스와 같은 다른 방법들이 개발되었다. 이온토포레시스는 전하를 띤 분자들이 조직을 쉽게 통과하도록 하는 약물전달 방법이다. 이온토포레시스는 일반적으로 전하를 띤 활성제와 그 비히클을 포함하는 이온토포레시스 챔버에 소량의 전하를 가함으로써, 기전력에 의한 반발력을 이용하여 이와 유사한 전하를 띤 고농도의 물질(일반적으로 치료제 또는 생활성제)을 경피적으로 전달하는 비침습적 방법으로 정의된다. 경우에 따라서, 하나 또는 두 개의 챔버에 유효성분과 그 용매(비히클)를 포함하는 용액이 수용된다. 양전하로 하전된 챔버(애노드)는 양전하를 띤 화학물질을 밀쳐내고, 음전하로 하전된 챔버(캐소드)는 음전하를 띤 화학물질을 피부 또는 타 조직 내로 밀쳐낸다. 치료제가 수동적으로 흡수되는 전통적인 경피투여 방법과 달리, 이온토포레시스에서는 전기장 내에서 능동적인 수송이 이루어진다. 전기장 존재 하에서, 주로 전기이동(electromigration) 및 전기삼투(electroosmosis) 현상에 의해 물질이 이동하게 된다. 예컨대, 이온토포레시스는 경피적 경혈관 관상동맥확장술(PTCA)에서 재발협착증을 제한 또는 방지하기 위해 확장된 혈관을 치료하는 데에 이용되어 왔다. PTCA 시술 과정에서, 국소마취 하에 심혈관계 내로 카테터를 삽입한 후 풍선부(balloon portion)를 팽창시켜 동맥의 루멘을 팽창시킨다.

[0004] 이온토포레시스에 의한 약물 또는 치료제의 전달은 경구투여의 큰 문제점인 약물의 초회통과 대사(first-pass metabolism)를 방지한다. 경구투여된 약물은 소화관에서 혈관으로 흡수되며, 약물을 포함한 혈액은 치료대상인 조직에 전달되기 전에 먼저 간을 통과하게 된다. 이때, 경구투여된 약물 중 상당량은 대사에 의해 비활성화되어 체내에서 약리작용을 발휘하지 못할 수 있다. 또한, 타 부위에서의 부작용을 줄이고 약물의 국소적 농도를 높이기 위해 국소전달이 요망되는 경우가 있다. 그러나, 치료제를 국소적으로 전달하기 위한 기존의 의료기기 기술은 해당 조직에만 선택적으로 치료제를 전달/포획하지는 못한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0005] 따라서, 다양한 약물과 치료제를 체내 조직 내에 선택적, 국소적으로 전달하고 그러한 피전달체를 조직 내에 고정화하기 위한 개선된 시스템과 방법의 제공이 요망된다 할 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0006] 이러한 요구 및 그 밖의 요구가 본 발명에 의해 충족되는 바, 본 발명은 일 태양에 있어서 전달 시스템, 특히 체내 조직의 표적부위에 약물을 국소적으로 전달하기 위한 전달 시스템을 제공한다. 상기 약물전달 시스템은 체내 조직의 표적부위에 가까이 위치하도록 제작된 소스전극을 포함한다. 상대전극이 소스전극과 전기적으로 연결된다. 상대전극은 소스전극과 함께 표적부위 부근에서 국소화된 전기장을 형성하도록 구성된다. 소스전극과 상대전극 중 적어도 하나를 체내 조직의 표적부위에 근접하게 삽입하도록 구성되는 전극 배치장치를 사용할

수 있다. 국소화된 전기장과 상호작용할 수 있는 저장기(reservoir)가 제공된다. 저장기는 소스전극과 상대전극 사이에 형성된 국소화된 전기장에 노출되는 경우 표적부위로 전달될 수 있는 피전달체를 저장하도록 구성된다. 일부 태양에 있어서, 피전달체는 원격적으로 약물 저장기에 탑재될 수 있다.

[0007] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 체내 조직의 표적부위로 피전달체를 전달하기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법은 전극 배치장치를 사용하여 생체 내에서 체내 조직의 표적부위 가까이 소스전극을 배치하는 단계와, 상기 소스전극과 전기적으로 연결되는 상대전극을 배치하는 단계를 포함하며, 이때 상기 상대전극은 상기 소스전극과 함께 표적부위 부근에서 국소화된 전기장을 형성하도록 구성된다. 상기 방법은 저장기가 국소화된 전기장과 상호작용할 수 있도록 저장기를 배치하는 단계를 더 포함한다. 상기 저장기는 상기 소스전극과 상기 상대전극 사이에 형성된 국소화된 전기장에 노출되는 경우 표적부위로 전달될 수 있는 피전달체를 저장하도록 구성된다. 일부 태양에 있어서, 상기 피전달체는 원격적으로 상기 약물 저장기에 탑재될 수 있다. 상기 방법은 상기 소스전극 및 상대전극 사이에 전압을 가하여 전기장을 형성하고, 그로 인해 상기 피전달체의 적어도 일부분을 표적부위로 전달하는 단계를 더 포함한다.

[0008] 또다른 태양에 있어서, 본 발명은 체내 조직의 표적부위를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 환자의 체강으로 치료제를 전달하여 저장하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 체내 조직의 표적부위 가까이 제1 전극을 위치시키는 단계와 상기 제1 전극과 전기적으로 연결되도록 제2 전극을 위치시키는 단계를 더 포함한다. 상기 방법은 상기 제1 및 제2 전극 사이에 전압을 가하여 상기 치료제가 체강으로부터 표적부위로 전달되도록 하는 단계를 더 포함한다.

**발명의 효과**

[0009] 이와 같이, 본 발명의 구현예들에 따르면 다양한 피전달체를 특정한 표적부위로 고도로 표적화되며 효율적인 방식으로 전달할 수 있다. 이 점에 있어서, 본 발명의 태양들은 다양한 이점을 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

[0010] 본 발명의 구현예들에 대한 이해를 돕기 위하여 첨부된 도면을 참조하기로 한다. 첨부된 도면은 단지 예시적인 것으로서 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 아니 되며 그 축척이 반드시 일치하는 것은 아니다.

도 1A 내지 1G는 본 발명의 일 구현예에 따른, 피전달체를 전달하기 위한 전기장을 형성하도록 구성된 소스전극과 상대전극을 가지는 전달 시스템의 다양한 구현예들을 보여주는 개략도이다.

도 2는 본 발명의 다른 구현예에 따른, 프로브들의 어레이를 갖는 소스전극을 가지는 전달 시스템의 부분도이다.

도 3은 본 발명의 또다른 구현예에 따른, 프로브들의 어레이를 갖는 소스전극을 가지는 전달 시스템의 부분도이다.

도 4는 본 발명의 일 구현예에 따른, 복수의 절연부재를 갖는 소스전극을 가지는 전달 시스템의 부분도이다.

도 5는 본 발명의 일 구현예에 따른, 조직 루멘 내에 배치된 전달 시스템의 부분도로서, 상기 전달 시스템은 상기 조직 루멘의 표적부위로의 선택적인 전달을 위한 전달 통제영역을 제공하도록 구성된, 복수의 독립적으로 제어되는 소스전극과 복수의 절연부재를 가진다.

도 6은 본 발명의 일 구현예에 따른, 카테터 장치를 사용하여 소스전극을 위치시키는 전달 시스템의 부분도로서, 상기 전달 시스템은 표적부위로의 선택적인 전달을 위한 전달 통제영역을 제공하도록 구성된, 복수의 독립적으로 제어되는 소스전극과 복수의 절연부재를 가진다.

도 7은 본 발명의 일 구현예에 따른, 피전달체를 내부에 포함하는 고분자 매트릭스 저장기에 의해 캡슐화된 소스전극을 가지는 전달 시스템의 부분도이다.

도 8A 및 8B는 소스전극과 적어도 하나의 절연부재를 가지는 전달 시스템의 부분도로서, 상기 소스전극 및 적어도 하나의 절연부재는 피전달체를 내부에 포함하는 고분자 매트릭스 저장기에 의해 캡슐화되어 있다.

도 9는 본 발명의 일 구현예에 따른, 전달 통제영역을 제공하도록 배치된 복수의 독립적으로 제어되는 소스전극과 복수의 절연부재를 가지는 전달 시스템의 부분도로서, 상기 소스전극 및 절연부재는 고분자 매트릭스에 내에

캡슐화되어 있다.

도 10은 본 발명의 일 구현예에 따른, 표적부위를 폐색하도록 구성된 한 쌍의 팽창부재 사이에 직렬적으로 배치된 소스전극을 가지는 전달 시스템의 부분도로서, 상기 팽창부재는 이완된 상태이다.

도 11은 도 10의 전달 시스템의 부분도로서, 상기 팽창부재가 표적부위를 폐색하여 피전달체의 전달이 그 내부로 제한되도록 팽창된 상태를 보여준다.

도 12는 본 발명의 일 구현예에 따른, 체내 조직의 표적부위로 피전달체를 전달하도록 구성된 중공튜브 니들부재를 포함하는 소스전극을 가지는 전달 시스템의 부분도이다.

도 13A 및 13B는 일정한 생체 내 위치의 표적부위로 피전달체를 전달하기 위하여, 소스전극에 대하여 다양한 방향으로 위치시킨 상대전극을 가지는 전달 시스템의 부분도이다.

도 14는 본 발명의 일 구현예에 따른, 상대전극을 냉각시키기 위하여 상대전극 주위로 연장된 냉각장치를 가지는 전달 시스템의 부분도로서, 상기 냉각장치는 상기 상대전극의 주위에 배치된 막 부위를 가진다.

도 15는 본 발명의 일 구현예에 따른, 상대전극을 냉각시키기 위하여 상대전극 주위로 연장된 냉각장치를 가지는 전달 시스템의 부분도로서, 상기 상대전극은 상기 냉각장치의 절연부재와 막 부위 사이에 배치되어 있다.

도 16은 상대전극을 냉각시키기 위하여 상대전극 주위로 연장된 냉각장치를 가지는 전달 시스템의 부분도로서, 상기 냉각장치는 그 원단부(distal end)에 냉매물질이 유출되도록 하는 천공들을 가진다.

도 17A 및 17B는 본 발명의 일 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 18A 및 18B는 본 발명의 다른 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 19A 내지 19C는 본 발명의 또다른 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 20A 및 20B는 본 발명의 또다른 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 21은 본 발명의 다른 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 22는 본 발명의 또다른 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 23A 및 23B는 본 발명의 일 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 24A 및 24B는 본 발명의 또다른 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 25는 본 발명의 또다른 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 26A 및 26B는 본 발명의 또다른 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 27은 본 발명의 일 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 28A 및 28B는 본 발명의 일 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 29는 본 발명의 다른 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 30A 내지 30C는 본 발명의 다른 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 31A 및 31B는 본 발명의 일 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 32A는 본 발명의 일 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 32B는 본 발명의 일 태양에 따른 도 32A의 실험적 사용을 평가한 결과를 보여준다.

도 33의 A-D는 본 발명의 다른 태양에 따른 전달 시스템의 다양한 사시도이다.

도 34는 본 발명의 일 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 평가한 결과를 보여준다.

도 35는 본 발명의 일 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 평가한 결과를 보여준다.

도 36은 본 발명의 또다른 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용을 보여주는 사진이다.

도 37은 본 발명의 일 태양에 따른 전달 시스템의 실험적 사용에 있어 예시적인 수치를 도시한 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0011] 이하에서 첨부된 도면들을 참조하여 본 발명의 구현예들보다 상세히 설명하도록 하겠다. 본 발명은 여러 다양한 형태로 구현될 수 있으며 본 명세서에 기재된 구현예들에 의해 제한되는 것으로 해석하여서는 아니 된다. 하기의 구현예들은 본 발명의 개시의 법적 요건을 충족하기 위해 제시되는 것이다. 명세서 전체에 걸쳐 참조부호는 동일한 구성요소를 지칭한다.
- [0012] 본 발명의 구현예들은 치료제(이하 "피전달체"라고도 함)를 세포 내부를 포함하는 특정한 위치로, 안전하고 효과적인 방식으로 전달하기 위한 시스템 및 방법에 관한 것이다. 이러한 시스템은 정상적인 조직 또는 세포에 대한 영향이 없이 유효량의 치료제를 병소부위에 전달할 수 있으며, 따라서 부작용의 발생을 줄이거나 방지한다. 또한, 이러한 시스템은 전기를 이용하여 생체의 벽 조직 또는 세포 내로의 국소적인 치료제 전달을 향상시킬 수 있다. 이들 시스템은 특정한 위치의 조직 및 세포를 표적화하여, 표적화되지 않은 조직 및 세포에 대한 영향을 최소화하면서 해당 위치에 직접 치료제를 전달하도록 설계된다. 특히, 본 발명의 구현예들은 이온토포레시스 등의 방법에 의해 약물 및 치료제가 저장기로부터 체내 조직 및 세포로 이동하는 속도를 높일 수 있는 전기적 동력을 제공하는 시스템에 관한 것이다.
- [0013] 보다 구체적으로, 본 발명의 구현예들은 해당 부위에 형성된 국소화된 전기장의 영향 하에서 하전된 물질과 하전되지 않은 물질의 수송특성의 차이를 이용한다. 하전된 물질과 하전되지 않은 물질의 전반적인 수송특성은 3가지 기본적인 동력, 즉 수동적 확산, 전기삼투, 그리고 전기이동의 의해 결정된다. 수동적 확산이란 화학물질이 농도가 높은 곳에서 낮은 곳으로 이동하는 것이다. 전기삼투는 외부의 하전된 물질의 이동에 수반된 용매의 흐름에 따라 용질이 이동하는 것이다. 전기삼투는 하이드로키네시스(hydrokinesis)라고 하는 용매의 흐름을 포함한다. 전기이동은 인가된 전기장에 의해 하전된 물질이 반대 극성을 갖는 전극으로 이동하는 것이다. 전기적으로 중성인 물질은 수동적 확산과 전기삼투에 의해서만 수송되는 반면, 하전된 물질의 경우 세 가지 수송 메커니즘, 즉 수동적 확산, 전기삼투 및 전기이동이 모두 연관된다.
- [0014] 이와 관련하여, 본 발명의 구현예들은 제어된 전기장을 이용하여 치료제를 인체 내의 위치로 국소적으로 전달하기 위한 중재형 약물전달 시스템 및 방법을 제공할 수 있다. 상기 시스템은 치료제를 해당 부위로 특이적으로 전달하도록 제작될 수 있으며, 따라서 표적화되지 않은 조직에 대한 영향을 줄이면서 치료제의 전달효율을 높일 수 있다. 본 발명의 구현예들은 치료제를 혈관 내 또는 복막 내 경로를 통해, 최소침습수술 및 자연개구부 내 시경수술(NOTES)에 의해 전달하도록 구현될 수 있다. 전기장의 작용은 프로그래머블 전원장치 또는 함수발생기에 의해 제어될 수 있다. 다양한 전극의 설계 및 배치 구성을 통해 피전달체를 고도의 정확성으로 해당 조직에 국소적으로 전달할 수 있다. 전달 시스템의 제어방출 특성은 해당 화학물질 및 나노입자의 전하, 크기, 전도도, 농도 및  $pK_a$ , 주위환경의 pH, 해당 부위의 저항, 가해진 전류 및 전압, 전극의 설계 및 해당 부위의 부이온의 양에 의존할 수 있다.
- [0015] 본 발명의 구현예들은 종양, 폐, 위장(GI) 및 신경과 같은 다양한 분야에서 치료제의 전달을 위해 이용될 수 있다. 본 발명의 구현예들은 중재적 종양학 분야에서 예컨대 췌장암, 폐암, 식도암, 방광암, 대장암, 간암, 전이성 간암, 담도암, 신장암, 자궁경부암, 전립선암, 난소암, 감상선암, 자궁암 및 백혈병을 포함하는 다양한 암의 치료를 위해 이용될 수 있다. 특히, 골수 조직을 표적으로 하는 경우에 유리할 수 있다. 또한, 폐질환, 신경 질환 및 심혈관질환의 치료에도 이용될 수 있다.
- [0016] 경우에 따라, 본 발명의 구현예들은 이온토포레시스 방법을 이용할 수 있다. 본 명세서에서, 용어 "이온토포레시스"는 이온화 가능한 분자들이 인가된 낮은 전위에 의해 매체를 통해 이동하는 것을 의미한다. 전기에 의해 매개되는 분자들의 이러한 조직 내로의 이동은 농도경사에 따른 확산에 의해 보장된다. 분자들이 관통하는 매체 또는 조직 역시 전하를 가지는 경우, 전기삼투 흐름이 발생할 수 있다. 그러나, 일반적으로, 전하를 가지는 분자가 반대 극성의 전극으로 이동하는 속도는 이동하는 분자의 전하량과 가해진 전위에 의해 결정된다. 이러한 동력을 정전기적 척력으로 이해할 수도 있다. 이온토포레시스는 일반적으로 2~5 mA 범위의, 비교적 낮고 일정한 DC 전류를 필요로 한다. 이온토포레시스를 위해 인가되는 전위는 전극의 구성, 조직의 위치, 전달되는 분자의 성질 및 전하특성과 같은 여러 요인에 의해 달라지게 된다.
- [0017] 본 발명은 수송 및/또는 표적화 능력을 가지거나 가지지 않는, 피전달체의 전달에 관한 것으로서, 피전달체의 비제한적인 예로서 약물 분자, 단백질, 펩티드, 항체, 항체 스캐폴드 또는 항체의 단편, 뉴클레오티드, 조영제 및 염료(방사성 표지, 형광체 및 키레이트화된 자성물질을 포함), 리포솜, 마이셀, 나노입자, 다분자 응집체(예컨대, 알부민/파클리카셀 또는 아브락산™)와 같은 치료제 및 이들의 조합이 포함된다. 작은 분자의 예로서 알

킬화제, 항대사제, 식물 알칼로이드 및 터페노이드, 빙카 알칼로이드, 포드필로톡신, 탁산, 토포아이소머라제 억제제 및 항종양 항생제와 같은 화학치료제와, 진통제 및 국소마취제가 포함된다. 본 발명의 구현예들은 또한, 전달되기 전에는 전하를 가지지 않지만 나중에 하전되거나 생리적 조건 하에서 피전달체를 방출하도록 유도될 수 있는 전구약물, 소분자 및 나노입자의 전달을 포함한다.

[0018] 또한, 피전달체에는 작은 이온성 분자, 핵산, 단백질, 치료제, 진단제 및 영상화제와, 다양한 치료제, 진단제 및 영상화제를 캡슐화할 수 있는 유기나노입자가 포함될 수 있다. 피전달체는 바람직하게 크기, 형태, 전하 및 표면 기능을 기초로 하여 치료제를 수송하도록, 그리고/또는 치료제를 제어 방출하도록 구성될 수 있다. 그러한 피전달체에는 소분자 의약품, 치료 및 진단용 단백질, 항체, DNA 및 RNA 서열, 영상화제 및 기타 활성의 약성분이 포함될 수 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다. 또한, 상기 피전달체는 진통제, 항염증제(NSAID 포함), 항암제, 항대사제, 구충제, 항부정맥제, 항생제, 항응고제, 항우울제, 항당뇨제, 항경련제, 항히스타민제, 항고혈압제, 항무스카린제, 항마이코박테리아제, 항신생물제, 면역억제제, 항갑상선제, 항바이러스제, 항불안 진정제(수면제 및 신경이완제), 수렴제, 베타-아드레날린 수용체 차단제, 혈액제제 및 대체제, 강심제, 조영제, 코르티코스테로이드제, 기침 억제제(거담제 및 진해제), 진단제, 진단용 영상화제, 이노제, 도파민제(항파킨슨제), 지혈제, 면역제제, 치료용 단백질, 효소, 지질 조절제, 근육완화제, 부교감신경 흥분제, 부갑상선 칼시토닌 및 비스포스포네이트, 프로스타글란딘, 방사성 의약품, 성호르몬(스테로이드 포함), 항알레르기제, 식욕 촉진제 및 억제제, 교감신경 흥분제, 갑상선제, 혈관 확장제 및 크산틴 등의 활성제를 포함할 수 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다. 또한, 상기 피전달체는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 암호화된 단백질의 발현을 방해 또는 억제하기 위한 안티센스제, RNAi와 같은 RNA 교란분자, 또는 siRNA 분자의 형태로 제공될 수 있다.

[0019] 다른 피전달체로는 MR 영상화제, 조영제, 가돌리늄 킬레이트제, 가돌리늄을 이용한 조영제, 예컨대 1,2,4-벤조트리아진-3-아민 1,4-디옥사이드(SR 4889) 및 1,2,4-벤조트리아진-7-아민 1,4-디옥사이드(WIN 59075)와 같은 방사선 감작제, 시스플라틴 및 카보플라틴과 같은 백금 배위착화합물, 미톡산트론과 같은 세네디온, 수산화요소와 같은 요소 치환체, 그리고 마이토테인 및 아미노글루테티미드와 같은 부신피질 억제제가 포함될 수 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

[0020] 다른 구현예에 있어서, 상기 피전달체는 예컨대 PCT WO 2005/101466(DeSimone 등), PCT WO 2007/024323(DeSimone 등), WO 2007/030698(DeSimone 등) 및 WO 2007/094829(DeSimone 등)에 개시된 PRINT(Particle Replication In Non-wetting Templates) 나노입자(또는 장치)를 포함할 수 있다. 상기 문헌들은 본 발명의 참조로서 삽입된다. PRINT는 소분자, 생물체제, 핵산, 단백질, 영상화제 등의 다양한 피전달체를 캡슐화할 수 있는, 형태 특이적인 단분산 입자를 제조하기 위한 기술이다. 양전하를 가지는 크기 1 미크론 미만의 PRINT 나노입자는 비교적 짧은 시간 안에 세포 내로 쉽게 흡수되나, 조직 내로의 침투에는 더 오랜 시간이 소요된다. PRINT 나노입자가 조직 내로 효과적으로 전달되기 위해서는, 침투시간을 줄일 필요가 있다. 이때, 상기 전달 시스템을 이용하면, 이온토포레시스에 의해, 하전된 PRINT 나노입자가 전기적 척력에 따른 기전력에 의해 신체 조직 내로 전달되도록 할 수 있다. PRINT 입자는 치료제를 포함할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 경우에 따라, 상기 입자는 PLGA로 구성될 수 있다. 또한, PRINT 나노입자는 특정한 역할을 수행하거나 외부에서 원격적으로 피전달체를 "on" 또는 "off"할 수 있게 개조될 수 있다. 이때, 상기 피전달체는 초음파, 저농도의 방사선, 자기장, 빛 및 기타 적절한 메커니즘을 이용하여 조종될 수 있다. 상기 입자는 예컨대 열 용해술에 이용되는 금 나노셀과 같이, 금으로 코팅될 수 있다.

[0021] 도 1 내지 15는 본 발명에 따른 전달 시스템(100)의 다양한 구현예 및 태양을 보여준다. 일반적으로, 상기 전달 시스템은 다른 신체조직에 대한 부정적인 영향을 최소화하면서 체내의 통로 또는 조직의 국소부위로 피전달체를 전달하기 위해 제공된다. 이러한 시스템은 루멘 내로 또는 자연개구부를 통해, 또는 최소침습수술에 의해 생체 내에 적용될 수 있다. 상기 전달 시스템(100)은 일반적으로 소스전극, 상대전극, 피전달체(예컨대, 치료제)를 수송하기 위한 저장기 및 전극 배치장치를 포함할 수 있다.

[0022] 전술한 바와 같이, 상기 전달 시스템(100)은 국소부위의 치료를 위해 이온토포레시스에 의해 표적부위로 피전달체를 전달할 수 있다. 일반적으로, 이온토포레시스 기술에서는 표적부위(예컨대, 반투과성 격막)에 전위 또는 전류를 가하여 이온성 고정제 또는 약물(또는 비이온성 고정제 또는 약물)이 이온성 용액 안으로 전달되게 한다. 이온토포레시스는 고정제 또는 약물이 표적부위로 빨리 수송되도록 하며 조직 내 침투를 돕는다. 이온토포레시스를 이용하는 경우, 소스전극과 상대전극의 2개의 전극(경우에 따라서 이들 전극은 표적부위를 사이에 두고 서로 반대편에 위치할 수 있으나, 이러한 구성 및 배치가 필수적인 것은 아니다)을 사용하여 필요한 전위 또는 전류를 형성한다. 전극의 배치는 전극 배치장치(150)를 사용하여 수행할 수 있다. 전극 배치장치(150)는

치료제가 혈관 내 또는 복막 내 경로를 통해, 또는 자연개구부 내시경수술(NOTES)에 의해 전달되도록 소스전극, 상대전극 및 저장기를 배치할 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에 있어서, 소분자 또는 다른 물질이 주위매체로부터 추출되는 역이온토포레시스 기술이 이용될 수 있다. 이 경우, 생체 내에서 독성물질 또는 여분의 피전달체 물질이 제거될 수 있다.

[0023] 경우에 따라서, 상기 전극 배치장치(150)는 혈관 내 경로를 이용하여 생체 내에 배치될 수 있는 카테터 장치를 포함할 수 있다. 다른 구현예에 있어서, 상기 전극 배치장치(150)는 자연개구부를 통하여 체내에 배치될 수 있는 내시경 장치를 포함할 수 있다. 또한, 상기 전극 배치장치(150)는 최소침습 수술을 위한 복강경 장치를 포함할 수 있다. 다른 구현예에 있어서, 상기 전극 배치장치(150)는 예컨대 복막강과 같은 체내의 적절한 위치에 수술을 통해 삽입될 수 있다. 또한, 상기 전극 배치장치(150)는 위에 언급한 구현예들의 둘 이상의 조합으로 구성될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 전극 배치장치(150)는 영상화 시스템을 이용하여 해당 표적부위에 소스전극, 상대전극 및/또는 저장기를 위치시킬 수 있다.

[0024] 도 1 내지 11은 상기 전달 시스템(100)에 사용되는 소스전극(200)의 다양한 구현예를 예시한다. 상기 소스전극(200)을 해당 표적부위 가까이에 위치시킴으로써 표적부위의 조직으로 하전된 피전달체를 전달하기 위한 척력을 발생시킨다. 상기 전달 시스템(100)은 하나 이상의 소스전극(200)을 포함할 수 있다. 상기 소스전극(200)의 배치 및 형태를 최적화함으로써, 표적부위로의 피전달체 전달을 위한 침투깊이, 침투깊이, 방향 및 전체면적을 상당 부분 제어할 수 있다. 상기 소스전극(200)은 예컨대 얇은 와이어, 포일, 메시(mesh), 펠렛, 디스크, 스텐트, 클램프, 프롱(prongs), 클립, 니들, 중공 튜브 또는 이들의 조합으로 구성되는, 하나의 프로브 또는 프로브들의 어레이로 구성될 수 있다. 예컨대, 도 1에 도시한 바와 같이, 소스전극(200)은 상대전극(500)을 기준으로 마주하도록 배치되는 메시 정렬(225)을 포함할 수 있다(도 1B, 1C 및 18B 참조). 이러한 구현예에 있어서, 경우에 따라 상기 상대전극(500)은 예컨대 체장 또는 해당 기관의 외부 표면 상에 배치될 수 있다. 상기 메시 정렬(225)을 갖는 소스전극(200)은 또한, 도 1B와 같이, 예컨대 종양과 같은 특정 표적조직을 덮을 수 있도록 외부 표면 상에 배치될 수도 있다.

[0025] 다른 구현예에 있어서, 상기 메시 정렬(225)을 갖는 소스전극(200)은 표적조직의 일부를 둘러싸도록 구성될 수 있다(예컨대, 도 1C와 같이 메시가 체장의 꼬리 부분을 감싸도록 원추형으로 구성할 수 있다). 또한, 상기 소스전극(200)은 도 1D와 같이 포일 또는 패치전극(235)의 형태로 구성, 배치될 수 있으며, 이 경우 약물 저장기(300)가 상기 소스전극(200)과 결합될 수 있다. 상기 패치 소스전극(235)은 도 2에 도시한 것처럼, 예컨대 내시경 또는 복강경 장치와 같이, 전극 배치장치(150)의 단부에 위치한 클램프 또는 프롱의 형태로 구성될 수 있으며, 이때 상기 패치 소스전극(235)은 중간단의 프롱(208) 내에 포함될 수 있다. 이와 관련하여, 상기 구성은 상기 전극 배치장치(150)에 의해 내부에서 배치되도록 할 수 있으며, 이때 상기 메시 정렬(225)은 도 1E와 같이, 체장관(20) 내부에 위치하는, (상기 소스전극(200)의 역할을 하는) 스텐트 장치(245)에 의해 대체될 수 있으며, 상기 상대전극(500) 역시 체장관의 다른 가지 내에 위치하거나 도 1F와 같이 예컨대 담관(25) 내에 위치할 수 있다. 또한, 상기 소스전극은 표적부위로 전달될 피전달체를 수용하기 위한 저장기(300)를 포함할 수 있으며, 이때 저장기는 소스전극에 연결 또는 부착될 수 있다. 이 경우, 상기 저장기(300) 및/또는 해당 조직은 적어도 부분적으로 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극(500)의 사이에 위치할 수 있다. 상기 소스전극(200)은 다양한 물질, 예컨대 은, 염화은, 백금, 알루미늄과 같은 전도성 물질 또는 폴리피롤, 폴리아닐린 또는 폴리아세틸렌과 같은 전도성 고분자로 제작될 수 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다. 또한, 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극(500) 모두 패치 소스전극(235)일 수 있으며, 도 1G와 같이 기관, 조직 또는 기타 표적부위 상에서 나란히 또는 다른 방법으로 근접하게 배치될 수 있다. 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극(500) 사이에 전압이 가해지면, 상기 저장기(300)의 피전달체는 표적부위를 관통하여 예컨대 종양에 도달하게 된다. 물론, 상기 패치 소스전극(235)은 기관, 조직 또는 표적부위의 반대편에 위치하거나, 표적부위로의 피전달체 전달에 적합하도록 달리 구성될 수 있다.

[0026] 일부 구현예에 있어서, 상기 소스전극(200)은 도 2 및 3에 도시한 바와 같이, 영상화 기능과 약물전달 기능을 가지는 다기능 프로브의 어레이를 포함할 수 있다. 이 경우, 영상화를 위하여 상자성 또는 방사선 비투과성 물질을 프로브 몸체에 사용할 수 있다. 또한, 카테터 장치가 영상화제를 전달할 수 있도록 구성될 수 있다. 다른 구현예에 있어서, 광원과 카메라를 내시경 장치용 프로브에 결합할 수도 있다. 이와 같이 영상화 및 전달용 프로브의 다양한 조합이 상기 전달 시스템(100)에 의해 구현될 수 있다. 예컨대, 도 2에 도시한 바와 같이, 중간단의 프롱(208)은 전극소자(204)를 포함할 수 있으며, 바깥쪽의 프롱(210, 212)은 영상화 장치 및/또는 상기 소스전극(200)의 배치를 도울 수 있는 성분을 포함할 수 있다. 도 3을 참조하면, 상기 전극소자(204)는 영상화 장치(210) 및/또는 성분, 다른 소스전극(200) 또는 다른 프로브 부재에 의해 방사상으로 둘러싸일 수 있으며,

이들은 환자 체내의 표적부위에 상호 의존적으로 구성될 수 있다.

[0027] 또한, 상기 소스전극(200)은 소스전극과 결합, 연결 또는 다른 방법에 의해 체결된 하나 이상의 절연층 또는 절연부재(250)를 가질 수 있다. 상기 절연부재(250)는 표적부위에 대한 피전달체(60)의 수송특성에 방향성을 제공하기 위하여 제공되며, 예컨대 도 4와 같이 상기 소스전극(200)은 조직 루멘(50) 내에 배치될 수 있다. 즉, 피전달체의 이동은 상기 소스전극(200)의 절연면적에 비례하여 감소하게 된다. 이와 관련하여, 생체 내에서의 표적화된 전달의 통제를 위하여 상기 소스전극(200)은 부분적으로 절연될 수 있다. 즉, 소스전극 표면의 일부분을 절연함으로써, 조직 또는 기관으로의 전달을 보다 잘 통제할 수 있다. 이 경우, 상기 소스전극(200)의 절연되지 않은 부분에 노출된 표적부위 구간으로부터의 수송 정도가 상기 소스전극(200)의 절연된 부분으로부터의 수송 정도보다 클 수 있다.

[0028] 본 발명의 일부 태양에 있어서, 복수의 소스전극(200)이 제공될 수 있으며, 이들 소스전극(200) 각각은 다른 소스전극(200)에 대해 독립적으로 제어될 수 있다. 이 경우, 상기 전달 시스템(100)은 피전달체(60)를 여러 부위로 전달하도록 조작될 수 있다. 예컨대 도 5에서, 상기 소스전극(200)은 조직 루멘(50) 내에 위치한다. 즉, 전류, 전압 및 시간과 같은, 이온토포레시스에 의한 전달과 관련된 변수들을 독립적으로 제어함으로써, 서로 구별되는 여러 전달구역을 동일한 조직 루멘 내에 형성할 수 있다. 또한, 상기 소스전극(200)은 표적부위로의 피전달체의 전달을 더 통제하기 위하여 다양한 길이를 가질 수 있다. 또한, 경우에 따라, 상기 복수의 소스전극(200)은 피전달체(60)가 표적부위로 전달되는 전달영역(260)을 구체적으로 지정하기 위하여 그 사이 또는 주위에 배치되는 절연부재(250)를 가질 수 있다. 다른 구현예에 있어서, 상기 소스전극은 예컨대 도 6의 카테터 장치(350)와 같이, 상기 전극 배치장치(150) 내에 배치될 수 있다. 상기 카테터 장치(350)는 천공된 고분자 피복(352)을 가질 수 있다. 즉, 상기 카테터 장치(350)는 피전달체(60)가 상기 카테터 장치(350)로부터 유출될 수 있도록 복수의 천공들(354)을 가질 수 있다. 구체적인 일 구현예에 있어서, 상기 소스전극(200)은 여러 다른 길이를 가지며 서로 독립적으로 전원이 인가되어 상기 프로브가 독립적으로 제어되도록 할 수 있다. 상기 소스전극(200)은 상기 카테터 장치(350)의 천공들(354)과 실질적으로 정렬되는 피전달체 전달구역을 형성하기 위하여, 소스전극들(200) 주위 또는 사이에 배치되는 절연부재(250)를 포함할 수 있다. 이때, 상기 피전달체(60)는 상기 카테터 장치(350)의 말단부에 위치하는 표적부위 가까이로, 상기 카테터 장치(350)를 통하여 공급될 수 있으며, 상기 피전달체(60)는 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극 사이에 인가되는 전기장에 의해 유출될 수 있다.

[0029] 도 7을 참조하면, 경우에 따라서, 상기 소스전극(200)(및/또는 상기 상대전극)은 상기 소스전극(200)(및/또는 상기 상대전극)의 삽입 및 적출 과정에서 발생할 수 있는 손상을 방지하기 위하여 예컨대 연질성 고분자 매트릭스(280)와 같은 젤라틴성 고체 내에 캡슐화될 수 있다. 상기 고분자 매트릭스(280)는 치료제를 이동시키기 위한 피전달체의 저장기(300)로서의 역할을 수행할 수도 있다. 즉, 피전달체(60)는 상기 고분자 매트릭스(280) 내에 포함될 수 있으며, 전기장이 활성화되면 상기 피전달체(60)가 고분자 매트릭스(280)로부터 확산되어 나와 표적부위로 전달될 수 있다. 도 8A 및 8B는 소스전극(200) 주위에 하나 이상의 절연부재(250)가 배치되며, 소스전극(200)과 절연부재(250) 모두 고분자 매트릭스(280)에 의해 캡슐화된 경우를 도시한다. 도 8A는 피전달체(60)가 표적부위로 직접 전달될 수 있도록 하나의 절연부재(250)가 소스전극(200)을 따라 종방향으로 배치된 경우를 도시한다. 도 8B는 표적부위의 특정 영역으로 피전달체(60)를 전달하기 위하여 여러 피전달체 전달영역이 정의되도록, 복수의 절연부재(250)가 소스전극(200)과 체결된 경우를 도시한다. 이때, 피전달체(60)를 표적부위로 전달하기 위하여 전기장을 구동한 후 일정 시간 동안, 고분자 매트릭스(280) 내에는 피전달체가 고갈된 영역(290)과 정상적인 영역(295)이 존재할 수 있다.

[0030] 도 9는 도 5에 도시한 것과 유사한 전달 시스템(100)의 일 구현예를 도시하는 바, 여러 표적부위 및/또는 영역으로의 전달을 표적화하기 위하여 복수의 독립적으로 제어되는 소스전극(200)이 제공될 수 있다. 전술한 바와 같이, 소스전극들(200)의 길이는 다를 수 있으며 피전달체(60)로의 전달을 더 제어하기 위하여 절연부재(250)가 제공될 수 있다. 또한, 도 9에 도시한 바와 같이, 상기 소스전극(200)과 절연부재(250)는 예컨대 피전달체(60)를 수송하는 고분자 매트릭스(280)와 같은 젤라틴성 고체 내에 캡슐화될 수 있다. 이 경우, 피전달체(60)를 표적부위로 전달하기 위하여 전기장을 구동한 후 일정 시간 동안, 고분자 매트릭스(280) 내에 피전달체가 고갈된 영역(290)과 정상적인 영역(295)이 존재할 수 있다.

[0031] 일 구현예에 있어서, 도 10 및 11에 도시한 바와 같이, 표적부위로 피전달체(60)를 전달하기 위하여 예컨대 한 쌍의 팽창부재(402)를 가지는 풍선 카테터(400)와 같은 카테터 장치를 사용할 수 있다. 소스전극(200)은 표적부위를 폐색하도록 구성되는 상기 한 쌍의 팽창부재(402) 사이에 직렬적으로 배치될 수 있다. 이 경우, 상기 팽창부재(402)를 사용하여 소스전극(200) 앞 및/또는 뒤의 루멘 내 영역을 포위 또는 폐색함으로써, 피전달체

(예컨대 치료제)가 해당 영역으로 전달되는 것을 제한할 수 있다. 즉, 상기 팽창부재(402)는 카테터 및/또는 소스전극(200)을 표적부위 가까이 배치하는 동안에는 이완된 상태에 있을 수 있다(도 10). 이후, 상기 팽창부재(402)를 팽창된 상태로 팽창시켜(도 11), 관 또는 통로(410)에 접촉시켜 표적부위를 둘러싸게 함으로써 피전달체의 전달이 표적부위만으로 국한되게 할 수 있으며, 이를 통해 피전달체 물질이 정상적인 조직에 노출되는 것을 제한할 수 있다. 일 구현예에 있어서, 상기 전달 시스템(100)은 도 10 및 11에 도시된 것과 같은 팽창부재(402)를 포함할 수 있다. 상기 도면에서, 카테터 장치(400)의 원단부에 위치한 팽창부재(402)는 각각 이완된 상태와 팽창된 상태에 있다. 상기 카테터 장치(400)는 카테터 장치(400)를 표적부위 가까이 위치시키기 위한 가이드 와이어를 포함할 수 있다. 본 명세서에서, 용어 카테터는 체내 통로 내로 삽입되어 유체를 주입 또는 빼내거나, 다른 목적을 위하여 통로를 개방 상태로 유지하기 위한 목적으로 설계된 임의의 의료기기를 포함하는 넓은 개념이다. 다른 예에 있어서, 풍선 또는 고분자 캡 또는 섬유(도시하지 않음)를 사용하여 치료부위를 차단함으로써 해당 부위를 폐색할 수 있다.

[0032] 도 12를 참조하면, 본 발명의 일부 구현예에 있어서, 예컨대 PRINT 나노입자와 같은 피전달체의 전달은, 입자가 주위 표적부위(조직) 내로 신속하게 분포되도록 하기 위하여 이온토포레시스 팁을 가지는 중공튜브 니들부재(500)를 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 구현예에 있어서, 상기 니들 팁이 소스전극(200)의 역할을 할 수 있으며, 상대전극은 이온토포레시스 기술과 관련하여 전술한 바와 같이, 전원장치가 구동될 때 전압을 형성하기 위하여 내부에 또는 신체 외부에 위치할 수 있다. 이러한 기술은 암(뇌암, 전립선암, 결장암 등), 염증, 치료를 요하는 조직(예컨대, 심장, 신경, 말초 및 혈관 조직) 손상, 안질환, 비염 등의 질환에 이용될 수 있다. 또한, 상기 니들부재(500)의 중공 튜브 부분은 피전달체의 저장기로서의 역할을 할 수 있으며, 이 경우 상기 니들부재(500)는 저장기가 외부에서 충전 및/또는 재충진될 수 있도록 외부에 위치한 포트부재(도시하지 않음)와 연결될 수 있다.

[0033] 도 13A, 13B, 14, 15 및 16을 참조하면, 상기 전달 시스템(100)에는 하나 이상의 상대전극(500)이 제공될 수 있으며, 상기 상대전극(500)은 소스전극(200)과 반대의 극성을 가지는 프로브로 구성되어 상기 시스템의 전기회로를 완성한다. 즉, 본 발명의 구현예들을 이용하여 이온토포레시스에 의해 약물전달의 효율을 높임에 있어서, 소스전극(200)과 반대의 극성을 가지는 별도의 전극을 사용하여 동맥 또는 다른 신체조직에 걸쳐 전위차를 형성한다. 경우에 따라서, 상기 상대전극(500)은 체내에 또는 예컨대 환자의 신체(일반적으로 피부) 위와 같은 체외에 위치할 수 있으며 임의의 공지된 수단, 예컨대 ECG 용 전도성 젤리를 사용하여 부착될 수 있다. 즉, 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극(500)의 배치는 해당 조직의 위치와 치료하고자 하는 질병의 상태에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극(500)은 적절한 전기적 연결이 가능하다면 체내에, 체외에, 또는 하나는 체내에 다른 하나는 체외에 배치할 수 있다. 체내에 배치된 전극은 상호 간 및 조직에 대하여 근단부 또는 원단부에 위치할 수 있다.

[0034] 경우에 따라서, 도 13A 및 13B에 도시한 것처럼, 상기 상대전극(500)은 피전달체(예컨대 치료제)의 소스전극(200)으로부터 상대전극(500)으로의 이동을 최대화하여 서로 구별되는 여러 전달구역(550)의 형성이 촉진되도록 고안될 수 있다. 즉, 상기 상대전극(500)의 위치는 특정한 생체 내 위치로의 표적화된 전달을 제어할 수 있도록 조절될 수 있다. 예컨대, 도 13A의 구성에서 보듯이, 상기 상대전극(500)은 상기 소스전극(200)에 대하여 실질적으로 수직하게 위치할 수도 있으며, 도 13B의 구성에서 보듯이, 상기 상대전극(500)은 상기 소스전극(200)에 대하여 동심원적으로 위치할 수도 있다. 상대전극(500)의 이러한 구성은 소스전극(200)에 대한 구성 및 방향에 의존하여, 피전달체의 수송의 방향성을 높이거나 낮춘다.

[0035] 경우에 따라서, 상기 상대전극(500)은 이온들이 상기 상대전극(500)으로 또는 상기 상대전극(500)으로부터 이동할 수 있게 해 주는 이온 선택성 막 부위(502)를 가질 수 있다. 또한, 상기 상대전극(500)은 도 14 내지 16에 도시한 바와 같이, 상대전극(500)의 온도를 유지하고 조직의 열손상 가능성을 최소화하기 위하여 냉각장치(510)를 가질 수 있다. 상기 냉각장치(510)는 냉매물질(512)이 적어도 부분적으로 상기 상대전극(500) 주위로 흐르도록 구성될 수 있다. 이때, 상기 막 부위(502)는 냉매물질(512)의 일부일 수 있는 이온들이 피전달체, 약물 또는 기타 탑재물질을 방해하지 않도록 배치될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 상기 냉각장치(510)는 도 16에 도시한 바와 같이, 냉매물질이 상기 상대전극(500) 주위로 방출될 수 있게 해 주는 천공들(516)을 형성하는 천공된 튜브형 구조(514)를 포함할 수 있다. 상기 냉매물질(512)은 예컨대 물, 전해질 용액 또는 높은 열용량으로 인해 낮은 온도를 유지할 수 있는 젤 유사물질일 수 있다. 상기 냉매물질(512)은 냉각기능을 수행하는 것 외에, 전해질의 연속적인 흐름을 가능하게 함으로써 조직으로의 이온 수송을 최대화하고 상대전극(500) 주위의 pH를 일정하게 유지하는 역할을 할 수 있다. 또한, 상기 상대전극(500) 주위에 젤라틴성 막을 사용하여 전도성 표면 및 조직 계면에서의 pH 변화를 최소화할 수 있다. 구체적인 일 구현예에 있어서, 상기 상대전극(500)은

피전달체의 표적부위로의 전달의 제어를 더 용이하게 하기 위하여 상기 절연부재(250)와 상기 막 부위(502) 사이에 배치될 수 있다.

[0036] 본 발명의 구현예들은 또한 피전달체를 저장하며 피전달체가 적어도 부분적으로 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극(500) 사이에 위치하게 저장하도록 구성되는 저장기(예컨대 도 1, 6 내지 9 및 12 참조)를 더 포함한다. 이 경우, 상기 피전달체는 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극(500) 사이에 형성되는 전기장과 상호작용하여 표적부위로 전달될 수 있다. 상기 저장기는 도 7 내지 9를 참조하여 전술한 바와 같이, 용액, 분산액, 유상액 또는 젤라틴성 고체의 형태일 수 있다. 저장기는 물리적, 화학적 또는 전기적 자극이 가해질 때까지 피전달체(예컨대 치료제)를 가둬둘 수 있다. 일 구현예에 있어서, 상기 피전달체의 저장기는 상기 소스전극(200)과 떨어져서 위치할 수 있으며 증공관을 통하여 상기 소스전극(200)과 연결될 수 있다. 다른 구현예에 있어서, 상기 저장기와 상기 소스전극(200)은 일체로 구성될 수 있다. 어떤 경우이든, 상기 저장기는 원격적으로 또는 사용 후 바로 재충진될 수 있다. 저장기의 크기는 해당 조직으로 전달되는 피전달체(예컨대 치료제)의 방향성 및 농도를 고려하여 결정될 수 있다.

[0037] 본 발명의 구체적인 일 구현예에 있어서, 복막강이 약물 저장기의 역할을 수행할 수 있다. 이 경우, 적절한 완충액에 피전달체 또는 약물을 넣어 복막강에 공급할 수 있다. 소스전극 및 상대전극(200, 500)은 체강의 표적부위 가까이, 예컨대 체강관 내와, 종양에 인접한 체강 외부의 적절한 위치에 위치할 수 있다. 피전달체가 전기장과 상호작용하여 체강의 표적부위로 전달될 수 있도록 하기 위하여, 소스전극 및 상대전극의 배치를 다양하게 할 수 있다. 즉, 두 전극 중 하나 또는 양자 모두 실질적으로 체강 내에 위치하게 할 수 있으며, 두 전극 모두 체강 밖에 배치할 수 있다. 예컨대, 두 전극을 체강 외부에 서로 마주하도록 배치할 수 있다. 구체적인 일 구현예에서, 두 전극 중 하나를 체강 외부 표면 상에 접촉하여 배치될 수 있는 와이어 메시 정렬로 구성할 수도 있다. 이 경우, 전류를 가하여 피전달체(예컨대 약물 또는 치료제)가 복막강으로부터 체강 및 종양부위로 전달되게 할 수 있다. 다른 구현예에 있어서, 상기 저장기는 복막강 내에 삽입될 수 있으며 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극(500)으로부터 원격적으로 제공될 수 있다.

[0038] 그러나, 본 발명의 구현예들은 또한 다른 체강을 이용할 수도 있으며, 이들 중 적어도 일부는 체내의 체강일 수 있다. 예컨대, 피전달체는 두개강(뇌암), 구강(두경부암 및 감상선암), 흉강 또는 종격막(흉선암, 식도암 및 심장병), 흉막강(폐암, 낭포성 섬유증, 폐섬유증, 폐기종, 성인 호흡장애 증후군(ARDS) 및 유육종증), 복부골반강 또는 복막강(췌장암, 간암 및 전이, 위암, 소장암, 생식기 혹, 염증성 장질환(크론병 및 궤양성 대장염), 신장암 및 전이, 비장암 및 호지킨병) 및 골반강(고환암, 전립선암, 난소암 난관암, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁암, 카포시육종, 대장암 및 방광암)으로 전달될 수 있다.

[0039] 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극(500) 사이에 전압을 가하기 위하여, 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극(500)은 전기적으로 연결된다. 이때, 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극(500)은 전원(도시하지 않음)에 연결된다. 경우에 따라서, 상기 전원은 다양한 전압과 다양한 시간간격의 직류 및 펄스 파형을 형성할 수 있는 프로그래머블 전원장치와 함수발생기를 포함할 수 있다. 상기 전원은 상기 소스전극(200)과 상기 상대전극(500) 사이에, 피전달체(예컨대 치료제)의 전기이동 및 전기삼투를 유도하는 데 필요한 전위차를 형성할 수 있다. 함수발생기는 전원에 의해 형성된 파형을 조절할 수 있게 해 준다. 상기 소스전극 및 상대전극(200, 500)을 통해 직류를 구동하기 위하여 구형파, 삼각파, 톱니파, 다단파 등의 파형을 이용할 수 있다.

[0040] 전술한 바와 같이, 개시된 이온토포레시스 기술은 "안에서 밖으로" 또는 "밖에서 안으로"의 방법을 이용하여 조직의 표적부위로 피전달체를 전달할 수 있다. 즉, 전술한 모든 구현예에 있어서, 예컨대 실시예 8에 기술한 바와 같이 역이온토포레시스 기술을 적용할 수 있다. 이때, 소스전극은 관, 기관, 조직 또는 표적부위의 외부에 배치되고 상대전극은 관, 루멘, 기관 등의 내부에 배치되어, 피전달체가 표적부위의 외부로부터 표적부위 내부로 전달되게 할 수 있다.

[0041] 본 발명과 관련된 기술분야의 당업자는 전술한 내용을 토대로 본 발명의 여러 다른 구현예들을 생각해 낼 수 있을 것이며, 본 발명의 범위 및 정신을 벗어나지 않는 범위에서 본 발명에 다양한 변형 및 수정을 가할 수 있음이 당업자에게 자명하게 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은 개시된 구체적인 구현예에 국한되지 않으며 그 변형 및 다른 구현예들 역시 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 할 것이다. 구체적인 용어를 사용하여 본 발명을 설명하였으나, 이들 용어는 일반적, 기술적 의미로 사용된 것이지 제한적 의미로 사용된 것은 아니다.

[0042] 하기 실시예들은 본 발명을 설명하기 위하여 제시되며, 제한적 목적으로 제시되는 것은 아니다.

[0043] 실시예 1: 로다민 6G 염료의, 아가로스 팬텀(agarose phantom) 내로의 전달

[0044] 탈이온수 내에 2% (w/v) 아가로스 젤을 포함한 실린더형 관을 외경(o.d.) 2.5 cm, 길이 약 3~4 cm의 팬텀으로 제작하였다. 염료를 수용하기 위한 동심원 형태의 저장기(o.d 0.8 cm, 길이 약 2 cm)를 상기 젤 실린더의 세로 축을 따라 상부 표면에서부터 코어아웃하였다. 전극은 알루미늄 포일(폭 약 0.5 cm, 길이 약 15 cm, 두께 약 0.1 cm)로 제작하였다. 탈이온수에 녹인 0.5% 로다민 6G 용액을 소분자 약물 전달의 모델로서 사용하였다. 상기 염료를 아가로스 팬텀 내의 코어된 저장기 내부에 충전하고 소스전극(애노드)을 염료 저장기 내에 삽입하였다. 애노드의 타단은 악어입 클립이 구비된 DC 전원에 연결하였다. 아가로스 팬텀을 도 17A와 같이 0.25x PBS 용액이 들어 있는 비커에 담았다. 알루미늄 포일로 제작된 캐소드를 PBS 내, 아가로스 팬텀 옆에 위치시키고 상기 DC 전원에 연결하였다. 음성 대조군의 경우, 전류를 전혀 가하지 않고 10 분 동안 염료가 수동적으로 확산되도록 하였다. 이와 같은 실험조건 하에서, 5 mA(전압 약 9.5 V)의 일정한 전류를, 동일한 시간(10 분) 동안 두 전극에 흘려주었다. 이온토포레시스에 의한 수송의 정도를 확인하기 위하여 도 17B와 같이, 아가로스 팬텀의 단면을 길이 방향으로 0.5 cm 간격으로 잘랐다. 코어된 저장기의 모서리 부분으로부터 염료가 방사상으로 수송된 정도를 정량하였다. 음성 대조군(0 mA)의 경우 염료가 저장기의 내벽에만 머물렀으나, 상기 실험조건(5 mA)의 경우 염료가 아가로스 팬텀으로부터 방사상으로 이동한 것이 확인되었다.

[0045] 실시예 2: 특정한 생체 내 위치로의 표적화된 전달을 제어하기 위한 비차폐 전극 구성

[0046] 특정한 생체 내 위치로의 전달이 제어 가능함을 입증하기 위한 비차폐 전극 구성을 고안하였다. 도 18A 및 18B와 같이, 금속 와이어(은, 염화은), 금속 포일(은, 백금, 알루미늄) 및 와이어 메시(알루미늄)로 전극을 제작하였다. 이들은 예시적인 것으로서, 위의 기본적인 구성에서 크기, 재료 및 추가적인 사항을 달리하여 이와 유사한 구성을 제작할 수 있다. 도 18A의 와이어 및 포일 전극을 사용하는 경우의 장점은 사용이 간편하고 용이하며, 작은 친공들 및 관 내부로의 삽입이 가능하고, 정밀한 크기 제어와 소형화가 가능하다는 점이다. 반면, 전도성 유체에 의해 가수분해가 발생할 수 있다는 단점이 있다. 또한, 은 전극은 쉽게 산화되고, 염화은 전극은 은 금속으로 환원될 수 있다는 단점이 있다. 도 18B에서 보듯이, 와이어 메시 전극은 루멘 내 배치를 위한 스텐트 구성으로서 또는 기관 또는 표적조직의 외부표면 상에 배치하기 위한 패치 또는 망 구성으로서 제작될 수 있다. 이러한 구성은 전달을 위한 표면적의 제어를 쉽게 하며, 열의 흐름을 용이하게 하여 조직의 열손상을 줄일 수 있다. 또한, 이들은 전도성 고분자로 제작하거나 생분해성 고분자로 코팅하여 기관 표면의 특성 및 형태에 적합하도록 고안될 수 있다.

[0047] 실시예 3: 특정한 생체 내 위치로의 표적화된 전달을 제어하기 위한 절연된 전극 구성

[0048] 특정한 생체 내 위치로의 전달이 제어 가능함을 입증하기 위한 절연된 전극 구성을 고안하였다. 전극 표면의 일부분을 절연함으로써, 조직 또는 기관으로의 전달을 잘 제어할 수 있다. 예를 들면, 약물 또는 입자의 이동은 전극의 절연면적에 비례하여 감소하게 된다. 알루미늄 포일을 적절한 크기(길이 약 10 cm, 폭 약 0.4 cm, 두께 약 0.1 cm)의 긴 사각형 형태로 접었다. 포일을 절연 테이프(폭 약 1 cm)로 반복구간이 형성되도록 감쌌다. 절연된 전극을 도 19A와 같이, 아가로스 팬텀(탈이온수 내의 2% 아가로스, w/v) 내의 저장기에 담았다. 탈이온수에 녹인 0.5% 로다민 6G 용액을 소분자 약물 전달의 모델로서 사용하였다. 상기 염료를 아가로스 팬텀 내의 코어된 저장기 내부에 충전하고 절연된 소스전극(애노드)을 염료 저장기 내에 삽입하였다. 아가로스 팬텀을 도 17A와 같이 0.25x PBS 용액이 들어 있는 비커에 담았다. 캐소드로서, 절연하지 않은 알루미늄 포일 전극을 PBS 내, 아가로스 팬텀 옆에 위치시켰다. 두 전극을 악어입 클립이 구비된 DC 전원에 연결하였다. 음성 대조군의 경우, 전류를 전혀 가하지 않고 10 분 동안 염료가 수동적으로 확산되도록 하였다. 이와 같은 실험조건 하에서, 5 mA(전압 약 9.5 V)의 일정한 전류를, 동일한 시간(10 분) 동안 두 전극에 흘려주었다. 이온토포레시스에 의한 수송의 정도를 확인하기 위하여, 아가로스 팬텀의 단면을 길이 방향으로 잘랐다. 도 19B 및 19C에서 보듯이, 전극의 비차폐된 구간에 노출된 팬텀으로부터의 수송 정도는 수동적 확산에 의한 대조군의 경우와 차이를 보였다.

[0049] 실시예 4: 약물 저장기가 탑재된 전극 구성

[0050] 전달하고자 하는 약물을 체강 또는 표적조직의 루멘 내에 가두는 것이 가능하지 않을 수 있으므로, 약물 저장기가 탑재된 전극을 고안하였다. 절연된 포일 전극을 아가로스 젤 매트릭스 내에서 캡슐화하여 상기 전극을 제작하였다. 먼저, 모델 약물로서, 0.5% 로다민 6G 용액을 포함하는 아가로스 젤을 직경 1.2 cm의 유리 시험관에 가하였다. 이어, 절연된 전극을 젤 용액 내에 삽입하였다. 젤이 응고되도록 한 다음, 시험관을 깨뜨려 전극을 취하였다. 내경 약 1.5 cm의, 저장기를 내부에 가지는 아가로스 젤 팬텀을 제작하였다. 이어, 전극을 팬텀 내에 삽입하고, 5 mA의 일정한 전류를 10 분 동안 흘려주면서 이온토포레시스에 의한 전달을 시험하였다. 그 결

과, 도 20B에서 보듯이, 단과장 UV 광 하에서 제어 전달된 구역이 확인되었다. 도 20A는 실험 종료 후, 탑재된 약물 저장기를 가지는 전극이 적어도 부분적으로 상기 모델 약물이 고갈된 것을 확인시켜 준다. 근육 및 지방 조직에 대한 실험에서도 비슷한 결과가 관찰되었다.

[0051] 실시예 5: 근육조직(닭가슴살) 내로의 염료 전달

[0052] 탈이온수 내의 5% 로다민 6G 용액을 포함하는 2% (w/v) 아가로스 젤을 시험관(o.d. = 13 mm, 길이 약 25 mm) 내에서, 알루미늄 포일 전극을 중심축에 따라 삽입한 후 캐스팅하여 소프트젤 전극을 제작하였다. 본 발명의 일 구현예에 따른 전달 시스템의, 이온토포레시스에 의한 전달을 입증하기 위한 조직으로서 닭가슴살을 선택하였다. 조직 샘플 중심부의 원주형 코어를 제거하여 o.d. 15 mm의 약물 저장기를 제조하였다. 이어, 소프트젤 전극을 조직 샘플 내부의 저장기 내에 위치시키고 소스전극(애노드)을 악어입 클립이 구비된 DC 전원에 연결하였다. 조직 샘플을 탈이온수가 들어있는 비커에 담았다. 캐소드로서, 젤을 사용하지 않은 일반 알루미늄 포일 전극을 PBS 내, 조직 샘플 옆에 위치시키고 DC 전원에 연결하였다. 음성 대조군의 경우, 전류를 전혀 가하지 않고 30 분 동안 염료가 수동적으로 확산되도록 하였다. 이와 같은 실험조건 하에서, 10 mA(전압 약 1.4 V)의 일정한 전류를, 동일한 시간(30 분) 동안 두 전극에 흘려주었다. 이온토포레시스에 의한 수송의 정도를 확인하기 위하여 도 21과 같이, 조직 샘플의 단면을 깊이 방향으로 0.5 cm 간격으로 잘랐다. 약물 저장기의 모서리 부분으로부터 염료가 방사상으로 수송된 정도를 정량하였다. 도 21의 상단에서 보듯이, 음성 대조군(0 mA)의 경우 염료가 저장기의 내벽에만 머물렀다. 반면, 도 21의 하단에서 보듯이, 상기 실험조건(10 mA)의 경우 염료가 저장기로부터 조직 내부로 약 5 mm의 거리만큼 방사상으로 이동한 것이 확인되었다.

[0053] 실시예 6: 지방조직(소) 내로의 염료 전달

[0054] 이온토포레시스에 의한 전달을 입증하기 위한 다른 조직으로서 소의 지방을 선택하였다. 조직 샘플 중심부의 원주형 코어를 제거하여 o.d. 15 mm의 약물 저장기를 제조하였다. 이어, 전술한 것과 유사하지만 백금 포일(두께 0.5 mm)로 제작한 소프트젤 전극을 소스전극으로서 조직 샘플 내부의 저장기 내에 위치시키고 악어입 클립이 구비된 DC 전원에 연결하였다. 조직 샘플을 탈이온수가 들어있는 비커(모의 복막강)에 담았다. 캐소드로서, 염색된 전극을 직접 조직 샘플 내에 삽입하고 DC 전원에 연결하였다. 음성 대조군의 경우, 전류를 전혀 가하지 않고 30 분 동안 염료가 지방조직 내로 수동적으로 확산되도록 하였다. 이와 같은 실험조건 하에서, 20 V의 일정한 전압을 동일한 시간(30 분) 동안 두 전극에 흘려주었다. 전류량을 5~15 mA로 늘려 일정한 전위차를 유지하였다. 이온토포레시스에 의한 수송의 정도를 확인하기 위하여 도 21과 같이, 조직 샘플의 단면을 깊이 방향으로 0.5 cm 간격으로 잘랐다. 약물 저장기의 모서리 부분으로부터 염료가 방사상으로 수송된 정도를 정량하였다. 음성 대조군(0 V)의 경우 염료가 저장기의 내벽에만 머물렀다. 반면, 도 22에서 보듯이, 상기 실험조건(20 V)의 경우 염료가 저장기의 모서리로부터 최대 약 8 mm의 깊이만큼 침투한 것이 확인되었다.

[0055] 실시예 7: 특정한 생체 내 위치로의 표적화된 전달의 제어를 위한 상대전극의 배치

[0056] 전술한 바와 같이, 상대전극의 위치를 조절하여 특정한 생체 내 위치로의 표적화된 전달을 제어할 수 있다. 본 실시예에서는 도 23A 및 23B에 도시된 두 가지 구성을 예시하는 바, 이들은 각각 도 13A 및 13B의 구성에 해당한다. 첫 번째 구성의 경우, 상대전극이 아가로스 젤 팬텀의 외부표면과 직접 접촉하도록 배치하였다. 두 번째 구성의 경우, 도 23B와 같이 상대전극으로 젤의 중간 부위를 감쌌다. 아가로스 팬텀은 실시예 1에서 사용한 것과 동일하였으며, 5 mA의 일정한 전류를 10 분 동안 두 전극에 흘려주었다. 첫 번째 구성의 경우, 도 23A에서 보듯이 아가로스 팬텀이 상대전극과 직접 접촉한 쪽에서 고도의 방향성을 가지는 확산이 관찰되었다. 두 번째 구성의 경우 중간 부위 근처에서 방향성이 적은 확산이 관찰되었으며, 이로써 팬텀을 감싼 상대전극으로의 확산 정도가 크다는 것을 확인할 수 있다.

[0057] 실시예 8: 역이온토포레시스를 이용한 염료의 전달

[0058] 역이온토포레시스의 원리를 이용하여 주위매체(예컨대 복막강)로부터 아가로스 팬텀 내에 위치한 저장기 내로의 소분자 전달능력을 입증하였다. 젤의 외부표면으로부터 내부의 저장기로의 확산이 가능하게 하기 위하여, 팬텀을 탈이온수 내의 로다민 6G 용액에 담았다. 이때, 도 24A와 같이 전극의 극성을 바꾸어, 상대전극이 약물 저장기 내에 위치하고 소스전극이 젤 외부의 염료 용액 내에 위치하도록 하였다. 이어, 두 전극을 악어입 클립이 구비된 DC 전원에 연결하였다. 음성 대조군의 경우, 전류를 전혀 가하지 않고 젤을 10 분 동안 염료 용액 안에 담가두었다. 이와 같은 실험조건 하에서, 5 mA(전압 약 9.5 V)의 일정한 전류를, 동일한 시간(10 분) 동안 두 전극에 흘려주었다. 이온토포레시스에 의한 확산의 정도를 확인하기 위하여 아가로스 팬텀의 단면을 깊이 방향으로 0.5 cm 간격으로 잘랐다. 염료가 외부표면으로부터 내부의 약물 저장기의 안쪽 모서리 쪽으로 방사상으로

확산된 정도를 정량하였다. 도 24B의 상단에서 보듯이, 음성 대조군(0 mA)의 경우 염료가 젤의 외벽에만 머물렀다. 반면, 도 24B의 하단에서 보듯이, 상기 실험조건(5 mA)의 경우 염료가 내부의 저장기 쪽으로 방사상으로 확산하여 모여있는 것이 확인되었다. 이와 같은 실험조건에서, 염료가 전부 확산되어 도 24B와 같이 3 mL의 유리 바이얼을 채우는 데 걸리는 시간은 10 분이면 충분했다. 본 실시예로부터, 본 발명을 이용하여 기관의 외부 표면으로부터 내부의 코어로 약물 분자를 전달할 수 있음을 알 수 있다. 또한, 표적조직으로부터 독소를 추출하여 내부의 저장기로 전달함으로써 안전하게 제거하기 위한 용도로도 본 발명이 이용될 수 있음을 알 수 있다.

[0059] 실시예 9: 독립적으로 제어되는 전극을 이용한, 아가로스 팬텀 내로의 로다민 6G 염료의 가변적인 전달

[0060] 전술한 가변적인 전달 제어를 입증하기 위하여 2 개의 독립적으로 구동되는 절연된 전극의 어셈블리를 고안하였다. 전류, 전압 및 시간과 같은 이온토포레시스에 의한 전달과 관련된 변수를 독립적으로 제어함으로써 동일한 루멘 내의 2 개의 구별되는 위치에 가변적인 전달구역이 형성됨을 확인할 수 있었다. 실시예 3에서 사용한 것과 유사한, 절연된 알루미늄 포일 전극 2 개를 조합하여 도 5에 도시한 것과 같은 어셈블리를 제작하였다. 절연된 이중전극 어셈블리를 아가로스 팬텀(탈이온수 내의 2% 아가로스, w/v)의 내부 저장기 안에 담았다. 탈이온수에 녹인 0.5% 로다민 6G 용액을 소분자 약물 전달의 모델로서 사용하였다. 상기 염료를 아가로스 팬텀 내의 코어된 저장기 내부에 충전하고, 아가로스 팬텀을 0.25x PBS 용액이 들어 있는 비커에 담았다. 캐소드로서, 절연하지 않은 한 쌍의 알루미늄 포일 전극을 PBS 내, 팬텀 옆에 위치시켰다. 두 전극 세트를 악어입 클립이 구비된 DC 전원에 연결하였다. 음성 대조군의 경우, 전류를 전혀 가하지 않고 5 분 동안 염료가 수동적으로 확산되도록 하였다. 이와 같은 실험조건 하에서, 하나의 전극에는 5 mA의 일정한 전류를, 다른 전극에는 20 V의 일정한 전압을 가하였다. 전달시간은 5 분으로 유지하였으나, 전술한 바와 같이 이상의 모든 변수는 독립적으로 제어가 가능하다. 이온토포레시스에 의한 확산의 정도를 확인하기 위하여, 아가로스 팬텀의 단면을 길이 방향으로 잘랐다. 그 결과, 도 25에서 보듯이, 어셈블리의 두 전극 모두 절연되지 않은 부위에 노출된 팬텀으로부터의 확산 정도가 다른 것이 UV 광 하에서 확인되었다. 예를 들면, 하부 전극은 바닥 부분에서 균일한 확산을 보이는 반면, 상부 전극의 경우 절연된 부분(뒷부분)에 비해 절연되지 않은 부분(앞부분)에서 확산이 더 많이 진행되었음을 알 수 있다. 본 실시예로부터, 유사한 전극 어셈블리를 이용하여 동일한 루멘 또는 그 가진 내부의 여러 인접위치에 대한 전달부위 및 전달정도를 제어할 수 있음을 알 수 있다. 이것은 특히 동일한 관 또는 혈관을 통해 접근 가능한, 동일 기관 내의 전이성 종양으로의 표적화된 전달에 유용할 수 있다.

[0061] 실시예 10: 약물 저장기가 탑재된 독립적으로 제어되는 전극을 이용한, 아가로스 팬텀 내로의 로다민 6G 염료의 가변적인 전달

[0062] 실시예 9에서 전술한 이중전극 어셈블리의 변형으로서, 약물 저장기가 내장된 어셈블리를 고안하였다. 절연된 이중전극 어셈블리를 5 mg의 로다민 6G 수용액을 포함하는 2% 아가로스 젤이 들어있는 시험관에 담았다. 이 소프트젤 전극 어셈블리를 중앙 부분이 코어아웃된(직경: 1.5 mm) 2% 아가로스 팬텀 내에 삽입하였다. 도 26A와 같이 아가로스 팬텀을 0.25x PBS 용액이 들어 있는 비커에 담았다. 캐소드로서, 절연하지 않은 2 개의 알루미늄 포일 전극을 PBS 내, 팬텀 옆에 위치시켰다. 두 전극 세트를 악어입 클립이 구비된 2 개의 독립적인 DC 전원에 연결하였다. 음성 대조군의 경우, 전류를 전혀 가하지 않고 7 분 동안 염료가 수동적으로 확산되도록 하였다. 두 전극을 독립적으로 제어하기 위하여, 하나의 전극에는 5 mA의 일정한 전류를 5 분 동안, 다른 전극에는 15 mA의 일정한 전류를 7 분 동안 가하였다. 이온토포레시스에 의한 확산의 정도를 확인하기 위하여, 아가로스 팬텀의 단면을 길이 방향으로 잘랐다. 그 결과, 도 26B에서 보듯이, 어셈블리의 두 전극 모두 절연되지 않은 부위에 노출된 팬텀으로부터의 확산 정도가 다른 것이 UV 광 하에서 확인되었다. 전극의 절연되지 않은 팁 부분에 노출된 영역에서는 염료가 고갈된 것이 확인되었다. 또한, 이와 같은 2 개의 독립적으로 제어되는 전극에 의해 2 개의 구별되는 전달구역이 형성됨을 확인할 수 있었다.

[0063] 실시예 11: 아가로스 팬텀 내로의 독소루비신의 전달

[0064] 탈이온수 내에 2% (w/v) 아가로스 젤을 포함한 실린더형 관을 외경(o.d.) 2.5 cm, 길이 약 3~4 cm의 팬텀으로 제작하였다. 약물을 수용하기 위한 동심원 형태의 저장기(o.d 0.8 cm, 길이 약 2 cm)를 상기 젤 실린더의 세로 축을 따라 상부 표면에서부터 코어아웃하였다. 전극은 백금 포일(폭 약 0.25 cm, 길이 약 3 cm, 두께 약 0.05 cm)로 제작하였다. 4.875% DMSO 및 94.875% 탈이온수에 녹인 0.25% 독소루비신 용액을 소분자 약물 전달의 모델로서 사용하였다. 상기 약물을 아가로스 팬텀 내의 코어된 저장기 내부에 충전하고 소스전극(애노드)을 약물 저장기 내에 삽입하였다. 애노드의 타단은 악어입 클립이 구비된 DC 전원에 연결하였다. 아가로스 팬텀을 탈이온수가 들어 있는 비커에 담았다. 백금 포일로 제작된 캐소드를 PBS 내, 아가로스 팬텀 옆에 위치시키고 상기 DC 전원에 연결하였다. 음성 대조군의 경우, 전류를 전혀 가하지 않고 5 분 동안 약물이 수동적으로 확산되

도록 하였다. 이와 같은 실험조건 하에서, 5 mA(전압 약 9.5 V)의 일정한 전류를, 동일한 시간(5 분) 동안 두 전극에 흘려주었다. 이온토포레시스에 의한 확산의 정도를 확인하기 위하여 도 27과 같이, 아가로스 팬텀의 단면을 길이 방향으로 0.5 cm 간격으로 잘랐다. 코어된 저장기의 모서리 부분으로부터 약물이 방사상으로 확산된 정도를 정량하였다. 음성 대조군(0 mA)의 경우 약물이 저장기의 내벽에만 머물렀으나(도면 하단), 상기 실험조건(5 mA)의 경우 약물이 아가로스 팬텀의 모서리로부터 방사상으로 이동한 것이 확인되었다(도면 상단).

[0065] 실시예 12: 채장관 내로의 로다민 6G 주입 및 채장 외부표면 상에 전극 배치

[0066] 도 28A과 같이, 탈이온수 내의 0.5% 로다민 6G 용액을 포함하는 2% (w/v) 액화 아가로스 젤을, 18G IV 카테터를 사용하여 채장관 내에 삽입하여 응고되도록 하였다. 알루미늄 포일로 제작된 소스전극을 채장의 한쪽에, 알루미늄 포일로 제작된 상대전극을 채장의 반대쪽에 배치하였다. 두 전극을 악어입 클립이 구비된 DC 전원에 연결하였다. 조직 샘플을 탈이온수가 들어 있는 비커에 담갔다. 이와 같은 실험조건 하에서, 5 mA(전압 약 2.4 V)의 일정한 전류를 동일한 시간(30 분) 동안 두 전극에 흘려주었다. 이온토포레시스에 의한 확산의 정도를 확인하기 위하여 도 28B와 같이, 조직 샘플의 단면을 길이 방향으로 0.5 cm 간격으로 잘랐다. 약물 저장기의 모서리 부분으로부터 염료가 방사상으로 확산된 정도를 정량하였다. 상기 실험조건(5 mA)에서, 염료가 저장기의 모서리로부터 조직 내로 약 3 mm의 거리만큼 방사상으로 이동한 것이 확인되었다.

[0067] 실시예 13: 평판전극을 이용한 채장 내로의 염료 전달

[0068] 탈이온수 내의 0.5% 로다민 6G 용액을 포함하는 2% (w/v) 액화 아가로스 젤을 배양접시에서 캐스팅하고 젤 위에 알루미늄 포일 전극을 삽입하여 소프트젤 소스전극을 제작하였다. 이 소스전극을 채장의 한쪽에 배치하고, 상대전극을 채장의 반대쪽에 배치하였다. 두 전극을 악어입 클립이 구비된 DC 전원에 연결하였다. 조직 샘플을 탈이온수가 들어 있는 비커에 담갔다. 이와 같은 실험조건 하에서, 5 mA(전압 약 2.4 V)의 일정한 전류를 동일한 시간(30 분) 동안 두 전극에 흘려주었다. 도 29에서 보듯이, 이러한 실험조건(5 mA)에서 염료가 아가로스 소스전극으로부터 조직 내로 이동한 것이 확인되었다.

[0069] 실시예 14: Probe 전극을 이용한 채장 내로의 염료 전달

[0070] 탈이온수 내의 0.5% 로다민 6G 용액을 포함하는 2% (w/v) 액화 아가로스 젤을 시험관(o.d. = 5 mm and 길이 ~25 mm)에서 캐스팅하고 중심축을 따라 백금 와이어를 삽입하여 소프트젤 소스전극을 제작하였다. 이 소프트젤 소스전극을 채장관 내에 넣고, 도 30A와 같이 백금 포일로 제작된 상대전극을 채장의 외부표면 상에 배치하였다. 두 전극을 악어입 클립이 구비된 DC 전원에 연결하였다. 조직 샘플을 탈이온수가 들어 있는 비커에 담갔다. 음성 대조군의 경우, 전류를 전혀 가하지 않고 30 분 동안 염료가 수동적으로 확산되도록 하였다. 이와 같은 실험조건 하에서, 20 mA(전압 약 9.2 V)의 일정한 전류를, 동일한 시간(30 분) 동안 두 전극에 흘려주었다. 이온토포레시스에 의한 확산의 정도를 확인하기 위하여 조직 샘플의 단면을 샘플의 깊이 방향으로 1 cm 간격으로 잘랐다. 도 30C에서 보듯이, 음성 대조군(0 mA)의 경우 염료가 저장기의 내벽에만 머물렀다. 반면, 도 30B에서 보듯이, 상기 실험조건(20 mA)의 경우 염료가 아가로스 소스전극으로부터 조직 내로 약 3 mm의 거리만큼 방사상으로 이동한 것이 확인되었다.

[0071] 실시예 15: PRINT® 나노입자의 아가로스 팬텀 내로의 전달

[0072] 이온토포레시스에 의한 PRINT® 나노입자의 전달을 입증하기 위하여 소형 아가로스 팬텀을 사용하였다. 2% 아가로스 젤을 작은 시험관(직경 13 mm)에 넣고 모세관(o.d. 1 mm)을 사용하여 내부에 저장기를 형성하였다. 형광성 양쪽성 고분자인 PRINT® 나노입자(크기 343 nm, 전하량 약 59 mV, 농도 9.5 mg/mL)의 수용액을, 저장기 내에 탑재하였다. 애노드로서 백금 와이어(직경 0.25 mm)를 저장기 내에 삽입하고, 이와 유사한 와이어를 캐소드로서 팬텀 외부에 배치하였다. 이어, 팬텀을 0.25x PBS의 용액에 담그고, 두 전극을 악어입 클립을 사용하여 DC 전원에 연결하였다. 음성 대조군의 경우, 전류를 가하지 않고 5 분 동안 입자가 젤 내부로 수동적으로 확산되도록 하였다. 이온토포레시스에 의한 전달을 위하여, 동일한 시간 동안 5 mA의 일정한 전류를 가하여 나노입자가 젤 내부로 전달되도록 하였다. 이어, 팬텀을 두께 1 mm로 자르고 유리 슬라이드 위에서 형광현미경으로 관찰하였다. 도 31A 및 31B로부터 전기장에 의한 이동 정도의 차이를 확인할 수 있다. 도 31A는 수동적 확산에 의한 결과이고, 도 31B는 5 mA의 전류 하에서의 이동의 결과이다.

[0073] 하기의 실시예들은 전기장 매개전달(EFAD)과 관련된 개념증명 연구, EFAD 장치의 설계, 대동물을 이용한 실험, 그리고 국소적 전달 메커니즘에 대한 약동학적 분석에 관한 것으로서, 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. EFAD에 대한 개념증명 연구는 중앙 연관조직과 채장 중앙조직을 이용하여 수행하였다. 관 내 경로 및 수술적 이식을 포함한, 원발성 채장종양에 대한 다양한 접근이 가능하도록 2 가지 EFAD 장치를 고안하였다. 이들 장치

를 이용하여 4 가지 대동물 모델을 평가한 후, 두 장치 모두에 대하여 작 적용되는 개 모델을 선택하였다. 또한, 조직 샘플링 시스템과, 조직 및 혈장에 대한 약동학적 분석방법을 확립하였다. 이들 장치는 새로 떠오르는 중재적 종양학 분야에서 체장암에 대한 완전히 새로운 치료방법을 제공할 수 있다. 또한, 이들 장치를 더 발전시킬 경우, 다른 원발성 종양 및 전이성 질환에 대한 새로운 치료방법으로 이어질 수 있을 것이다.

[0074] 실시예 16: 체장조직 및 종양조직 내에서의 켈시타빈의 수송

[0075] 조직 내에서의 전기적 수송과 관련된 변수의 평가 및 최적화를 위하여, 수송 테스트 시스템을 제작하였다(도 32A 참조). 이 수송 테스트 시스템을 사용하여, 구강 이종이식 종양을 대상으로 체장암에 대한 표준요법인 켈시타빈의 수송을 평가하였다(도 32B 참조). 수송셀의 크기에 맞는, 직경 1.25~1.5 cm의 종양을 선택하였다. 켈시타빈은 임상에서 투여하는 적정 농도로, 임상조성(Eli Lilly and Company 사의 Gemzar®)에 맞게 사용하였다. 3 개의 종양에 대하여 20 mA의 일정한 전류를 20 분 동안 가하고, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석법에 의해 켈시타빈의 양을 평가하였다. 또한, 다른 3 개의 종양에 대하여 전류를 가하지 않고 켈시타빈이 종양 내로 수동적으로 확산되게 한 후, 동일한 HPLC 분석법에 의해 켈시타빈의 양을 평가하였다. 도 32B에서 보듯이, 20 mA의 일정한 전류를 20 분 동안 가한 경우, 구강 이종이식 종양 내 켈시타빈의 양이 대조군(전류를 가하지 않음)에 비해 8 배 증가하였다.

[0076] 실시예 17: 이식형 장치

[0077] 종양 인접부위의 체장 표면에 수술적으로 이식이 가능한 이식형 복강경 장치를 고안하였다. 이 장치는 체장에 봉합 또는 부착될 수 있다. 도 33의 A-D에서 보듯이, 이 이식형 복강경 시스템 약물 저장기, 셀룰로스막, 폴리우레탄 외피, AgCl 전극, 도전선, 그리고 약물이 저장기에 유입 및 유출될 수 있는 입구 및 출구를 가지도록 고안되었다. 약물 저장기는 수송되는 약물이 통과할 수 있는 반투막으로 덮여 있다. 약물은 유입튜브를 통해 유입되며 유출튜브를 통해 저장기로부터 제거된다. 저장기의 뒤쪽에는 금속전극이 배치된다. 도전선은 저장기를 통해 금속전극과 연결된다. 이 장치는 또한 조직에의 부착을 위한 고정점을 가진다. 이러한 저장기와 유동 시스템의 구성은 전극 주위의 약물 농도를 일정하게 유지하며 산화환원 반응에 의한 부산물이 제거되도록 해준다. 셀룰로스막은 시스템 외부로의 제어되지 않는 약물 유출을 최소화한다.

[0078] 실시예 18: 대동물 실험

[0079] 체장암의 대동물 모델은 확립된 것이 없으므로, 건강한 대동물을 대상으로 수행하였다 장치의 개발 및 평가를. 염소, 양, 개, 돼지의 4 가지 대동물 모델을 대상으로 3 가지 장치의 체장에 대한 접근성을 평가하였다. 표 1 (동물 모델에 대한 장치의 접근성 평가)은 각 동물 모델에 대한 상대적인 평가결과를 보여준다. 모든 장치에 대하여 개가 가장 적합한 것으로 확인되었다.

표 1

[0080]

동물	수술	내시경	혈관 내
염소	2	2	5
양	2	2	5
개	4	4	4
돼지	2	2	4

[0081] (1) 불량 ~ (5) 매우 우수

[0082] 도 33의 A-D에 도시한 것과 유사한 저장기 시스템을 개의 체장 표면에 수술적으로 이식하였다. 모든 동물은 마취시킨 후 호흡기를 부착하여 실험하였다. 이식형 장치의 체장에 대한 접근성은 동물을 회복하여 평가하였다.

[0083] 다음과 같이 3 개의 군을 대상으로 대동물 실험을 수행하였다: 1. 장치를 사용하고 전류를 가함; 2. 장치를 사용하고 전류를 가하지 않음; 3. 정맥주입(표 2 참조, 실험군 관련번호). 장치는 개 체장의 우엽에 봉합하였다. 10 mA의 전류를 60 분 동안 가하면서 임상적으로 적용되는 농도의 켈시타빈을 약 1.5 mL/min의 속도로 장치로 유입 및 유출시켰다. 또한, 전류를 가하지 않은 채 대조실험을 수행하였다. 약물을 투여한 후, 체장을 절개하여 급속냉동한 후 분석하였다. 논문을 통해 확립된 방법(Olive, KP, 등 *Science* 324 (2009) 1457-1461 및 Kirstein MN, 등, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 835 (2006) 136-142 참조)에 따라, 조직 절편의 켈시타빈 양을 UV-HPLC에 의해 측정하였다. 세 실험군에 대한, 체장 전체로부터 측정된 켈시타빈의 질량 분석결과를 도 34에 도시하였다.

표 2

	장치를 사용하고 전류를 가함	장치를 사용하고 전류를 가하지 않음	정맥주입
전류	10 mA	0 mA	-
투여시간	60 분	60 분	30 분
샘플 크기	5	5	4

[0084]

[0085]

전류를 가한 경우와 가하지 않은 경우의 켈시타빈의 수송거리를 도 35에 도시하였다. 특히, 도 35는 전극으로부터의 거리에 따른 켈시타빈의 질량 측정결과를 보여준다. 전류를 가한 경우와 가하지 않은 경우의 혈장 내 농도 측정결과는 표 3(켈시타빈의 혈장농도(\*: 검출한계 미만))에 제시하였다. 켈시타빈의 혈장농도는 대동물 실험을 시작하기 15 분 전부터 15 분 간격으로 측정하였다. 조직 절편은 냉동박편기를 사용하여 제조하였고 켈시타빈은 확립된 추출방법(Olive 등 참조)을 이용하여 추출하였다. 켈시타빈은 UV-HPLC(Olive 등 및 Kirstein 등 참조)를 이용하여 검출 및 정량하였다. 개 혈장 내의 켈시타빈 농도는 검출한계 미만이었다.

표 3

	장치를 사용하고 전류를 가함	치를 사용하고 전류를 가하지 않음
샘플	*	*
-15 분	*	*
0 분	*	*
15 분	*	*
30 분	*	*
45 분	*	*
60 분	*	*

[0086]

[0087]

조직 및 혈장의 약동학적 분석

[0088]

Kirstein 등에 의해 개발된 방법에 따라 조직 및 혈장에 대한 약동학적 분석방법을 고안하였다. 평가 표준곡선을 작성하였으며 추후 생체 내 실험에 이용할 계획이다(데이터는 공개하지 않음).

[0089]

실시예 19: 관 내 장치

[0090]

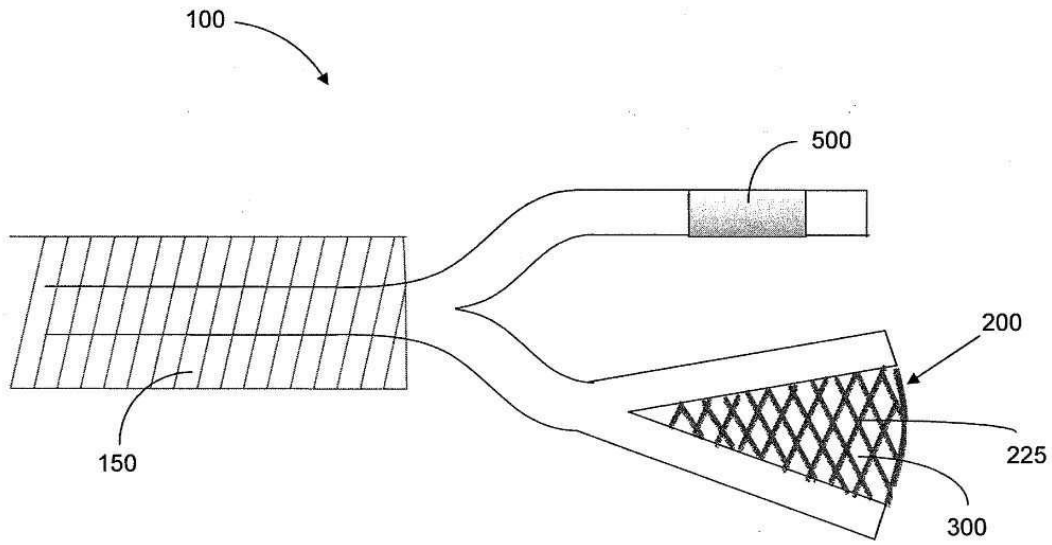
두 번째 장치로서, 췌장암 치료를 위한 관 내 장치를 고안하였다. 이 장치는 3D CAD 프로그램(Dassault Systemes SolidWorks Corporation 사의 SolidWorks®)을 이용하여 모델링한 후 제작하였다. 십이지장경을 이용하여 십이지장 대유두에 접근하는 내시경적 역행성 담췌관 조영술(ERCP) 장치를 기초로 관 내 장치를 제작하였다. 도 36과 같이 이중풍선 카테터를 고안하였다. 풍선과, 약물 방출 및 전극과의 전기적 접촉의 독립적인 제어를 위해 다중루멘 튜브를 사용하였다. 카테터 내에, 전극을 사이에 두고 독립적으로 제어되는 2 개의 풍선을 배치하였다. 풍선과 전극은 UV 경화하여 튜브에 고정시켰다. 장치의 진단부에는 가이드 와이어를 부착하였다. 장치에서 방출된 약물은 독립적으로 제어되는 두 풍선 사이의 공간을 채우게 된다. 도전선을 은전극과 연결하였다.

[0091]

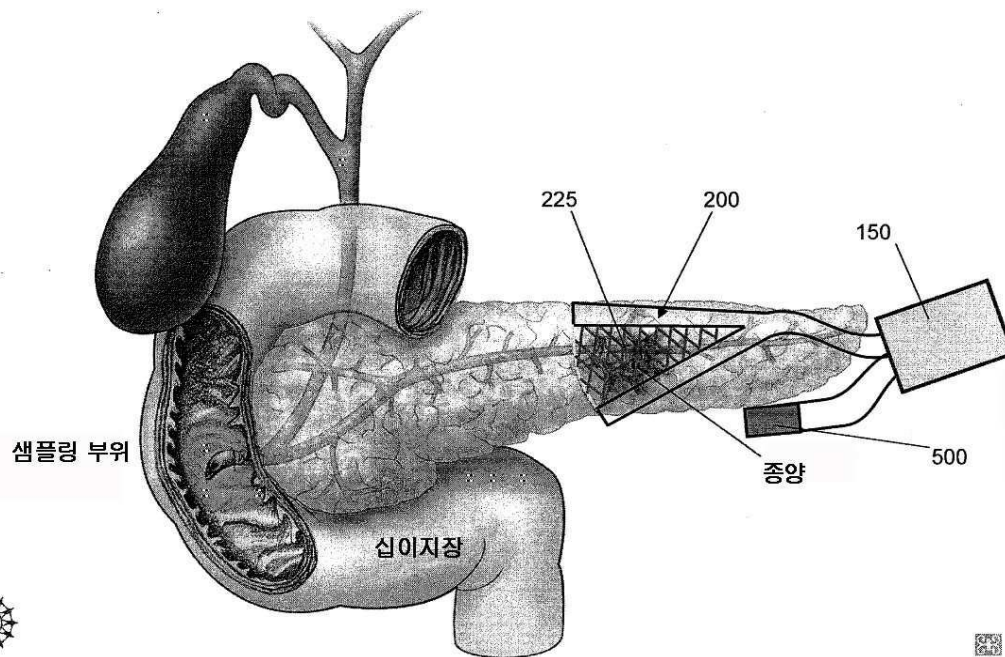
카테터의 튜브는 식염수, 약물 및 도전선을 위한 4 개의 루멘을 가진다(도 37 참조). 동일한 2 개의 루멘은 두 풍선에 식염수를 채우는 데 사용되고, 크기가 작은 루멘은 도전선에, 큰 루멘은 약물의 수송을 위해 사용된다. 일 태양에 따른 실험적 사용에 있어 카테터와 루멘의 예시적인 수치를 도 37에 기재하였으나, 이에 국한되는 것은 아니다. 니티놀 도전선을 두 우레탄 풍선 사이에 위치한 은전극에 연결하였다. 이러한 이중풍선 카테터 시스템은 약물을 가두는 저장기의 역할을 하게 되어, 약물의 상피조직 노출을 제한하고 전극과 약물 사이의 전기적 접촉효율을 높이며, 외부이온의 시스템에 대한 영향을 줄여준다. 또한, 주췌장관 내에 설치한 가이드 와이어를 따라 관 내 EFAD 장치가 췌장 내로 진입하도록 설계할 수도 있다.

도면

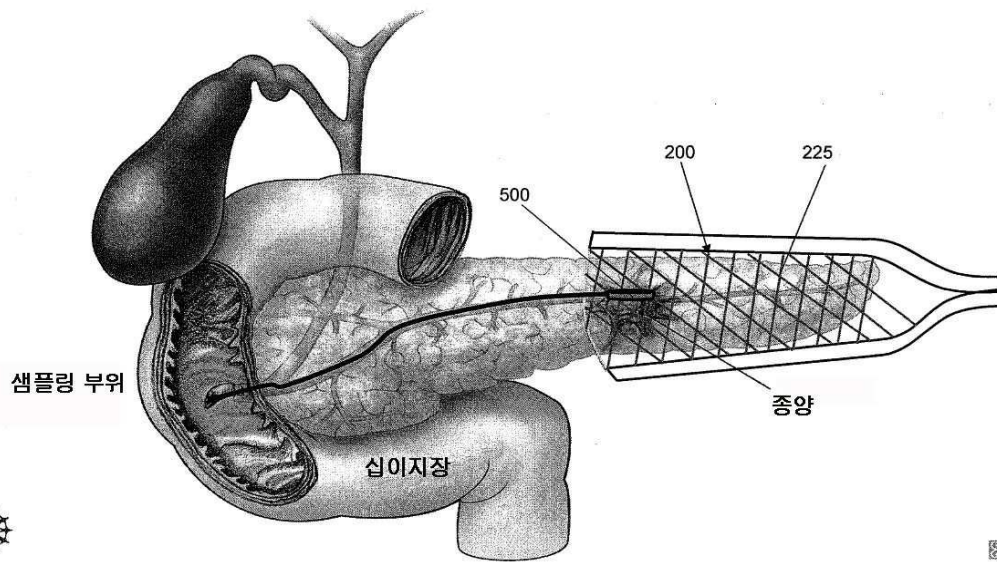
도면1a



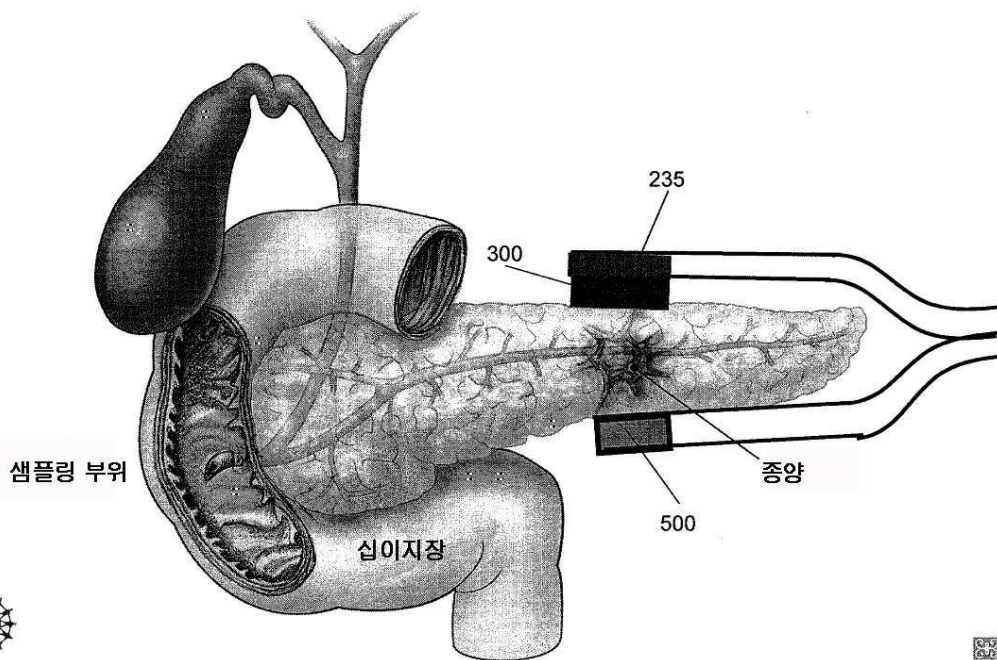
도면1b



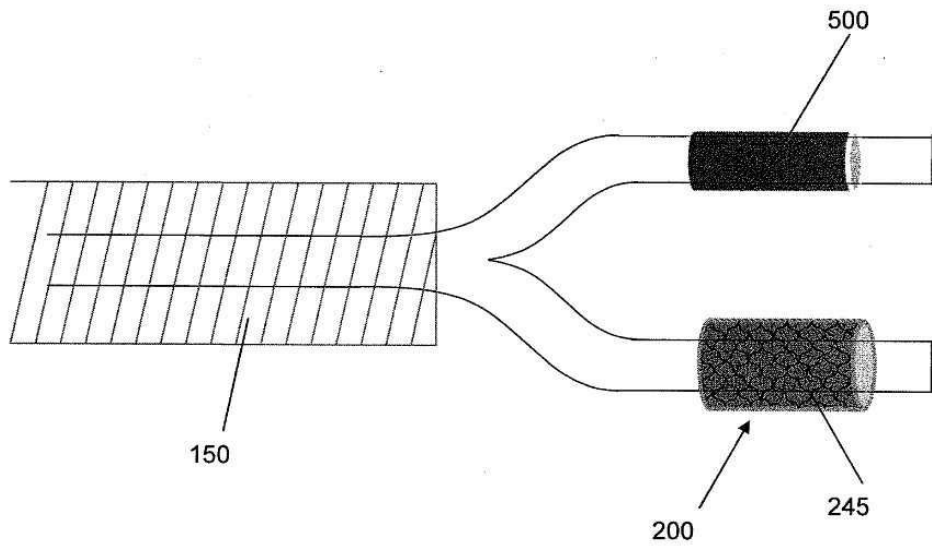
도면1c



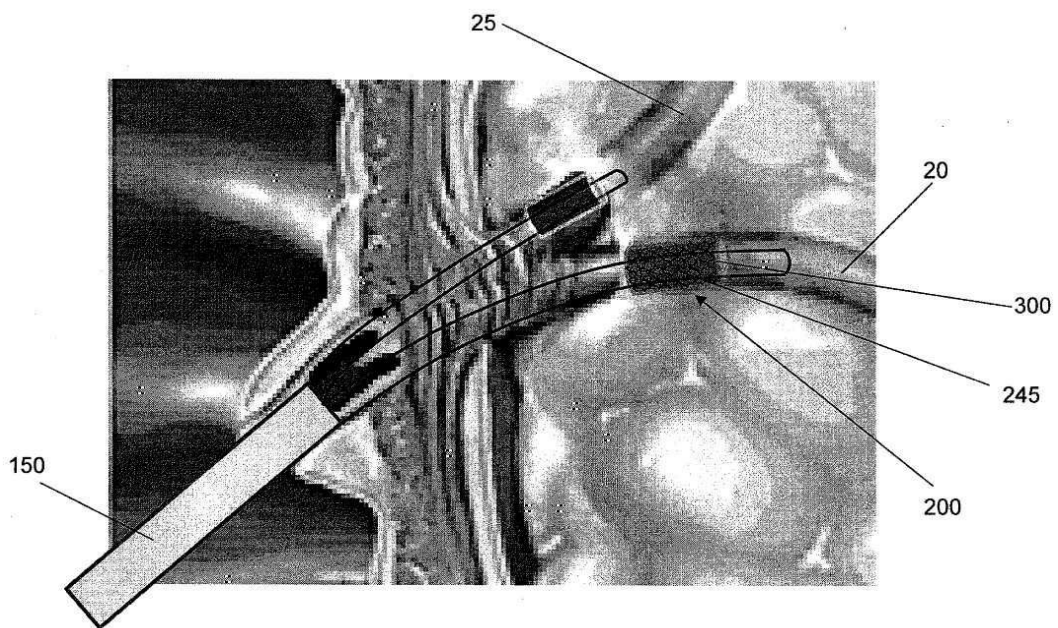
도면1d



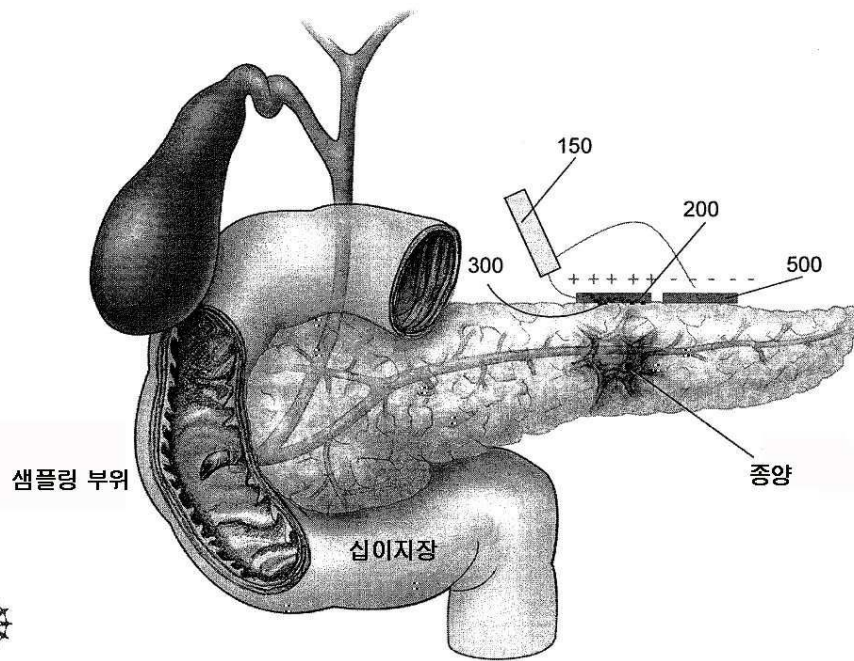
도면1e



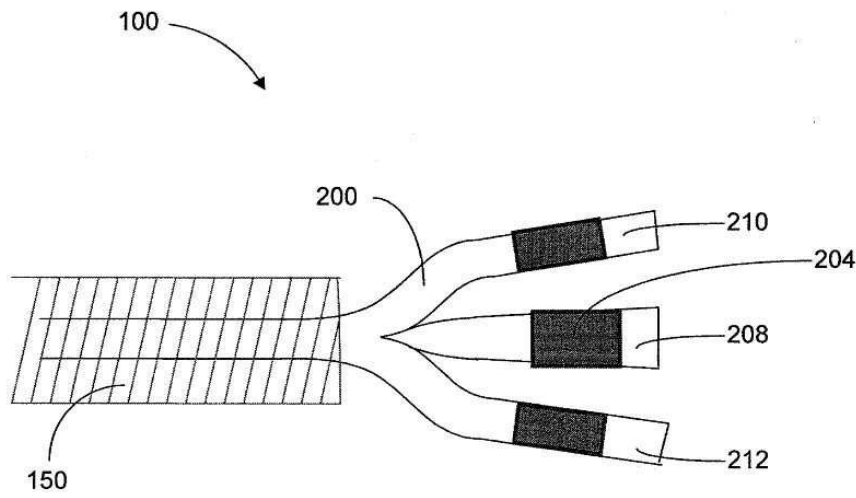
도면1f



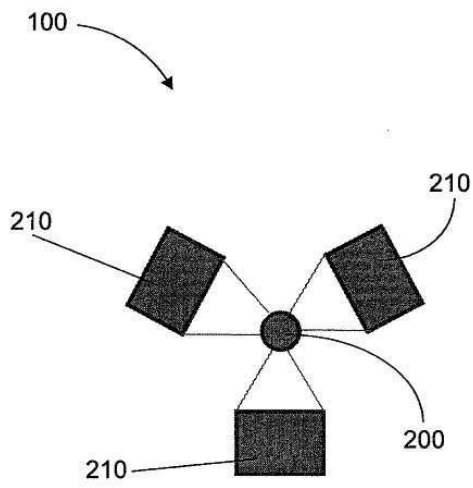
도면1g



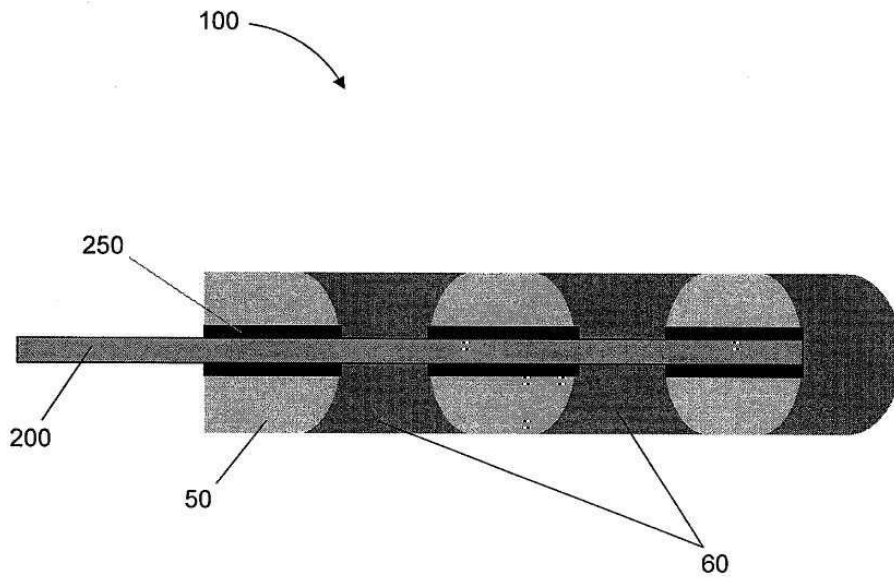
도면2



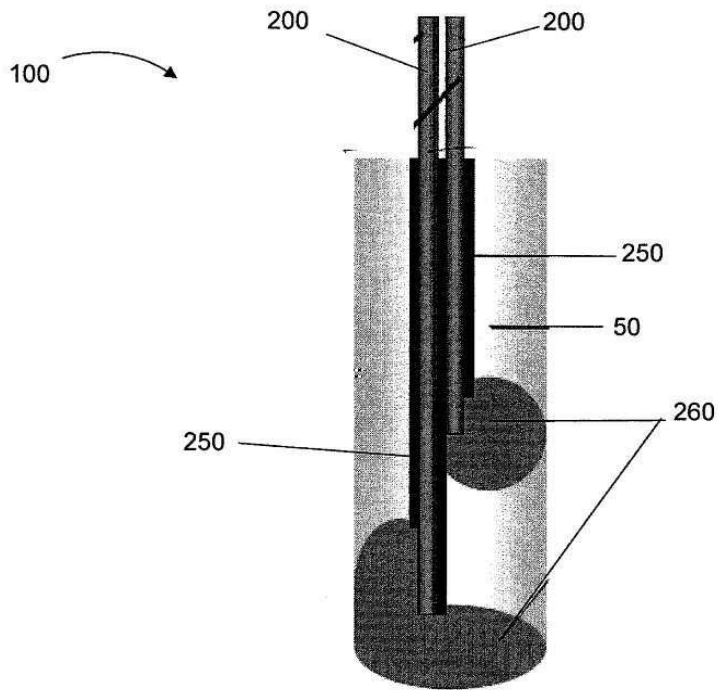
도면3



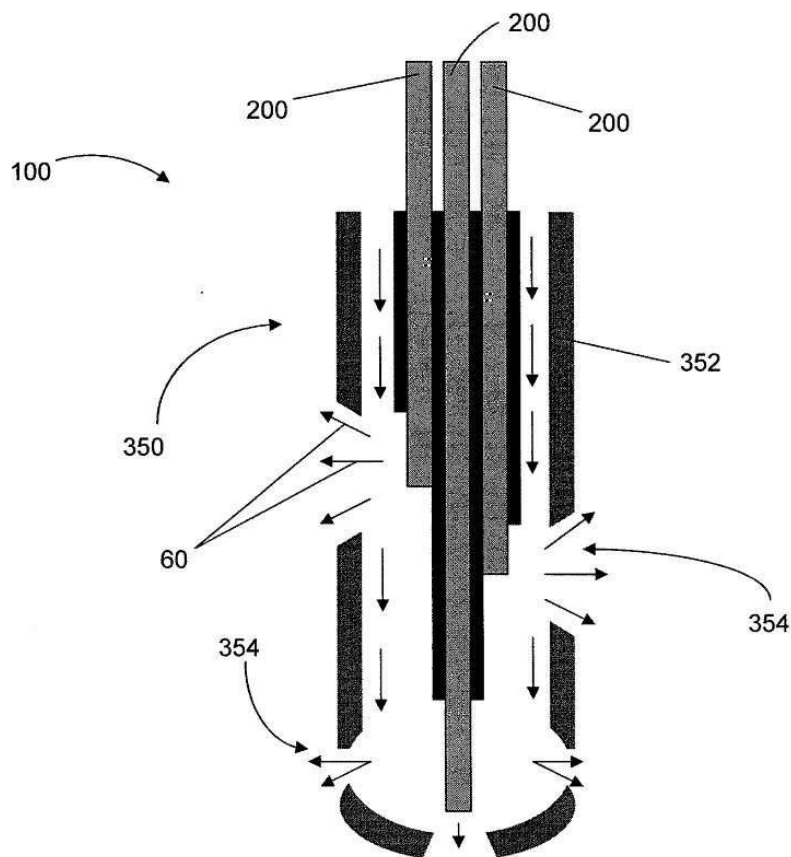
도면4



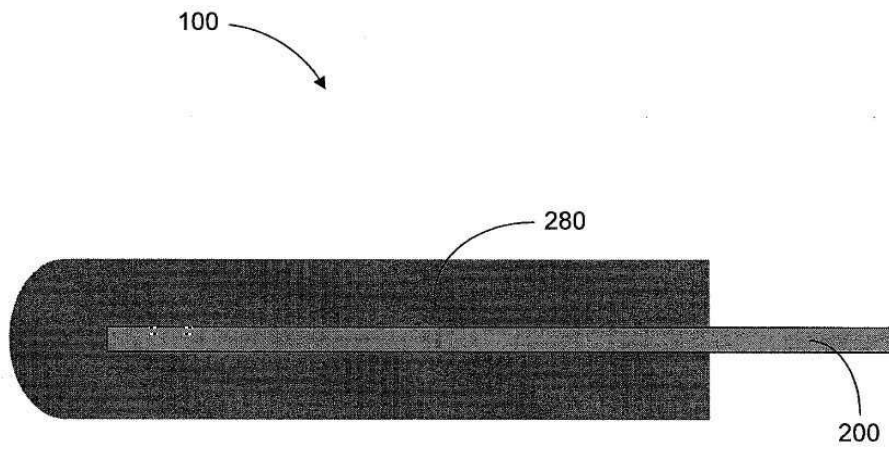
도면5



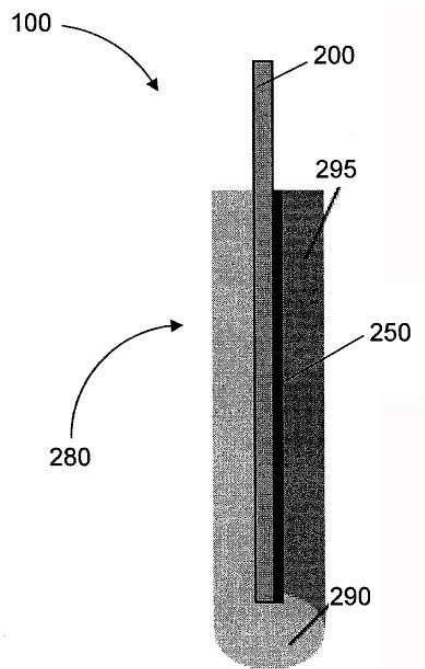
도면6



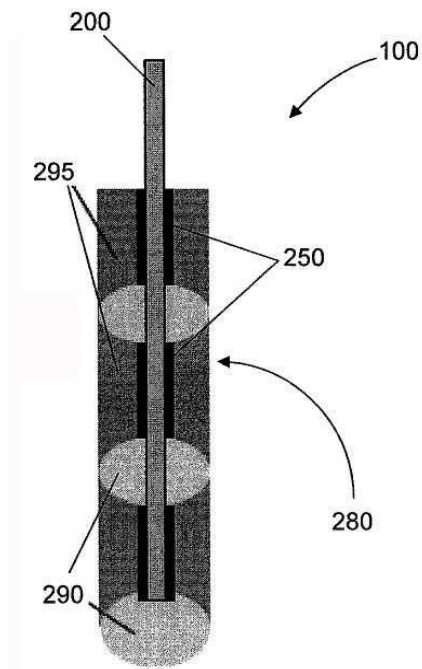
도면7



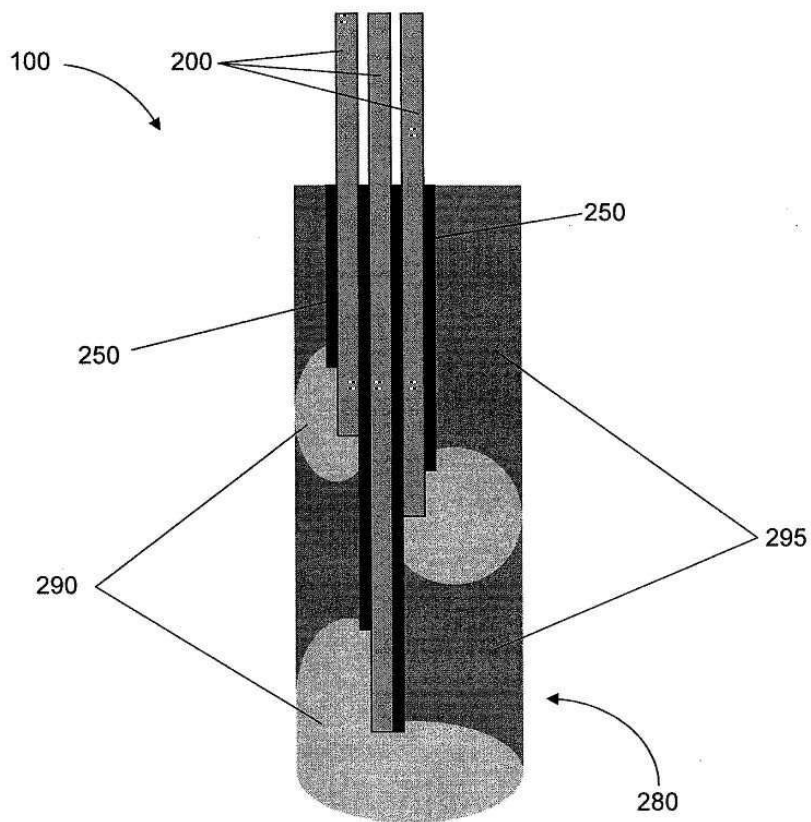
도면8a



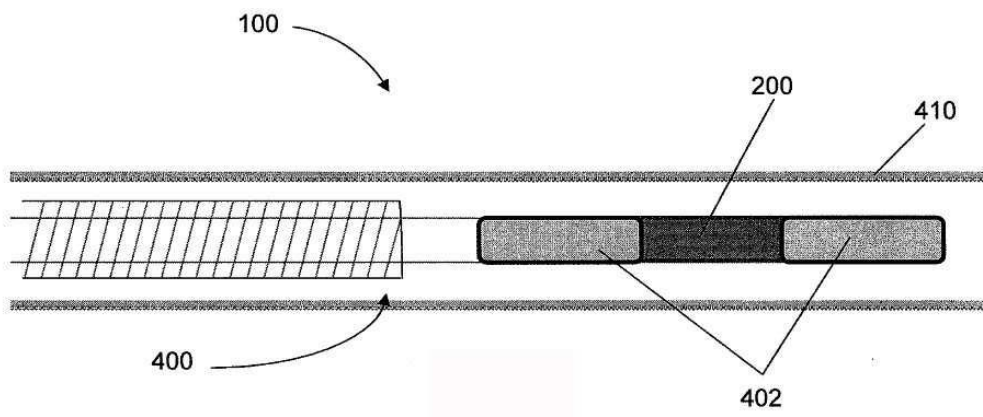
도면8b



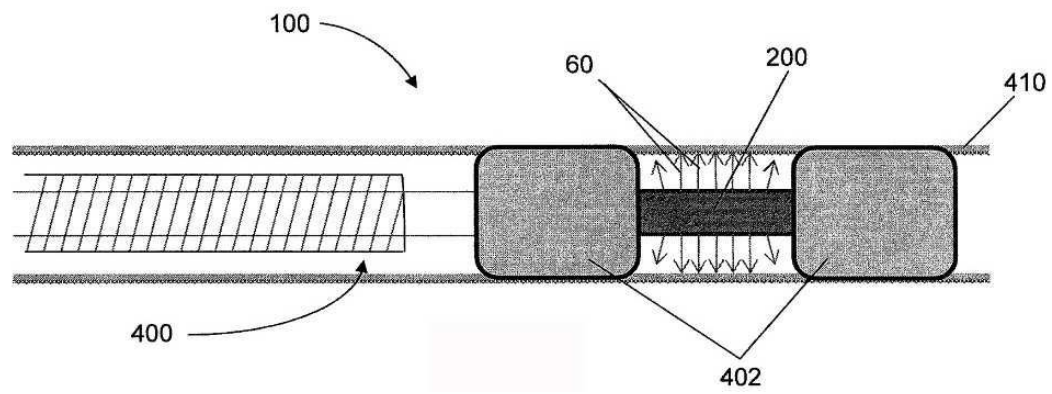
도면9



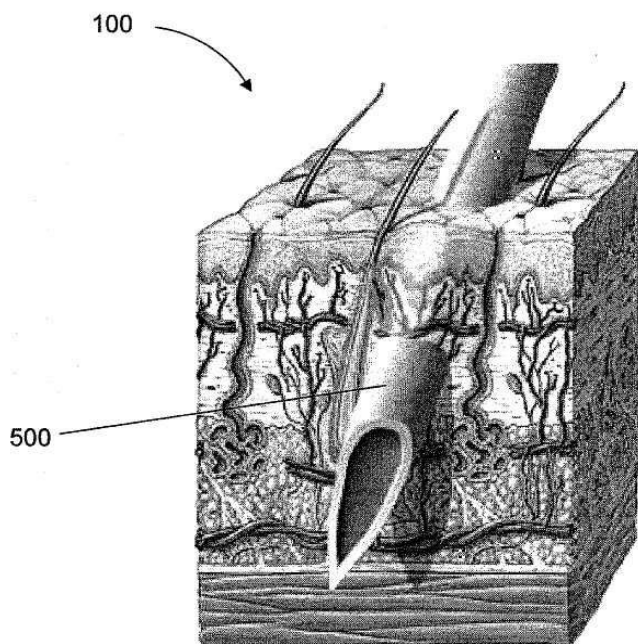
도면10



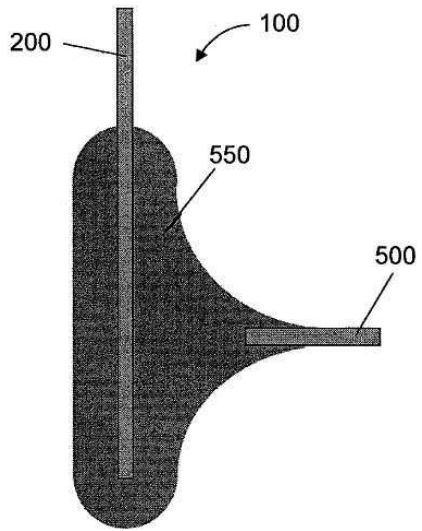
도면11



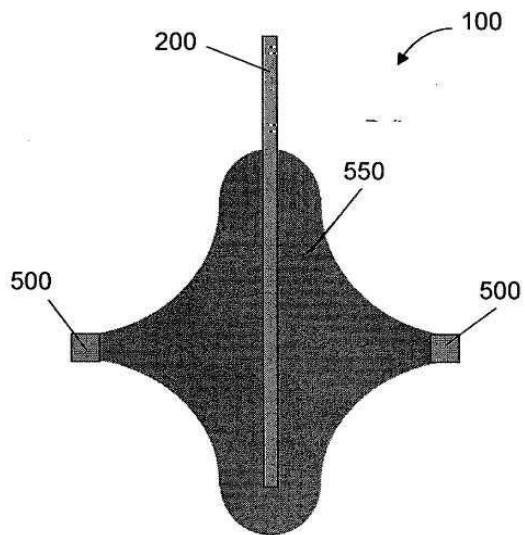
도면12



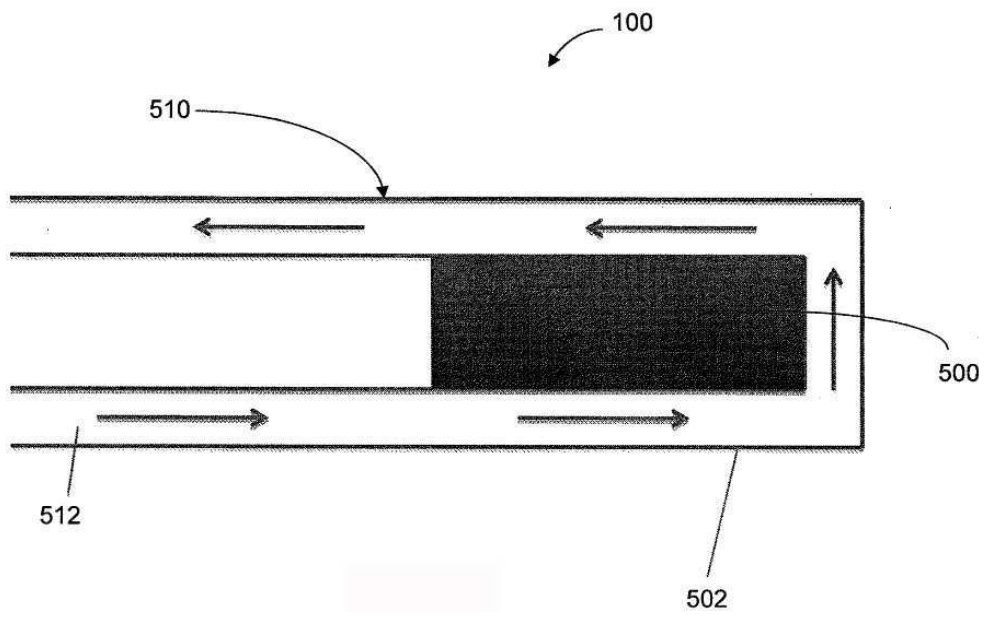
도면13a



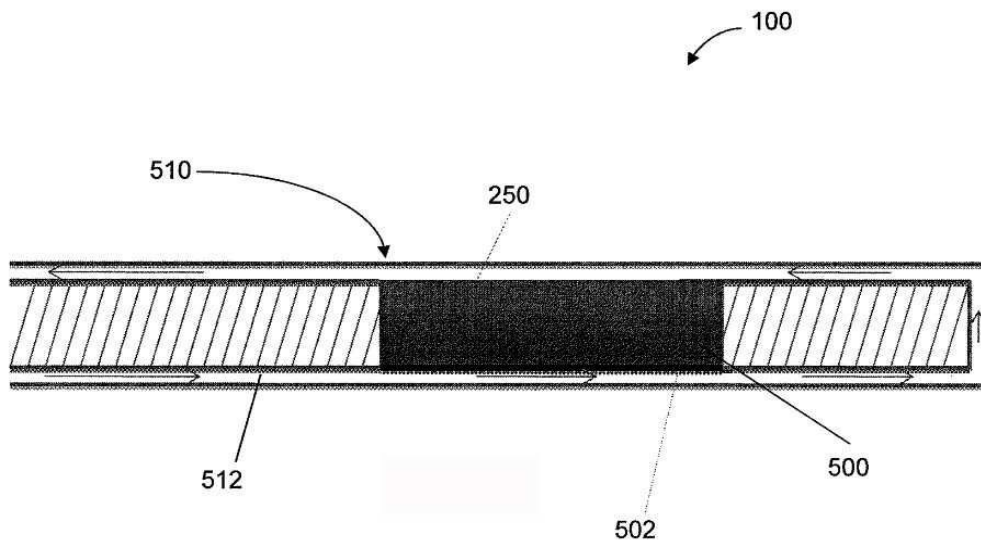
도면13b



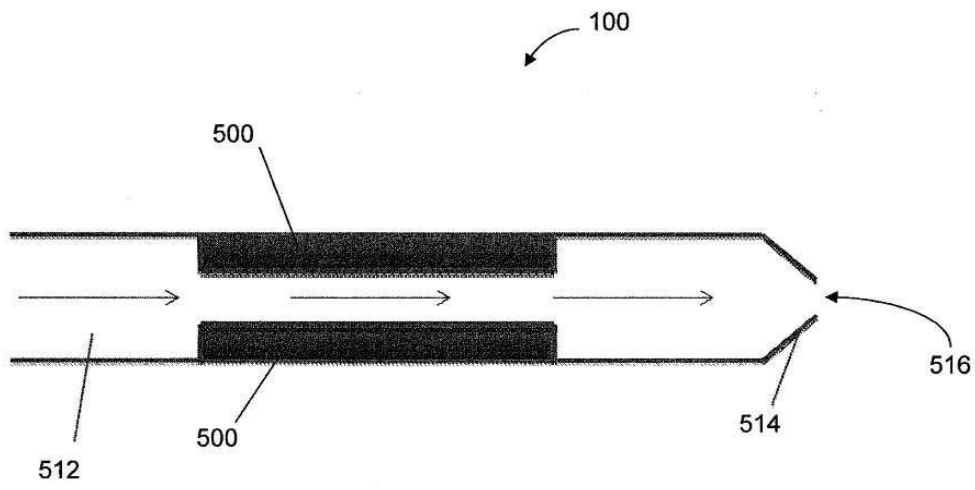
도면14



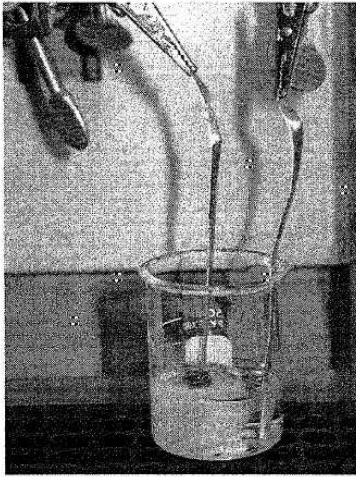
도면15



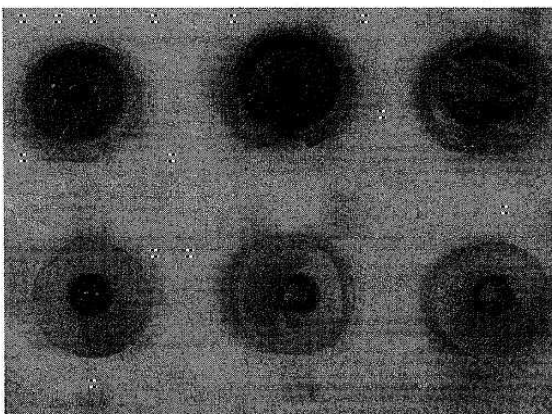
도면16



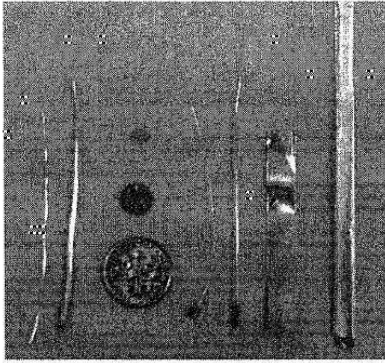
도면17a



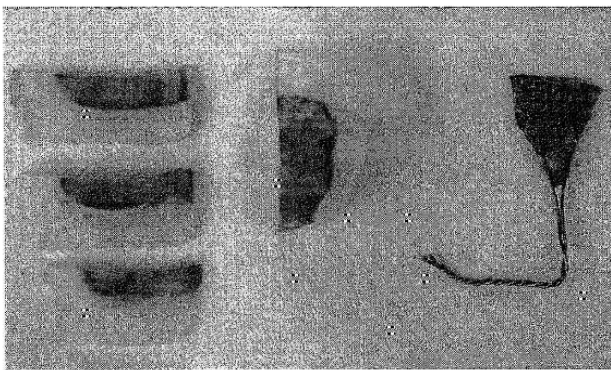
도면17b



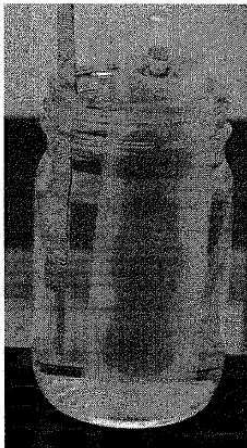
도면18a



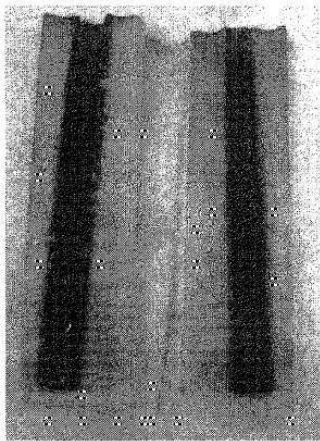
도면18b



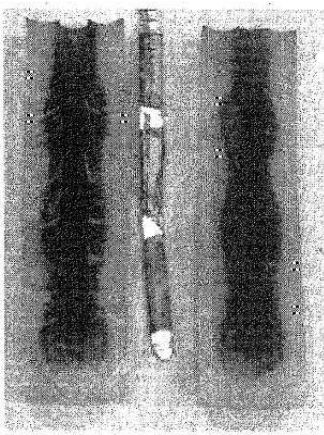
도면19a



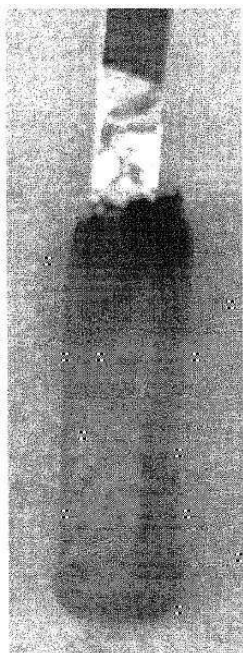
도면19b



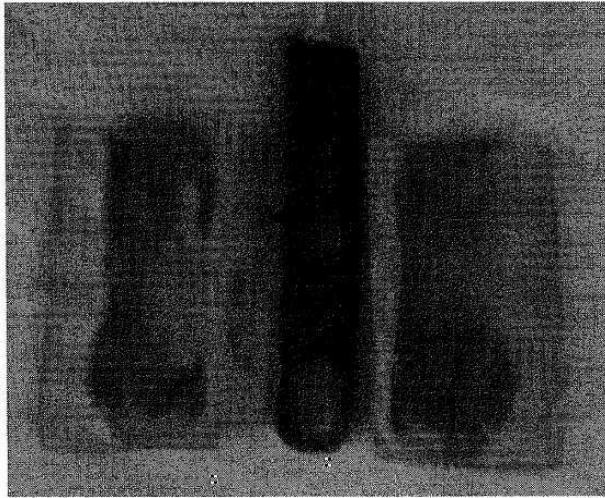
도면19c



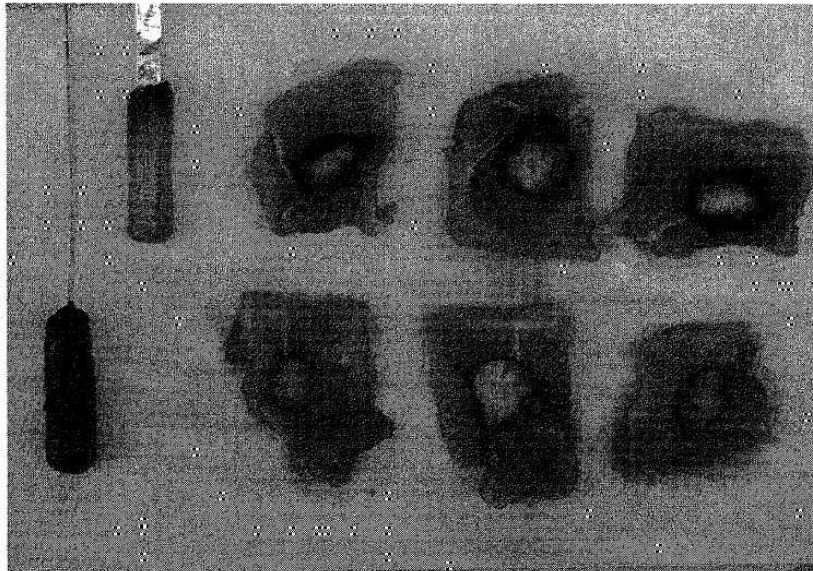
도면20a



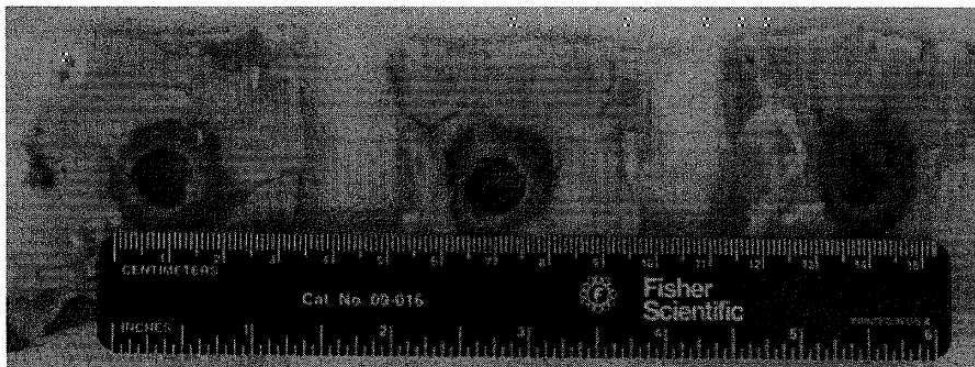
도면20b



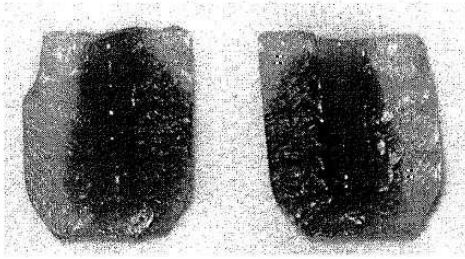
도면21



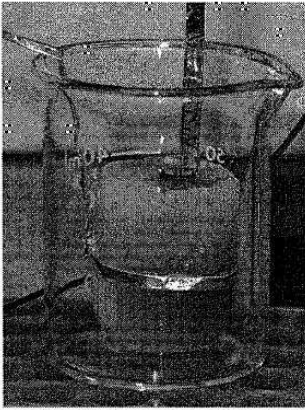
도면22



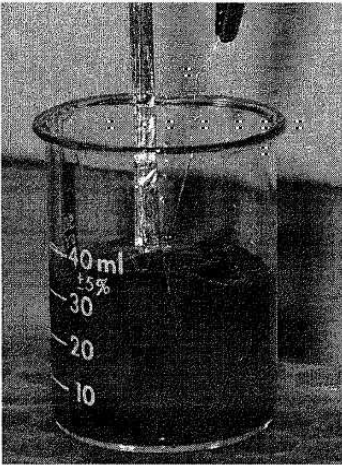
도면23a



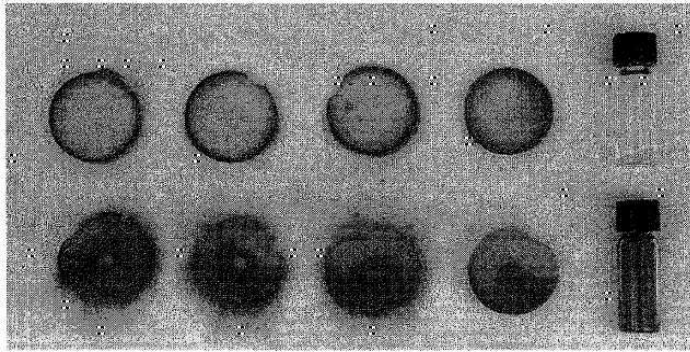
도면23b



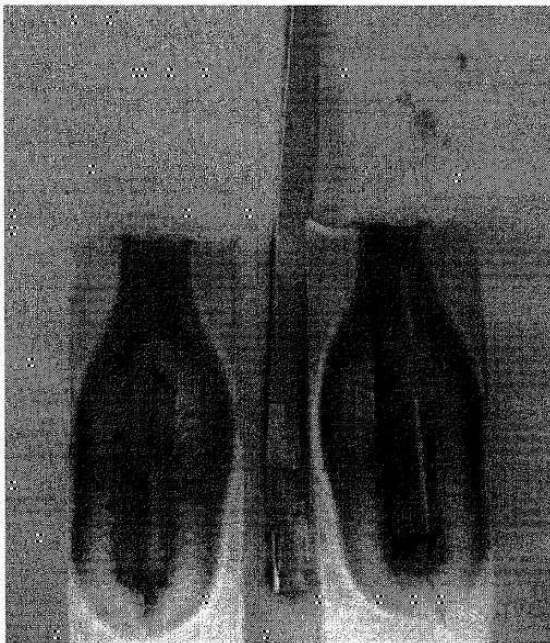
도면24a



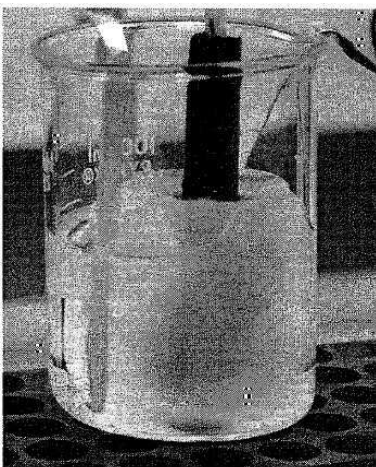
도면24b



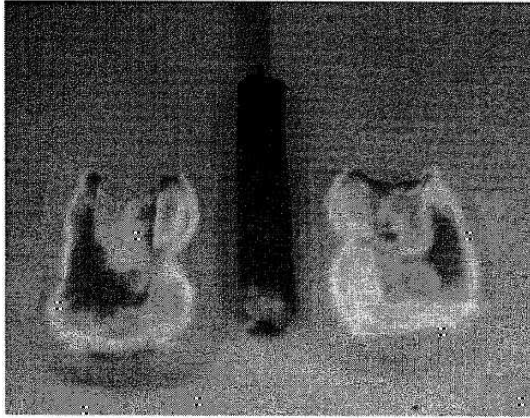
도면25



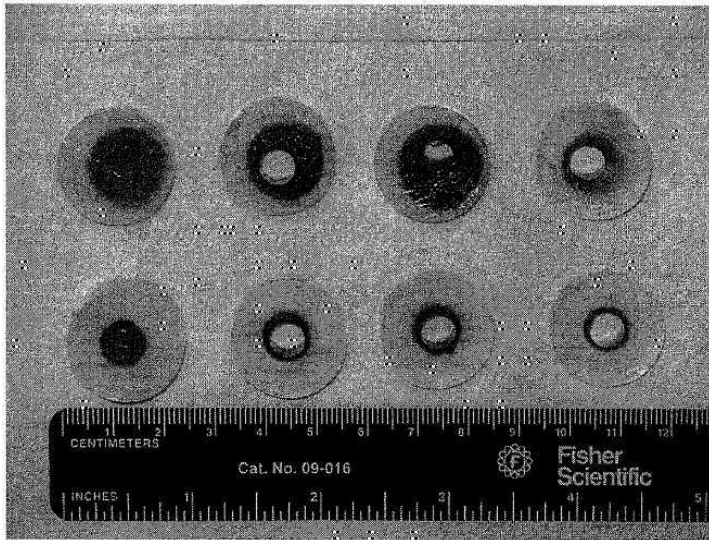
도면26a



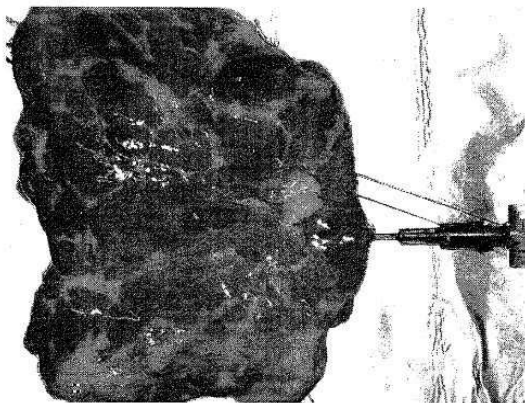
도면26b



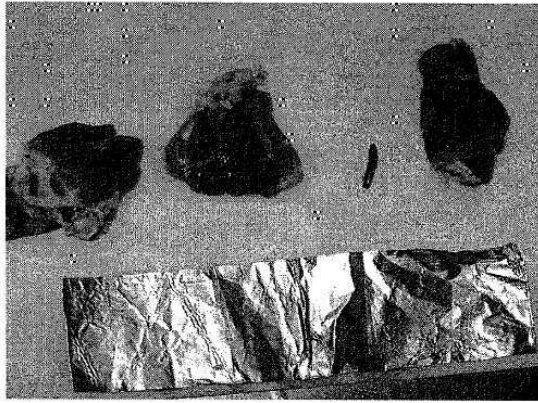
도면27



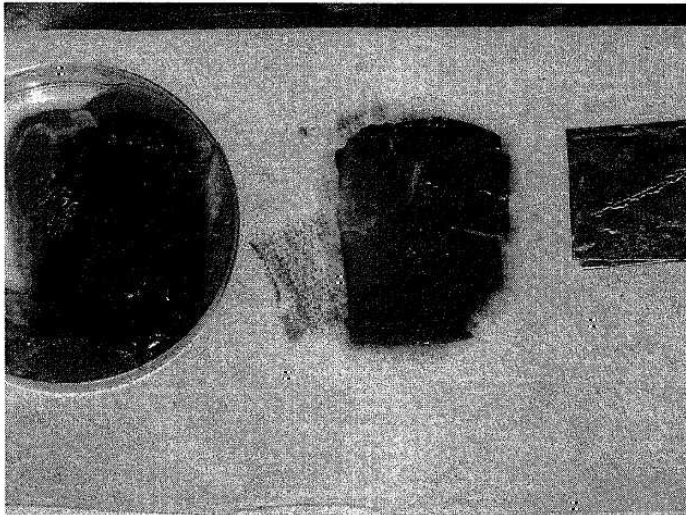
도면28a



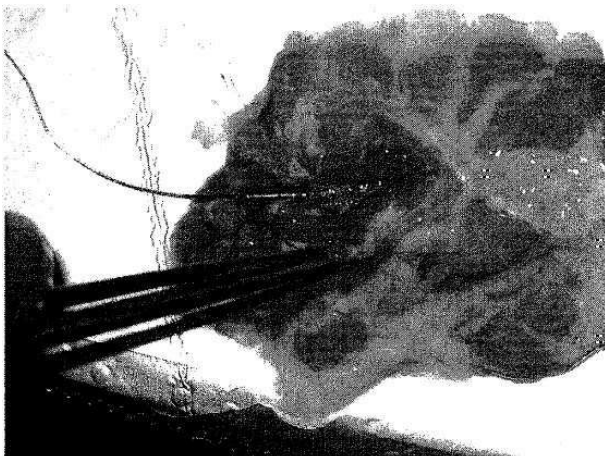
도면28b



도면29



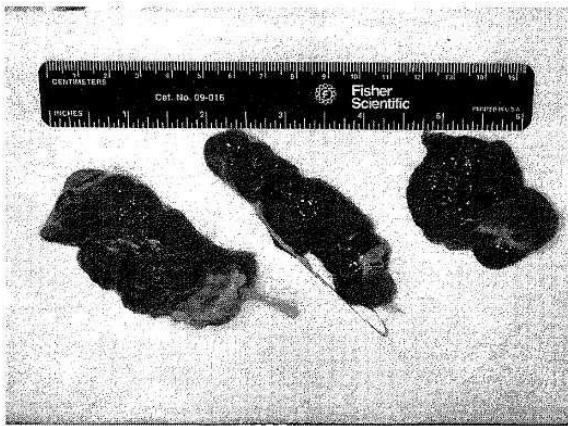
도면30a



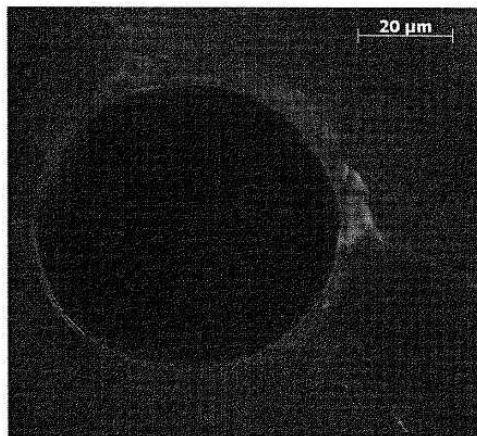
도면30b



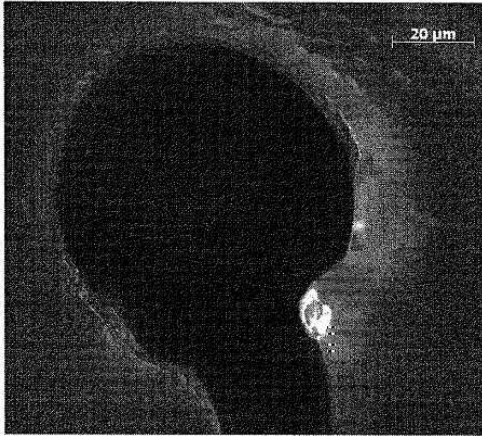
도면30c



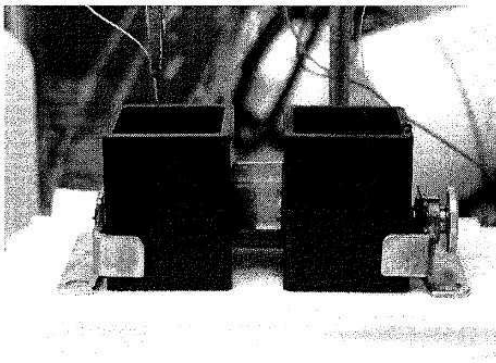
도면31a



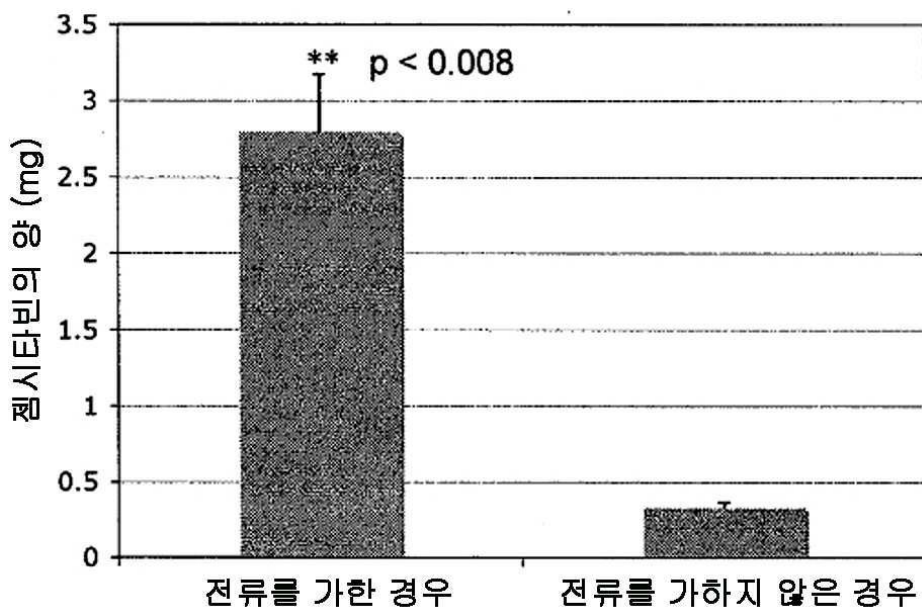
도면31b



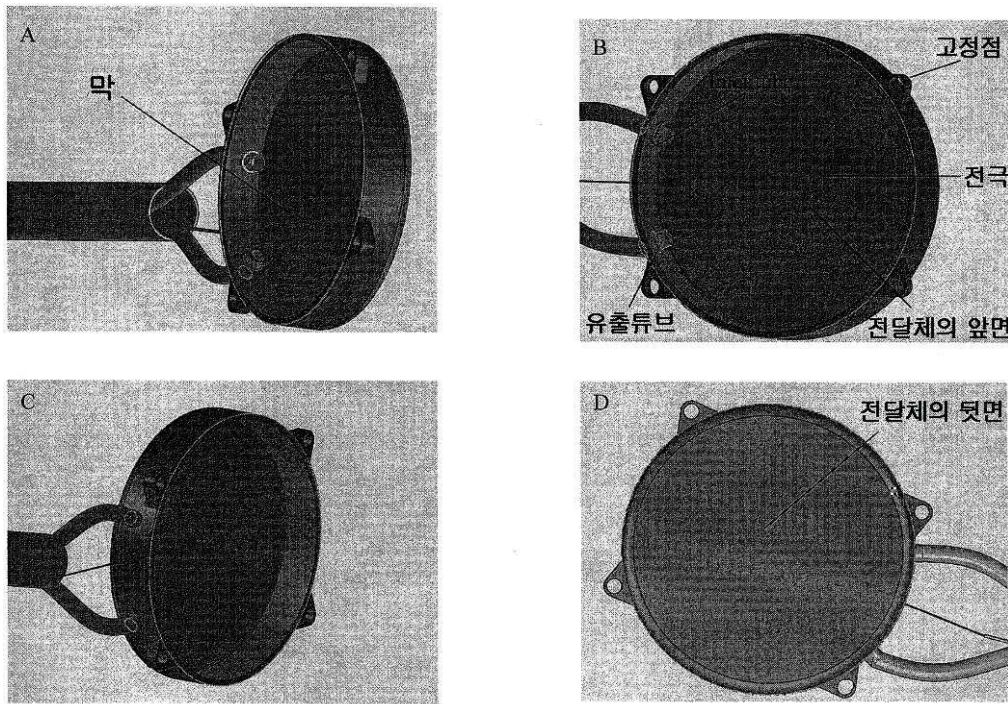
도면32a



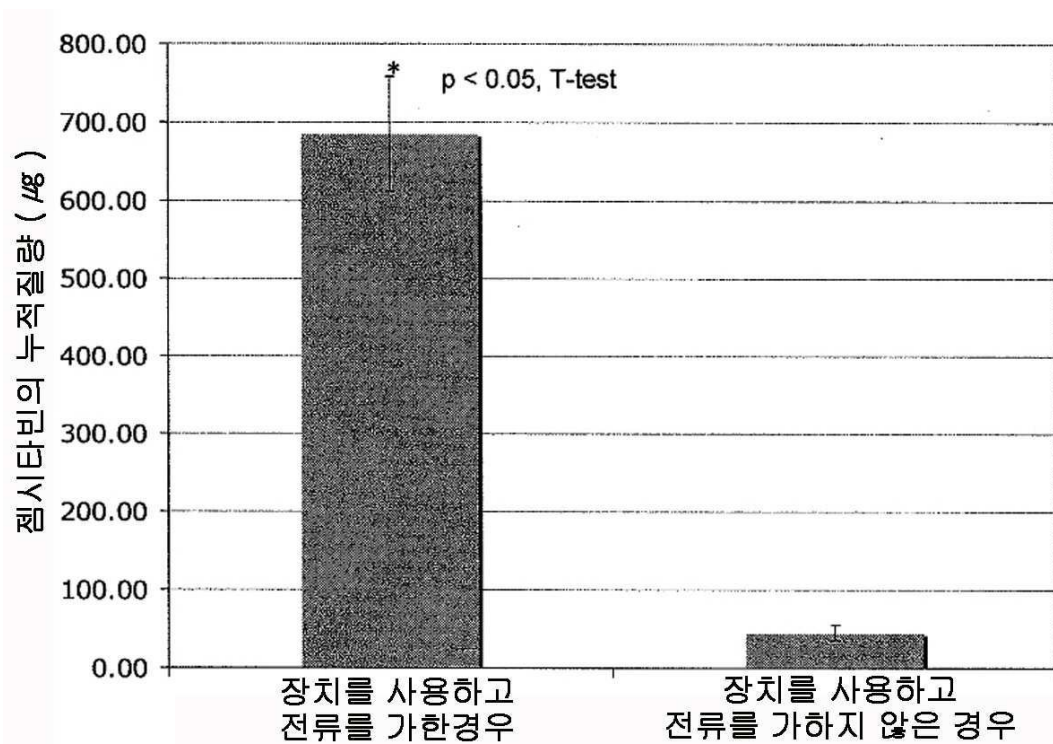
도면32b



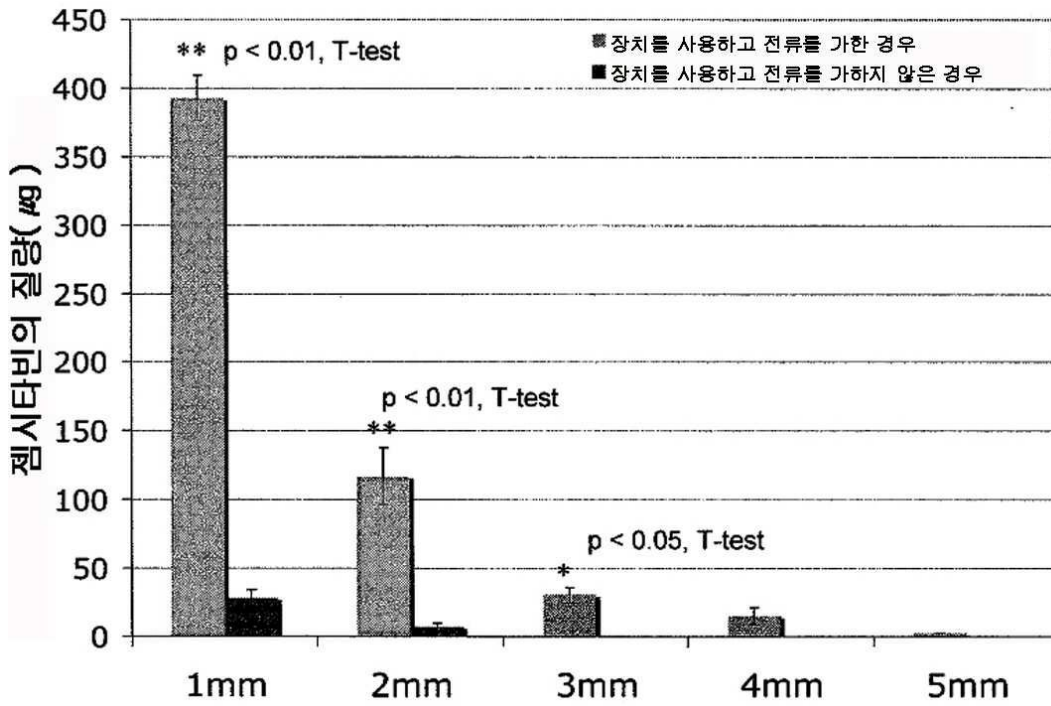
도면33



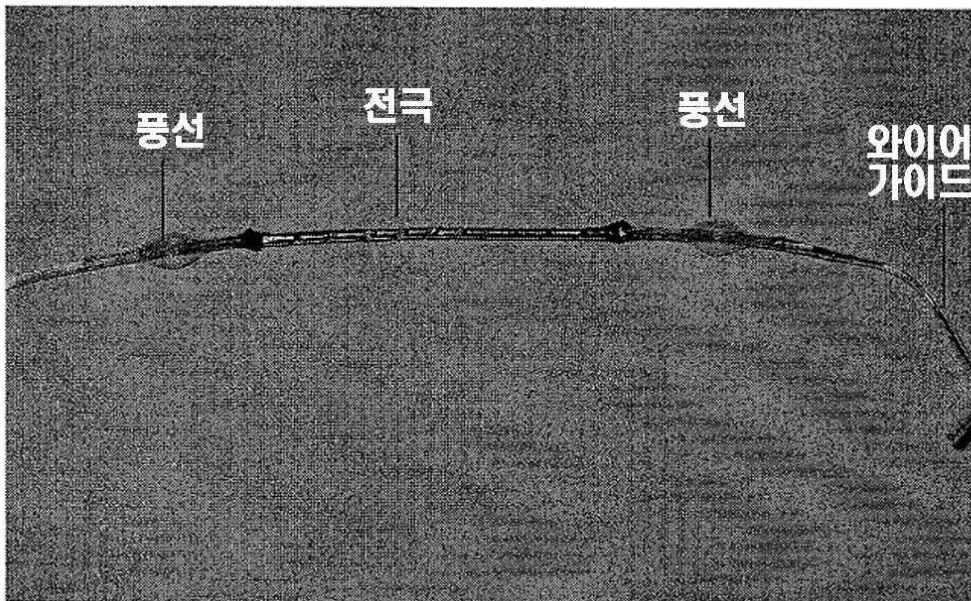
도면34



도면35



도면36



도면37

