

公告本

396043

申請日期	87.9.18
案 號	87115609
類 別	A61N $\frac{1}{2}$ 0, A61M $\frac{3}{2}$ 0

A4
C4

396043

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	供使用藥物與基因之電穿透調控的輸送用之方法與裝置
	英 文	METHOD AND APPARATUS FOR USING ELECTROPORATION MEDIATED DELIVERY OF DRUGS AND GENES
二、發明 人	姓 名	1. 甘特 A. 霍夫曼 2. 薩克罕都 B. 戴夫 3. 史提芬 C. 迪麥 4. 傑佛利 I. 黎瓦特 5. 古文德 S. 南達
	國 籍	1、3、4 美 國 2、5 印 度
三、申請人	住、居所	1. 美國加州聖地牙哥市·里瓦拉道 3750 號#6 2. 美國加州聖地牙哥市·戴尼森街 6325 號 3. 美國加州山谷中心阿麗莎城 31315 號 4. 美國加州蘭查聖塔佛·蘭查聖塔佛產業道路 14450 號 5. 美國加州聖地牙哥市瑪雅林達路 10248 號#53
	姓 名 (名稱)	美商·吉內特羅尼斯公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國加州聖地牙哥市索蘭托谷道 11199 號
	代 表 人 姓 名	甘特 A. 霍夫曼

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

美 國(地區) 申請專利，申請日期： 1997.8.1. 案號： 08/905,240
，☐有 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

於一位病患該身體之一部份之電極裝置包括一個支持元件，安置於該支持元件以在選定位置中插入組織且彼此相隔之多數針電極，以及包含一個為產生一個預定強度之一個電場而施加一個電信號於該與該電極間之距離成比例之電極對該距離信號反應之信號發生器之裝置。

本發明包含功能為將治療物質之注入於組織與功用為為該組織之細胞部分以產生電場之電極的針。

本發明的一個實施例包含一個行臨床電穿透治療之系統，包括一個具“關鍵”元件之針組列電極，如一個決定該治療電壓脈衝之該選定質之電阻或有源電路，又可選擇之組列開關型式(具此系統之該裝置已被命名為 MedPulser™)。若干電極施加器之設計許可接近至不同組織部位以及不同組織部位之治療。

本發明之另一個實施例提供一個較好是與一個內視鏡合併以行最低之侵襲性電穿透治療之腹腔鏡針注施器。

本發明提供一種使用該針組列裝置為行細胞，特別是腫瘤細胞，之該治療之治療方法。

圖式之簡單說明

第1圖為一個總成之橫截面圖示，顯示本發明之一個實施例觀。

第2a-2g圖為根據本發明之數種不同電極實施例之圖示圖解。

第3圖為一個根據本發明之一個治療儀器之方塊圖。

第4圖為一個為該第3圖之治療儀器之該電路的結構方

五、發明說明(1)

發明之背景

發明之領域

本發明一般而言係有關於使用電脈衝以增加細胞之通透性，且更明確而言係有關於一種用於施加受控的電場之方法與裝置，俾供用於藉由電穿透治療(EPT)[又名為細胞部分治療(CPT)與電化學治療(ECT)]來進行藥學化合物與基因至細胞內之活體內傳送。

相關技藝之描述

在70年代發現電場可被用於細胞內產生孔洞而不造成永久性之傷害。此發現使得該大分子之插入細胞質內為可能。已知基因與其他分子如藥化合物經由一個已知之步驟如電穿透可被合併入活細胞內。該基因與其他分子與該活細胞於一種緩衝培養液中混合且施加高電場之短脈衝，該細胞膜瞬間呈多孔且該基因或分子進入該細胞以調節該細胞之該基因組。

在活體內之電穿透通常局限於靠近該電極能被放置之該生物體之該皮膚之組織或細胞。因此，其他方面將可以藉由全身性藥物輸送或化學治療行治療之組織，例如腫瘤，通常難接近至用以行電穿透之電極。在該行化學治療之特定癌症種類的治療中，在不殺死多數不易接近之正常細胞之外，有必要使用一足夠高劑量之藥物以殺死該癌症細胞。假若該化學治療藥物能被直接插入該癌症細胞內部，此目的可被達成。該有些抗癌藥物，如，博萊黴素，通常不能有效率地穿透特定癌細胞之該細胞膜。然而，電

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

元件符號對照表

100	針總成	414	針組列連接器
112	管狀支持體/桿	416	遠端治療致動腳踏板連接器
114	電極針	500	選擇器開關元件
116	多導線線纜	502a	倒反輸入擴大機
118	外殼	504a	開放式繼電器
200	針/針尖端	506	電極連接器
202	前體	800	內視鏡檢視系統
204	後體	840	光源
206	體	842	光學纖維導引
208	針	844	內視鏡
300	EPT治療儀器	846	目鏡
312	電極施加器	848	影像攝影機
314	電極針	850	光學耦合器
316	顯示	852	錄影機
318	遠端治療致動連接器	854	影像監視器
320	腳踏板開關	944	內視鏡
322	指示燈	960	伸展/縮回針組列
324	指示燈	962	可動鞘
326	按鈕	964	電極針
328	按鈕	966	配管
330	指示燈	968	可壓縮機構
400	電器迴路	970	支持臂
402	AC電力輸入模組	972	可滑動底
404	低電壓DC電源	974	一級伸展臂
406	高電壓電源電力供應	976	固定底
408	脈衝電源總成	977	二級伸展臂
410	操縱器總成	978	壓縮元件
412	高電壓切換組列		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(2)

穿透使將博萊黴素插入細胞內為可能。

典型的治療方式藉直接打入一種抗癌藥物至該腫瘤且使用一電場到一線對電極間之該腫瘤以完成。該場強度必須合理確實的調整好以致該腫瘤細胞的電穿透對任何正常或健康的細胞不產生損害或至少產生最小的損害。正常地此可藉由施加該電極至外部腫瘤之對立兩側所以該電極之間為該電場於該腫瘤輕易地完成。當該場為均勻，然後該電極間之該距離可被測出且然後根據 $E=V/d$ 之公式所得之一個合適之電壓可被施加到該電極(E 為 V/cm 之電場強度； V 為伏特之電壓；及 d 為 cm 之距離)。當治療大型或內部之腫瘤時，不易適當地放置電極且測量該電極之間的該距離。該前述母申請案揭示一個電極系統行在活體內電穿透之該電極可被插入至該腫瘤內。有關美國專利第5,273,525號，以注射分子與大分子行電穿透之一注射器使用針行注射亦作用為電極。此構形使電極得以置於表面。

使用細胞穿透治療之一主題之治療方法提供一個為避免有害作用，特別是與抗癌或細胞毒性藥劑之投藥有關之方法。此治療方法將允許這些藥劑之輸入以選擇性的損害或殺死不要的細胞而避免傷及周圍健康的細胞或組織。

發明之概要說明

本發明之一個主要目的為提供一個可以被便利與有效的放置於選定的組織中以產生預定之電場之改良裝置。

根據本發明之一個主要方向，一個為將電穿透之施加

五、發明說明(3)

於一位病患該身體之一部份之電極裝置包括一個支持元件，安置於該支持元件以在選定位置中插入組織且彼此相隔之多數針電極，以及包含一個為產生一個預定強度之一個電場而施加一個電信號於該與該電極間之距離成比例之電極對該距離信號反應之信號發生器之裝置。

本發明包含功能為將治療物質之注入於組織與功用為為該組織之細胞部分以產生電場之電極的針。

本發明的一個實施例包含一個行臨床電穿透治療之系統，包括一個具“關鍵”元件之針組列電極，如一個決定該治療電壓脈衝之該選定質之電阻或有源電路，又可選擇之組列開關型式(具此系統之該裝置已被命名為 MedPulser™)。若干電極施加器之設計許可接近至不同組織部位以及不同組織部位之治療。

本發明之另一個實施例提供一個較好是與一個內視鏡合併以行最低之侵襲性電穿透治療之腹腔鏡針注施器。

本發明提供一種使用該針組列裝置為行細胞，特別是腫瘤細胞，之該治療之治療方法。

圖式之簡單說明

第1圖為一個總成之橫截面圖示，顯示本發明之一個實施例觀。

第2a-2g圖為根據本發明之數種不同電極實施例之圖示圖解。

第3圖為一個根據本發明之一個治療儀器之方塊圖。

第4圖為一個為該第3圖之治療儀器之該電路的結構方

五、發明說明(4)

塊圖。

第5圖為一個所示於第4圖該電路之選擇器開關元件之結構圖。

第6圖圖示地顯示一個根據本發明之一個實施例為針所形成9個治療區之較適宜4×4定位組列。

第7a圖顯示根據本發明之一個實施例為一種2×2治療區之一個脈衝順序。

第7b-7d圖顯示根據本發明之一個實施例為一種6針組列之一個脈衝順序。

第8圖為一個一習知技藝之內視鏡檢測系統圖。

第9a-9b圖詳細顯示根據本發明之一個伸展/縮回針組列。

第10圖顯示該於具博萊黴素之Panc-3異種移植裸鼠EPT達120天之腫瘤體積(D為藥；E為電穿透)，為該不同控制組(D+E-, D-E-, D-E+)，及該實驗組(D+E+)。

第11a與11b圖顯示該具新抑癌蛋白Panc-3之EPT達24天之作用，分別為該藥物之脈衝注射之前與之後。

第12圖顯示該腫瘤體積於具博萊黴素之非小型細胞肺癌(NSCLC)異種移植裸鼠於EPT34天之後。該箭號指一隻鼯鼠在第27天之再治療(D為藥物；E為電穿透)。

第13a-13d圖顯示包含以EPT行該腫瘤異種移植(a)之治療之該事件之順序。該治療造成一痂(b)之形成，其乾掉且最終脫落(c)留下沒有腫瘤(d)的一個完全痊癒之皮膚區域。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(5)

第14a-14c圖顯示該治療35天之後完成之腫瘤標本之該組織學。D+E+組顯示壞死腫瘤空細胞(b)與於D+E-組(b)中一種活與壞死細胞之混合相比較。於120天之後自組織位置之標本組織學顯示完全無腫瘤細胞(c)。

第15a-15b圖顯示當分別曝露於低電壓與高電壓EPT時，該MCF-7(乳癌)細胞之存活率。

第16a-16b圖顯示當分別曝露於低電壓與高電壓EPT時，該具博萊黴素之MCF-7細胞之存活率。

第17圖顯示該具不同濃度之博萊黴素與該MedPulser™之未經脈衝與經脈衝MCF-7細胞之作用。

在該不同之圖示中如參考數字與命名指為類似之元件。

該較佳實施例之詳細說明

概論

本發明提供一種裝置及一種方法為該電穿透之治療應用。該方法包含一種化學治療劑或分子之注射與該藥劑或分子之電穿透至腫瘤內。特別是被注入組織內之一種藥劑或分子且被施加於放置該組織之“針”電極間之電壓脈衝，因此施加電場至該組織之細胞。該針電極總成於下所述，使得該電極於活體內或活體外位置在或靠近於腫瘤表層下或其他組織。此治療之治療方法被稱為電穿孔治療(EPT)，亦稱為電化學治療。當該以下所描述之該焦點為EPT時，本發明可被應用於其他治療，如該身體之特定器官之基因治療。

五、發明說明(6)

對EPT的一般性討論，見於1995年9月29日申請之共審查案第08/537,265號，其為於1995年6月6日申請之部分連續申請案第08/467,566號，其為於1993年4月1日申請之部分連續申請案第08/042,039號現已放棄，所有均納入於此以供參考。

電極總成

第1圖為一個橫截面總成圖形根據本發明之一個實施例顯示一個一針總成100圖。該針總成100包含一個延長之管狀支持體或桿112，其可為中空不銹鋼或一種醫用等級之塑膠(如，尼龍)。若該桿由一種導電材料所製成，應於該外層設備加上絕緣體以保護病人與醫師二者。該桿112包含於該遠端之多數電極針114，與一個多導線線纜116之個別導線相連。該電極針114可為尖或鈍，中空或實心，及任何想要之長度。該電極針114之該材料必須具導電性，但不需為一種金屬或均質(即，可使用一種組成或層狀之結構，如鍍上金屬之塑膠或陶製針)。一或多根中空電極針114可被使用以打入一種治療物質。於不同之實施例中，該電極針114可組成一個矩形、六角形、或圓形組列。然而，亦可使用其他式樣。

使用時，該多導線線纜116與一個高壓產生器相連。在該所述之實施例中，一個伸縮自如的外殼118，其可藉由一個靠近該遠端O形環之一摩擦所限制，可沿該桿體112縱向滑動以保護或露出該電極針114。

第2a-2e圖為根據本發明之數種可選擇之電極實施例

五、發明說明(7)

之圖形描述。第2a與2b圖顯示含有針200具不同間距之直體電極。例如，第2a圖中，該針組成一個直徑為0.5cm之組列，而第2b圖中，該針組成一個直徑為1.4cm之組列。該不同體體積也可能不同。例如，第2a圖中，該電極有一個具一個較小直徑之前體202相較於一個較大直徑之後體204之梯形體結構。第2b圖中，該電極有一個均一直徑體206。於第2a與2b圖中，該電極特別適用於治療小表面腫瘤。

第2c與2d圖顯示有針尖端200之彎角頭電極置於與該電極之該體206呈一個角度。第2c圖顯示該針尖端與該體206呈約45度角。第2d圖顯示該針尖端與該體206呈約90度角。於第2c與2d圖中之該電極特別適用於治療頭頸部腫瘤。

第2e圖顯示一個含有針尖端200之雙彎角電極置於於一個較小前體202呈一個角度。一個較大之後體204也呈角度。第2e圖中之該電極特別適用於治療該喉部腫瘤，但也可被用於其他體腔內。

第2f圖顯示一個特別適用於治療大型腫瘤之電極。針208間之該間距可為，例如，約0.65cm。第2g圖顯示一個特別適用於治療內部腫瘤之電極。該針208間之該間距可為，例如，約1.0cm。

EPT儀器

第3圖為一個具體化於本發明之一個EPT治療儀器300之圖。一個電極施加器312與該器械300呈可移動連結，該

五、發明說明(8)

儀器可選擇性使用電壓脈衝至該電極施加器312所選之電極針314。經由該儀器300，該脈衝持續時間、電壓準位、及電極針定址或切換類型之產生均可行程序控制。

一個顯示316指示該治療電壓設定點。一個遠端治療致動連接器318被提供為調節一個腳踏板開關320以活化脈衝至該電極施加器312。該腳踏板開關320允許一醫師，當兩手需用以放置該電極施加器312於病人之組織內時，啟動該儀器300。

指示燈322行錯誤檢測、接通電源、及一個治療期之完成為便利而被提供。其他指示燈324被提供以行一電極施加器312連至該儀器300之確定指示及以指示該針組列之類型(見以下討論)。對一個錯誤狀態，一個待機狀態/復位按鈕326以供“暫停”該儀器與重新設定該儀器之所有功能。一個準備就緒之按鈕328為供預備該儀器300行一個治療期。一個顯眼的“治療過程中”指示燈330指示電壓脈衝正被施加於該電極針314。此外，該儀器300可具聲音指示器為一按鈕之按壓、一個錯誤狀態、一個治療期之開始或結束、治療過程中之指示等之功用。

在另一個實施例中，該儀器300可與一個回饋感應器相連檢測心跳。靠近該心臟施加脈衝可干擾正常心跳韻律。藉脈衝施加至心跳間安全期之一致，降低此干擾之可能性。

第4圖為該電器迴路400行第3圖該治療儀器300之一個結構方塊圖。一個AC電力輸入模組402為該整個儀器300

五、發明說明(9)

提供電絕緣電力。一個低電壓DC電源404為該儀器300之該控制電路提供合適之電力。一個高電壓電源電力供應406為EPT治療提供其所需之適合高電壓(如,高至數千伏特)。該高電壓供應406之該輸出與自一個操縱器總成410之控制下產生不同寬度與電壓之脈衝之一個脈衝電源總成408連結。該脈衝電源總成408之該輸出經由一個高電壓切換組列412連結至一個針組列連接器414。一個遠端治療致動腳踏連接器416容許一個調節腳踏板開關320之附著。

該高伏特切換組列412允許該行EPT之所需高電壓被施加至一針總成100中所選定電極子群。在先前EPT儀器之類型中,此電壓之施加典型地包含一個手動旋轉“配電盤”開關,或此一開關之一種電動類型之使用。然而,在本發明中,所有的開關由電動控制取代,遍及開關類型提供較快與較安靜之開關切換、較長壽命、及較好與較通融之控制。

第5圖為第4圖中所示該迴路之該高電壓切換組列412之一個選擇器開關元件500之結構圖。此開關元件500之該數字應至少與任一連接針總成100之電極之該最大數字相符合。每一個開關元件500提供以施加於一針總成100之一個電極之該高電壓之控制,具提供電壓於任一電極至該相聯電極之能力。

特別是,當一個“反”控制電壓被施加於一倒反輸入擴大機502a,一個相聯,通常開放式繼電器504a被關閉,建立起一個負迴路路徑為將一脈衝施加於一電極對已與一

五、發明說明 (10)

電極連接器506相耦合。

針組列定址

第3圖之該儀器300被設計以適應具不同電極針314數目之電極施加器312。因此，在該較佳實施例所發展出之一個定址結構允許定址出至16種不同之針，設計自A至P，形成至9個四方治療區及數種類型之加大治療區。一個治療區至少由4針於一個在一特定脈衝期間所定址出相反線對之組態所組成。於一特定脈衝期間，一治療區之該其中二針頭為正極且另二針頭為負極。

第6圖圖示一較佳4x4之針圖示組列從中心到行順時針方向編號形成9個四方治療區。於該較佳實施例，此圖示組列定成4針、6針、8針、9針及16針電極組態。一個4針電極包含位於位置F、G、K及J(治療區1)之針。一個9針電極包含定成治療區1-4位置之針。一個16針電極包含定成治療區1-9位置之針。

第7a圖顯示一個根據本發明之一實施例為一個2x2治療區之一種脈衝順序。於任一四個脈衝組成一個週期期間，針之相反線對分別為正與負充電，如圖所示。此線對之其他類型為可能，如順時針或逆時針進行。對於一個9針電極組態，一較佳週期包含16脈衝(4個治療區於各4個脈衝)。對於一個16針電極組態，一較佳週期包含36脈衝(9個治療區於各4個脈衝)。

如第7b-7d圖所示，一個6針電極可組成一圓形或六角形組列。選其一，如第6圖中所示，一6針電極可被定成為

五、發明說明 (11)

一較大組列之一支組。例如，參照第6圖，一6針電極可被定成為一個置於所定治療區1-2(或任一其他治療區之線狀線對)位置之一個 2×3 矩形針組列，或一個定為一個加大治療區(於第6圖中點狀輪廓所示)之針B、G、K、N、I、E之一個六角形排列。類似地，一8針電極可組成一個八角形，或如第6圖中所示之該較大組列之一支組。例如，參照第6圖，一8針電極可被定成為一個置於所定治療區1、2與6(或任一其他治療區之線狀三連線)位置之一個 2×4 針組列，或一個定為一個加大治療區之針B、C、H、L、O、N、I、E(或任一其他定為一八角形之位置組)之一個八角形排列。

第7b-7d圖顯示一個六角形排列且一可能致動順序。第7b圖顯示一第一個順序，其中於一第一個脈衝期間，針G與K為正極以及I與E為負極，且於下一個脈衝期間具逆向極性；針B與N，如虛線輪廓所示，為靜止。第7c圖顯示一第二個順序，其中於一第一個脈衝期間，針K與N為正極以及E與B為負極，且於下一個脈衝期間具逆向極性；針G與I為靜止。第7d圖顯示一第三個順序，其中於一第一個脈衝期間，針N與I為正極以及B與G為負極，且於下一個脈衝期間具逆向極性；針K與E為靜止。總共為6個脈衝施加於一種週期順序。一種類似之致動順序可被用於一個八角形排列。

不論物理組態，本發明之該較佳實施例始終使用至少二切換電極組對(如，第7a圖所示)為了在於接受EPT之組織中達到一相當均一之電場。為了達成該電穿透之過程，

五、發明說明 (12)

該電場強度應具足夠之強度以允許一個治療劑之結合。

電極施加器之自動辨識

以上所述之該圖示結構許可不同電極施加器312與該相同儀器300連結。因為該電極針314之數目可不同，本發明包含將該儀器300自動地組成至定出該電極針314之適當數目之一方法。於一實施例中，各電極施加器312包含一個內建型辨識元件，如一“關鍵”電阻器，其許可該儀器300決定該電極針314之數目，且因此將其定位至一匹配定址結構。當一電極施加器312與該儀器300相連結時，該儀器300辨認該類型辨識元件。該類型辨識元件可為該電極施加器312而與一連接器相連且經由共用或專門用之電連結進入。

如所述之例子，該下列為電阻值對該電極針314之數目圖表：

針組列類型辨識電阻器(歐姆)	針定址結構
787	6
453	6
232	6
4.32K	9
2.21K	16
1.29K	16

一類似技術可被用於為該儀器300自動設定該治療電壓。即，各電極施加器312包含一內建電壓辨識元件，如一“關鍵”電阻器，其容許該儀器300為該特定電極施加器312治療脈衝決定該適當電壓值。當一電極施加器312與該儀器300相連結時，該儀器300辨認該電壓辨識元件。

如一所述之例子，該下列為電阻值對設定點電壓之圖

五、發明說明 (13)

表：

針組列電壓辨識電阻器(歐姆)	設定點電壓
787	560
453	1130
232	1500
4.32K	845
2.21K	845
1.29K	1300

該相同或不同辨識元件可用為類型辨識與電壓辨識。該辨識元件之該性質也可變化。例如，一個電子電路可與各電極施加器312連結，為多種變異具已儲存數位或類比值。可編碼至一電極施加器312之訊息之例子為：針組列類型參數，如針數、針距、針組列幾何、及/或針切換順序；電脈衝參數如電壓設定點、脈衝長度、及/或脈衝形狀；殼壽命；及使用限制。如果該電極施加器312使用一可存儲資料(如，一NVRAM)之可書寫活性電路，其他可編碼至一電極施加器312之訊息包含：殼壽命停工(即，一電極施加器312不能使用之一密碼，如果其殼壽命已終了)；一使用計數與停工(即，一電極施加器312不能使用之一密碼，如果該被允許使用之次數已達；當一電極施加器312被設計成可丟棄，此特徵將可避免重複使用之污染)；使用歷史(如，一紀錄使用脈衝之數目、使用日期與時間等之對數)；及錯誤碼之抓取(如，允許一電極施加器312被送回該製造商及因該施加器或該儀器300之失效模式而被分析)。

該停工可藉自該施加器之最初使用之該時間長度亦藉自一個單一裝置治療之用途之該數目所決定。此可藉寫入

五、發明說明 (14)

一印時戳到於開始連接至該儀器中之該可丟棄施加器“主要”元件活性電路且之後此將不允許使用超過一特定時間長度所完成。該時間長度限制將由一手術程序之該最大實施時間長度所定。

再者，該“主要”元件之該使用可包括製造及品質控制訊息。此訊息之一個例子為該裝置之一組密碼。亦，藉不允許使用未經測試之材料有助於該裝置之品質控制，如，該裝置只在其已經成功地完成一個製造測試偵查後被組成以供使用。

腹腔鏡針施加器

本發明之一實施例合併一腹腔鏡針組列與該內視鏡檢視系統至許可最低之EPT侵襲，對治療內部腫瘤特別有用。第8圖為一個習知內視鏡檢視系統800之圖形。於已知式樣中，光自一光源840經由一光學纖維光導引842被傳送至一內視鏡844。組織從發光至該內視鏡之該遠端844所照明。反射光由該內視鏡該遠端844所聚集且經由一光學耦合器850為傳送至一目鏡846或一影像攝影機848。自該影像攝影機848所得之一訊息可在一錄影機852被紀錄及/或被陳示於一個影像監視器854中。

第9a-9b圖為第8圖之該內視鏡844之一改良物之該遠端部分透視側面圖，詳細顯示根據本發明之一伸展/縮回針組列960。一可動鞘962包圍一內視鏡944及該針組列960。第9a圖顯示該鞘962於一伸展位置中，完全蓋住該內視鏡944及該針組列960。第9b圖顯示該鞘962於一縮回位

五、發明說明 (15)

置中，露出該內視鏡944之該遠端及該針組列960。(當該較佳實施例使用一可動鞘962，所有為該鞘962與該內視鏡944間之相對移動所必須；因此，該內視鏡944也可被視之為該可動元件。)

在該較佳實施例，該針組列960包括至少二根電極針964，各與一電壓供應(未示)相連接，且至少其中之一可呈中空且藉配管966與藥物供應(未示)相連結。該電極針964之該尖端被放在適當的位置以於該內視鏡944之該遠端之上伸展，所以當該電極針964被插入該組織中時，一組織之位置可以用該內視鏡944被觀察到。

各電極針964與一可壓縮之機構968相連。在該所述之實施例中，該可壓縮之機構968包含，對各電極針964，一支持臂970樞接至一沿該內視鏡944可自由移動之可滑動之底972，及至一個一級伸展臂974。各一級伸展臂974樞接至一與該內視鏡944相貼之固定底976，及至一相符之電極針964。一個二級伸展臂977，與該一級伸展臂974(但無一支持臂970)構造相似，當於一展開之構造時，以下所述，供以增加該電極針964之穩定度。

當該鞘962於一伸展位置時，該電極針964彼此相當靠近。當在某些使用中，此接近之程度對特別電壓也許足夠，在其他使用中，該電極針964需有較大之分離。

根據該較佳實施例中，當該鞘962被移動至該收縮位置，一個壓縮元件978(如，一個彈簧)自該固定底976偏離各可滑動底972，造成各支持臂970拉住

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



五、發明說明 (16)

該所結合一級伸展手臂974。此縮回力量造成該伸展手臂974、977自該內視鏡944角度拉開達一個展開構造，因此增加該電極針964間之該分離，如第9b圖所示。

當該鞘962被移至該伸展位置時，該鞘962一齊壓縮該電極針964，強使該伸展臂974、977疊合。此造成各一級伸展手臂974拉住該接合支持臂970。在各支持臂970上之該縮回力量造成各可滑動底972移向該固定底976成一個被鞘構造，其壓縮該壓縮元件978，如第9a圖所示。

其他可壓縮機構968也可被用以分開該電極針964，如存於該內視鏡944與該電極針964之間可壓縮彈性材料(如泡棉或橡膠)之楔形物(或一個中空圓柱)，如此該楔形物之最寬之部分位於該內視鏡944之該遠端。當該鞘962為在一縮回位置時，該彈性材料於該楔形物之該遠端比該楔形物之該進端擴張更多，因此增加該電極針964間之該分離。再者，並非每一電極針964需藉由一可壓縮機構968來移動。例如，如果該電極針964之一個克被維持於一個相對於該內視鏡944之固定位置中，而該電極針964之另一個可於一個壓縮且伸展位置之間被移動；當於一個展開之構造時，該二電極針964可相對於該內視鏡944被不對稱地排列，而達到二電極針964間之充分分離。

在任一案例中，該可壓縮機構968必須於各電極針964間提供電隔絕，且因此較適被製造成整個或部分介質，如非傳導塑料。

當一個腹腔鏡針組列之該較佳實施例包含一內視鏡，

五、發明說明 (17)

在某些實施例中其使用具一個分開之內視鏡之該腹腔鏡針組可有助益。在此構造中，一支持柱體可用以取代第9a與9b圖中之該內視鏡944。

電場參數

所產生之該電場強度之該特質由該組織之該特質、該所選組織之該大小及其位置所決定。該場盡可能均一且具正確波幅。電場強度過強造成細胞溶解，然而一低電場強度造成效力降低。該電極可以不同方式陳列與操縱，包含但不限定於該母申請案之那些方式中。該電極可被便利地操作於及藉由夾子至內部位置。

由該脈衝產生器所提供之該電訊號之該波形可為一指數衰減脈衝、一平方脈衝、一單級振盪脈衝列、一雙級振盪脈衝列、或這些形式之任一組合。該標稱電場強度可為自約10V/cm至約20kV/cm(該標稱電場強度由計算電極針間之該電壓除以該針間之該距離所決定)。該脈衝強度可為自約10 μ s至約100ms。可為任一所欲之脈衝數目，特別為1至100個脈衝每秒。該電波組間之等候可為任一所欲之時間，如一秒鐘。該波形、電場強度與脈衝持續期間亦可因該細胞類型與該藉由電穿透進入該細胞之分子類型而定。

該不同之參數包含通常自許多報導該主題之該研究論文中所得，亦從由該主題申請案之讓受人GENETRONICS, INC., San Diego, California所維持之一資料庫所得之任一已知細胞之為該電穿透所需之電場強度。該為在活體內細

五、發明說明 (18)

胞電穿透所需之該電場強度，如EPT，通常與為在活體外細胞所需之該電場強度在大小上相類似。由本發明人之最近調查顯示該較佳大小為自10V/cm至約1300V/cm之範圍中。此範圍之該較高端點，超過約600V/cm，已被其他發表於科學刊物之在活體內實驗所驗證。

該標稱電場可被設計成“高”或“低”。當使用高電場之時，該標稱電場較好為自約700V/cm至1300V/cm且較好為自約1000V/cm至1300V/cm。當使用低電場之時，該標稱電場較好為自約10V/cm至100V/cm，且更好為自約25V/cm至75V/cm。在一特別之實施例中，當該電場低時，該脈衝長度長較佳。例如，當該標稱電場為約25-75V/cm，該脈衝長度較好約為10msec。較好為本發明之該治療方法使用提供一包含一支持元件、為於所選定位置插入組織及彼此相隔而置於該支持元件之上之多數針電極、及包含一為施加一電信號至該電極與該電極間之該距離成比例以產生一預定強度之一電場之一信號產生器感應至該距離信號之構件，行電穿透之該施加之一電極裝置至一病患之該身體之一部份之本發明之該裝置。

另外，已知本發明之該治療方法(如，為低電壓、長脈衝治療)能使用其他系統，例如，一方波脈衝電穿透系統。例如，可使用能自GENETRONICS, INC.of San Diego, California, U.S.A.所得之該ElectroSquarePorator(T820)。方波脈衝電穿透系統傳遞其上升快速至一設定電壓，停留於該水平一設定時間長度(脈衝長度)，且然後快速降至零

五、發明說明 (19)

之所控制電脈衝。此系統類型對植物原生質體及哺乳類細胞株之該電穿透產生比一指數衰減系統較好之變換效率。

該ElectroSquarePorator(T820)為該第一種普遍可獲得之方波電穿透系統，能產生上至3000伏特。該脈衝長度可被調整自5 μ sec至99msec。該方波電穿透脈衝對該細胞具一較溫和之作用造成較高之細胞存活能力。

該T820 ElectroSquarePorator於該High Voltage Mode (HVM)(100-3000伏特)及該Low Voltage Mode (LVM)(10-500伏特)二者中致動。行LMV之該脈衝長度約0.3至99msec且行HVM，5至99 μ sec。該T820具自約1至99個脈衝之多脈衝可能性。

治療方法

本發明之該治療方法包含使用本發明之該裝置為將該大分子傳遞至一細胞或組織之電療，亦以電穿透治療(EPT)歸屬於此。如稍早所題，該名詞“大分子”或“分子”當於此所用時歸屬為藥物(如，化學治療劑)、核酸(如，多核苷酸)、胜肽及多胜肽，包括抗體。該名詞多核苷酸包含DNA、cDNA與RNA序列。

打算用於本發明之該方法之藥物為具一抗腫瘤或細胞毒性作用之典型化學治療劑。此藥物或藥劑包含博萊黴素，新抑癌蛋白、蘇拉明、阿黴素、碳鉑、紅豆杉醇、絲裂酶素C及氯氮鉑。其他化學治療劑將為熟於此技者所知(見，如默克索引)。此外，“細胞膜作用”劑亦包含於本發明之該方法中。這些藥劑亦可為上列之藥劑，或另為主要作

五、發明說明 (20)

用為破壞細胞膜之藥劑。細胞膜作用劑之例子包含N-alkylmelamide與對位氯化汞苯甲酸鹽。該藥劑之化學組成將指令該最適之時間以給予該藥劑有關該電脈衝之該投藥。例如，當不想被一特定理論所綑綁住時，其相信一藥物具一低等電點(如，新抑癌蛋白，IEP=3.78)，如果為避免於該電場中該高電價藥物之靜電干擾，電穿透後投藥將更有效。再者，此藥物如博萊黴素，具一相當負之對數P(P為介於辛醇與水之間之該分配係數)，具相當大之分子量(MW=1400)，且為親水性，因此與該脂膜緊密聯合，十分緩慢的擴散至一腫瘤細胞內且為典型於該電脈衝之前或事實上與其同時投藥。另外，特定藥劑也許需要改變以允許更有效率地進入該細胞內。例如，一藥劑如紅豆杉醇能被改變以增加在水中之溶解度其將允許更有效地進入該細胞內。電穿透經由產生該細胞膜膜孔而促進博萊黴素或其他類似藥物進入該腫瘤細胞內。

在一實施例中，本發明為電穿透之該治療應用提供一方法至一受治療者之一組織以將分子送入該處之細胞；包含提供一組列電極，至少該電極之一具一針狀構造以穿透組織；插入該針電極至所選之組織以送入分子至該組織中；定位該電極組列之一第二電極對該所選組織有傳導關係；施加高振幅電訊號之脈衝至該電極，與該電極間之距離成比例，以行該組織之電穿透。已知該組織之電穿透可被實行在活體外、在活體內或出活體內。電穿透也可用單一細胞被實行，如，單一細胞懸浮液或在活體外或出活體

五、發明說明 (21)

內之細胞培養中。

其也可藉由以本發明之該方法行一分子之該傳入以調節一細胞內一基因之該表現。該名詞“調節”想像，當一基因過度表現時，其表現之該抑制，或當其表現不足時，其表現之促進。一細胞增生失調與一基因之該表現有關的地方，可使用於該轉譯程度干擾該基因表現之核酸序列。此處理方式使用，例如，反感應核酸、核糖核酸酶、或三倍劑以封鎖一特定mRNA之轉錄或轉譯，藉具一反感應核酸之mRNA或三倍劑行掩蔽，或藉具一核糖核酸酶之mRNA行斷裂。

反感應核酸為互補至至少一特定mRNA分子之一部份之DNA或RNA分子(Weintraub, *Scientific American*, 262:40, 1990)。在該細胞內，該反感應核酸與該符合之mRNA相雜交，形成一雙股分子。該反感應核酸干擾該mRNA之轉譯，因為該細胞將不轉譯一具雙股之mRNA。反感應低分子量聚合物較好約為15個核苷酸，因其易被合成且當送入至該標的細胞時比大分子不易造成問題。抑制基因之該在活體外轉譯之該反感應方法之使用為習知技藝(Marcus-Sakura, *Anal. Biochem.*, 172:289, 1988)。

一寡核苷酸之使用以停止轉錄已知為該三倍策略，因該低分子量聚合物纏繞雙螺旋DNA，形成一個三股螺旋。因此，這些三倍化合物可被設計以辨識在一所選基因上之一獨特位置(Maher, *et al.*, *Antisense Res. and Dev.*, 1(3):227; Helen, C., *Anticancer Drug Design*, 6(6):569,

五、發明說明 (22)

1991)。

核糖核酸酶為具該特定地切斷其他單股RNA之能力之RNA分子與DNA限制內切酶之做法相似。經由編碼這些RNAs之核苷酸序列之該改變，其可能設計出，在一RNA分子中辨識及切斷特定核苷酸序列之分子(Cech, *J. Amer. Med. Assn.*, 260:3030, 1988)。此處理方法之一主要優勢為，只有具特定序列之mRNAs才不被活化，因其具序列專一性。

換言之，核糖核酸酶有二種基本型，四膜蟲型(Hasselhoff, *Nature*, 334:585, 1988)及“榔頭”型。四膜蟲型之核糖核酸酶辨認四個鹼基長度之序列，而“榔頭”型之核糖核酸酶辨認長度為11至18個鹼基之鹼基序列。該辨識序列愈長，該序列將發生於該標的mRNA種之外之該可能性愈大。因而，榔頭型之核糖核酸酶比四膜蟲型之核糖核酸酶適合於不活化一特定mRNA種且18個鹼基之辨識序列比較短之辨識序列適宜。

本發明亦提供基因治療以行藉由一特定基因或缺乏該基因以調節細胞增生或免疫失調之該治療。此治療藉由一特定感應或反感應核苷酸之輸入至具該失調細胞中以達成其治療效果。可使用一重組表現載體如一嵌合病毒達成核苷酸之傳送，或該核苷酸可以，例如，“裸露”DNA的方式被傳送。

如在此所教，可被用於基因治療之不同病毒載體包含線病毒、疱疹病毒、牛痘或，較佳為一RNA病毒如一逆病

五、發明說明 (23)

毒。較佳為，該逆病毒載體為一鼠或鳥逆病毒之一衍生。其中可插入一單一外來基因之逆病毒載體例子包含，但並不限於：Moloney氏鼠白血病毒(MoMuLV)、Harvey鼠肉瘤病毒(HaMuSV)、鼠乳腺癌病毒(MuMTV)與羅氏肉瘤病毒(RSV)。當該受治療者為人類時，可使用一載體如類人猿白血病毒(GaLV)。若干另外的逆病毒載體可併入多重基因。所有這些載體可以傳遞或併入一基因，為一可選擇之標誌，以致可確認及產生轉導細胞。

本發明之該治療方法亦可包含治療的胜肽或多胜肽。例如，免疫調控劑和其他生物反應改變因素可被投入以與一細胞結合。該名詞“生物反應改變因素”意指包含參與改變該免疫反應之物質。免疫反應改變因素之例子包含此化合物如淋巴激活素。淋巴激活素包括腫瘤壞死因子、間白素1、2與3、淋巴毒素、嗜菌體活化因子、移動抑制因子、菌落刺激因子、與 α 干擾素、 β 干擾素與 γ 干擾素及其亞型。

亦包含編碼代謝酶與蛋白質之多核苷酸，包括抗血管生成化合物，如，因子VIII或因子IX。本發明之該大分子亦包含抗體分子。該名詞“抗體”如在此所用，意為包含完整分子和其片段一樣，如Fab與F(ab')₂。

在本發明之該方法中，一藥物、多核苷酸或多胜肽之投藥可為，如，非經腸注射、快速注入、鼻咽吸收、真皮吸收及口服。在一腫瘤之該病症，例如，一化學治療或其他藥劑可被局部地、全身性地或直接打入該腫瘤中。當一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

藥物，例如，直接投入於該腫瘤，以一“扇形”形式打入該藥為佔優勢。該名詞“扇形”根據當該藥物正打入時，藉由改變該針之方向或於多重方向像一打開之扇子藉由多重注射投入該藥，而非如一大藥丸，以提供該藥一較大之分布遍及於該腫瘤。典型使用該技藝之體積相較於該含藥溶液之體積，當該藥被投入(例，打入)腫瘤內時，為確保該藥之充分分布遍及於該腫瘤中，其最好能增加該含藥溶液之該體積。例如，在該參考例中使用鼯鼠，該技藝之一技術典型地注射50 μ l含藥物溶液，然而，經增加該體積至150 μ l，該結果被大大的改善。在人類臨床實驗，打入約20ml以確保該腫瘤之充分灌注。較好為，該注射應沿該底四處十分緩慢且成扇形進行。儘管在該腫瘤中心其組織間之壓力非常高，其亦為一該腫瘤經常壞死的區域。

較好為，與電穿透治療事實上同時投入該分子。該名詞“事實上同時”意指該分子與該電穿透治療投藥時間上適度的接近。根據此因素，如，該腫瘤之特性、該病患之狀況、該分子之化性與大小以及該分子之半衰期，該分子或治療劑之該投藥可於任一時間間隔。

為型非經腸的給藥法之預備包括水樣或非水樣溶液、懸浮液與乳膠液之滅菌。非水樣溶劑之例子為丙烯乙二醇、聚乙烯乙二醇、植物油如橄欖油、與可注射的有機酯如乙基油酸麗。除了該無作用的稀釋藥之外，此組成亦可包括佐藥、濕劑、乳化劑及懸浮劑。再者，血管收縮劑於行脈衝之前，可被用以維持該治療劑局限於一處。

五、發明說明 (25)

任一細胞可用本發明之該方法處理。於此所提供之該描述例子示範本發明之該方法之使用以行腫瘤細胞之該治療，例如，胰臟、肺、頭與頸、皮膚或下皮癌症。其他細胞增生失調順從藉本發明之該電穿透方法治療。該名詞

“細胞增生失調”表示通常出現與該周圍組織於型態及遺傳上不同之惡性及非惡性細胞族群。惡性細胞(即，腫瘤或癌症)發展為一多重步驟之結果。本發明之該方法有助於處理該不同器官系統之惡性或其他失調，特別是，如，在胰臟、頭與頸(如，喉、鼻咽、口咽、下咽、唇、咽喉)及肺中之細胞，且亦包含心臟、腎臟、肌肉、乳房、直腸、前列腺、胸腺、睪丸及卵巢之細胞。再者，該皮膚之惡性，如，基底細胞癌或黑色素瘤可以本發明之該治療方法治療(見參考例2)。較佳為，該受治療者為人類，然而，本發明亦有助益於獸醫使用於非人類動物或哺乳動物中使用。

在另一實施例中，本發明提供一方法行電穿透之該治療之施加至一受治療者之組織以破壞或殺死其中之細胞。該方法包括提供一組列電極；放置該電極組列之一第二電極與該所選組織行傳導；及施加高振幅電信號之脈衝至該電極，與該電極間之該距離成比例，以行該組織之電穿透。該方法較好使用低電壓及該預先排除行額外細胞毒性或化學治療劑該所需之一長脈衝長度。例如，較好為該標稱電場為自約25V/cm至75V/cm且該脈衝長度為自約5 μ sec到99msec。

該以下之例子試著去描述但非限定本發明。然而其

五、發明說明 (26)

為典型可為本發明所使用，其他為熟於此技者所知之步驟可經變換被使用。

參考例

該下列例子陳述EPT於細胞株、動物及人類之該使用。參考例1陳述EPT於不充分分化之人類胰臟腫瘤(Pan-3)皮下異種移植於裸鼠之該肋腹上。參考例2顯示該在人類使用EPT行基底細胞癌及黑色素瘤治療之臨床試驗之該結果。參考例3顯示在人類使用EPT行頭及頸腫瘤之臨床試驗結果。參考例4提供在活體外數據以行使用低電壓(電場)及長脈衝長度之EPT。行EPT之該參數在該參考例中描述；對參考例1及對該頭與頸臨床試驗，該標稱電場為1300V/cm及6個脈衝共99-100 μ sec，間隔為1秒鐘。該臨床試驗(參考例2)使用類似之參數，然而該電場為1130V/cm。(標稱電場(V/cm)為施加通過該針線對之電壓(V)除以該針線對間之該距離(cm)。)該參考例說明該EPT之使用以有效殺死在活體外及在活體內不欲之細胞群體(如，一腫瘤)。

參考例1-EPT行在活體內腫瘤之治療

該單一治療步驟包含腫瘤內博萊黴素(於0.15鹽水中含0.5個單位)之注射，呈扇形使用，如在此所述接著六個方波電脈衝之施加之後，十分鐘之後，如本應用中所述使用針組列電極，沿直徑為1cm一圓之該圓周排列。不同直徑之針組列(如，0.5cm、0.75cm及1.5cm)亦可被使用以調整不同大小之腫瘤。不同高度之制止器可被插入該組列之中心以使該針之該穿入深度依該腫瘤不同。一固定之機構

五、發明說明 (27)

藉由該脈衝場允許得該腫瘤之最大涵蓋電極之切換。該電參數為：中心場強度780V/cm及 $6 \times 99 \mu\text{s}$ 脈衝於1sec之時間間隔。

結果顯示嚴重之壞死及水腫於近乎所有老鼠之該治療位置。當在該治療組(D+E+；D為藥物，E為電場)老鼠之腫瘤體積(因水腫，而後開始時有些微之增加)有實質上之降低時，其在該對照組(D+E-)則顯著之增加。腫瘤標本之組織學上之分析顯示於D+E+組之壞死腫瘤空細胞與於D+E-組織一活與壞死細胞之混合相比較。具人類非小型細胞肺癌(NSCLC)腫瘤異種移植裸鼠以博萊黴素與EPT治療之初步研究亦顯示十分令人鼓舞之結果。

該Panc-3之腫瘤細胞株，該胰臟之一不充分分化之腺癌細胞株，由AntiCancer, Inc., San Diego所提供。為行EPT實驗，組織自該維持此細胞株之現成老鼠中取得，經解凍與切成約各1mm小碎片，且8至10片行手術異種移植至一在裸鼠左肋腹作出之皮下囊中，且然後以6.0外科縫合線縫合。該平均腫瘤大小至約5mm後，將具可觸知腫瘤之老鼠隨機分開，對照組(D+E-；D為藥物，E為電場)10隻老鼠及10隻老鼠行EPT治療，亦即藉自一BTX Square Wave T820 Generator行脈衝後接著注射博萊黴素(D+E+)。使用該公式測得該腫瘤尺寸及計算出該腫瘤體積：

$$(\pi/6) \times a \times b \times c$$

其中a、b及c分別表示該腫瘤之長度、寬度及厚度。0.5單位之博萊黴素(Sigma Chemicals)溶於0.9% 氯化鈉之0.15ml

五、發明說明 (28)

溶液中且於該對照組(D+E-)與該實驗組(D+E+)二組中以扇形方式注射至各老鼠之腫瘤內。注射十分鐘之後，於該D+E+組之各老鼠自一BTX T820方波電穿透機與如本發明中所述之一組針組列電極行脈衝。所使用之電參數如下：電場強度1300V/cm，各行99 μ s之6個脈衝，於1秒鐘之時間間隔。

每天觀察該鼠為紀錄其死亡率與一生病狀態下之任何特徵。於規則時間間隔測量該腫瘤尺寸且觀察腫瘤生長之消退/進行。

第10圖顯示使用博萊黴素對該Panc-3腫瘤，該具與不具藥物及/或具與不具脈衝之不同對照及實驗動物之EPT結果。根據腫瘤體積，於該經未實驗及經實驗鼠之間具一引人注目之不同。其主要為約治療24天之後無可觸知之腫瘤。第10圖之該結果亦總結於下面之第1表達43天。該腫瘤之該真實消退情形之一說明顯示於第13a至13d圖之順序及於第14a至14c圖中該相符之組織學。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (29)

第1表

在裸鼠中PANC-3腫瘤之電化學治療

治療後之 天數	腫瘤體積 (mm ³)C1	腫瘤體積 (mm ³)C2	腫瘤體積 (mm ³)T1	腫瘤體積 (mm ³)T2
0	138.746	148.940	123.110	178.370
1	206.979	179.820	210.950	252.720
8	394.786	451.787	104.550	211.110
15	557.349	798.919	113.210	226.966
18	939.582	881.752	161.730	246.910
24	1391.057	1406.980	41.560	47.223
28	1628.631	1474.210	0	0
35	2619.765	2330.310	0	0
38	2908.912	2333.967	0	0
43	3708.571	5381.759	0	0

細胞株：不充分分布之人類胰臟腫瘤(Panc-3)

老鼠類型：裸鼠

移植：皮下異種移植

對照組鼠：C1與C2

實驗組鼠：T1與T2

使用一非小型細胞肺癌細胞株(NSCLC)，

177(AntiCancer, San Diego, CA)重複該Panc-3實驗。該結果與如第10圖所示，具博萊黴素及Panc-3所發現之相似。

在一實驗中，一腫瘤在第27天重複再治療(第12圖)及7天後，無腫瘤之證明。

依照如上概述之該相同步驟使用該藥物新抑癌蛋白(NCS)至該Panc-3與NSCLC型。如第11a圖所示，脈衝前以用於行該博萊黴素研究相類似之方式加入NCS，對降低腫瘤大小不具任何效果。相信是因NCS之該低等電點，靜電作用阻止該藥進入該腫瘤細胞內。因此，以先行脈衝且在

五、發明說明 (30)

脈衝後打入NCS重複該實驗。

第11b圖顯示7隻經處理之老鼠(老鼠編號1至7)其該初期腫瘤體積(I)與第13天該末期腫瘤體積(F)之比較。在某些老鼠(編號1、2、4及7)，觀察出腫瘤體積增加，但認為為水腫所致。然而，如第20d圖所示，當於第23天所檢查5隻鼠之一分開組別，所有老鼠顯示在腫瘤體積明顯的減少。

第11a與11b圖之一比較指出脈衝後加入NCS比脈衝前投入NCS更有效。

本實施例描述一不充分分化胰臟癌(Panc-3)及非小型細胞肺癌(NSCLC)皮下異種移植至裸鼠可藉本實驗使用博萊黴素或NCS及針組列電極之該EPT方法被有效的治療。亦可使用本發明之該方法使其他相似之化學治療劑有效。

該Panc-32對具博萊黴素之ETC反應於第2表中所示。該經治療老鼠之68% (17/25)中，治療後28天中觀察到完全之腫瘤消退，而治療後20天中，20% (5/25)顯示部分(>80%)消退，8% (2/25)顯示無反應及4% (1/25)死亡。甚至到該治療之120天後，觀察到該病案之64% (16/25)無可觸知的腫瘤。動物於行人道之安樂死後，偵察此組具代表性之動物(2/17)達243天無腫瘤。然而，在該鼠之8% 於治療後35天有腫瘤再生，但於一較緩慢之速度。

組織學研究中明白的顯示該接受EPT之該腫瘤區域之嚴重壞死而於該對照組中明顯地無壞死。以大量博萊黴素與扇形法合併以增加均勻藥物分布遍及該腫瘤體積至最大

五、發明說明 (31)

程度之腫瘤內藥物注射，發現與該脈衝前打入藥物之習之方式相比，十分有效。

第2表

具博萊黴素Panc-3之電化學療法

治療後天數 經治療鼠之數目：25	28	35	57	84	94	120
完全消退(100%)	17	16	16	16	16	16
部分消退($\geq 80\%$)	5	3	3	3	3	3 ^e
無反應	2	2	1 ^a	1	1 ^c	
死亡	1			2 ^b		
腫瘤再生			2		1 ^d	
再治療			2			
組織學		1				

a, c：因增加之腫瘤負擔而犧牲老鼠

b：1老鼠於治療後死亡；1老鼠不具可觸知的腫瘤於存活64天後死亡

d：二級轉移腫瘤

e：纖維組織

使用該MedPulser™之在活體內結果

使用MedPulser™(本發明之裝置)以行生長於裸鼠皮下腫瘤異種移植治療之初步的實驗已顯出令人鼓舞的結果。當以使用MedPulser™之EPT及博萊黴素治療人類胰臟異種移植(Panc-4)時顯示在該經治療之鼠至第39天觀察約75%達完全腫瘤消退。人類前列腺異種移植(PC-3)之治療亦顯示約66%達腫瘤完全消退。(至治療後60天無腫瘤被觀察到)。4與6針組列二者在以EPT行腫瘤之治療中有效。

行具PC-3在活體內實驗之MedPulser™4與6針組列之比較

五、發明說明 (32)

為比較位於在活體內PC-3(人類前列腺細胞株)具MedPulser™之6對4針組列之該功效所完成之實驗。細胞懸浮在RPMI培養液中且以每毫升200,000個細胞數均勻種下。濃度為 2×10^{-5} M之博萊黴素加入該槽中(只有D+E-及D+E+)。使用連接該MedPulser至6針與4針組列電極在24槽盤中對細胞行電穿透。該電脈衝參數為具 $6 \times 99 \mu s$, 1129V之該6針組列與具 $4 \times 99 \mu s$, 848V之該4針組列。轉換該細胞至96槽盤且於37°C共育成20小時。使用基於XTT之代謝作用轉換成甲臆及用分光光度測定法於450nm測量之XTT測定以決定該細胞之存活。只有該活的細胞轉換XTT成甲臆。該細胞存活值為自該標本之吸光值計算所得之相對值，一對照組具100%細胞存活(D-E-)及一對照組具0%細胞存活(含具溶解所有細胞之SDS的D-E-)。

該細胞存活數據如下：

第3表

治療	平均存活%	標準誤差
D-E-	100	3.65(n=6)
D+E-	27.71	1.05(n=6)
D-E+(4N)	101.15	4.32(n=12)
D-E+(6N)	97.72	4.33(n=12)
D+E+(4N)	4.78	7.53(n=12)
D+E+(6N)	-4.12	0.59(n=12)

自於該實驗中所得之該初步數據，結論為4與6針二者在統計上於在活體外殺死該腫瘤細胞中顯出相等之效力。

參考例2-行基底細胞癌與黑色素瘤之臨床試驗

該博萊黴素-EPT在該腫瘤之該效果經由該八週時期終了使用如應用於參考例1中之該相同腫瘤反應標準所評

五、發明說明 (33)

估。

該所投入之博萊黴素濃度為5U/1mL。所投入之博萊黴素之該劑量如下：

第4表

腫瘤大小	博萊黴素之劑量
$<100\text{mm}^3$	0.5U
$100-150\text{mm}^3$	.75U
$150-500\text{mm}^3$	1.0U
$500-1000\text{mm}^3$	1.5U
$1000-2000\text{mm}^3$	2.0U
$2000-3000\text{mm}^3$	2.5U
$3000-4000\text{mm}^3$	3.0U
$\geq 5000\text{mm}^3$	4.0U

第5表，以下，顯示該治療反應之該結果。

NE為不具效應；於腫瘤體積中小於50% 消退。

PR為部分反應；於腫瘤體積中50% 或大於之消退。

CR為完全反應；當以身體檢查，及/或活組織檢查決定時，

腫瘤之所有證據消失。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (34)

第5表

受治療者對治療之反應

腫瘤類型	總小瘤數	腫瘤反應												反應%															
		NE						PR						CR				NE				PR				CR			
		D+E+	D+E-	D-E+	D-E-	D+E+	D-E-	D+E+	D-E-	D+E+	D-E-	D+E+	D-E-	D+E+	D-E-	D+E+	D-E-	D+E+	D-E-	D+E+	D-E-	D+E+	D-E-	D+E+	D-E-	D+E+	D-E-	D+E+	D-E-
BCC	67	0/44	5/6	3/15	2/2	1/44	1/6	4/15	0/2	43/44	0/6	0/15	0/4	0	83	20	100	2	17	27	0	98	0	0	0	0	0	0	
Met	97	1/58	5/5	4/30	4/4	4/58	0/5	4/30	0/4	53/58	0/5	0/30	0/4	2	100	13	100	7	0	13	0	91	0	0	0	0	0	0	
其他	8	0/5	3/3	0/0	0/0	1/4	0/3	0/0	0/0	4/5	0/3	0/0	0/0	0	100	0	0	20	0	0	0	80	0	0	0	0	0	0	
總量	172	1/107	13/14	7/45	6/6	6/107	1/14	8/45	0/6	100/107	0/14	0/45	0/6	1	93	16	100	6	7	18	0	93	0	0	0	0	0	0	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (35)

參考例3-頭與頸癌之EPT

所有該以下之病患行博萊黴素腫瘤內注射且具6針不同直徑之針組列治療。設定該電壓以達1300V/cm之一標稱電場強度(該針組列直徑乘以1300以得該產生器被設定之電壓)。該脈衝長度為100 μ s。

研究方法

設定該研究為一單一中心能實行的臨床研究，其中在和病灶內的博萊黴素相結合之該EPT步驟之該效力與傳統的手術、放射療法、及/或全身性化學治療相比較。約有50個研究之受治療者加入該研究。所有研究之受治療者於治療之前藉診察與活組織檢查行評估。研究之受治療者每週行手術後評估共4到6週，且其後為每月總共12個月。約8至12週接著治療，完成該腫瘤之一活組織檢查。根據HNC研究之受治療者之標準醫學追蹤報導評估，CT或MRI掃描攝影術之使用為有用。

腫瘤評估包括該腫瘤直徑(以公分)之測量及其體積(以立方公分)之估計。博萊黴素硫酸鹽之腫瘤內投藥之前，以1% 來多卡因(賽魯卡因)及1:100,000腎上腺素麻醉該腫瘤之位置。該所注射博萊黴素硫酸鹽之濃度為每毫升4個單位，上至每個腫瘤5個單位之一最大劑量。假若每個受治療者治療超過一個腫瘤，不應該超過每個病患20個單位之總量。博萊黴素之該所投劑量為所算得腫瘤體積之1unit/cm³。該博萊黴素硫酸鹽之注射約十分鐘後，置該施加器於該腫瘤上且開始電脈衝。各施加器或電脈衝之一起

五、發明說明 (36)

始視之為一種順序。EPT之該使用對該受治療者所需之任一後來舒減療法不是一禁忌徵。

在此研究中，於一16週或少於之時期，明顯之腫瘤消退且無以傳統治療所見之主要副作用則定義為成功。三種可能反應之結果：

- 完全反應(CR)：行身體檢查，及/或活組織檢查決定，腫瘤之所有證據消失。
- 部分反應(PR)：於腫瘤體積中50% 或大於之消退。
- 不具效應(NR)：於腫瘤體積中小於50% 消退。

假若該腫瘤大小增加(25% 腫瘤體積)，其他治療，若指出，依受治療者之所欲設立。

病患對治療之反應

第6表顯示該受治療者對治療之反應。三位受治療者對治療有一完全反應(受治療者編號1, 3及4)；四位受治療者對治療已有一部份反應(受治療者編號2, 6, 8及9)；及二位受治療者對治療沒有反應(受治療者編號5及7)。三位受治療者因進行性的疾病或與研究之治療無關之併發症在達第12週前死亡(受治療者編號2, 5,及7)。該三位受治療者之一在第4週之時達到PR(受治療者編號2)。二位受治療者在登記參加研究之前對其腫瘤並無先行之臨床癌症治療(受治療者編號4及8)。三位受治療者有一腫瘤其不是完全易接近至該裝置之該施加器構成要件且因此接受分段的治療(受治療者編號5, 7及9)。

第7表顯示依使用博萊黴素硫酸鹽與使用本發明該裝

五、發明說明 (37)

置，MedPulser™，EPT之臨床研究之一概要。

第6表

對博萊黴素硫酸鹽/EPT之反應

受治療者 編號/初期	先前治療	治療之週 數	反應時間 (週)	反應狀態	最後視察 (週)
1/J-S	S	0	2,8	PR,CR	22
2/G-C	R	0,4	4	PR	4
3/L-O	R	0	3	CR	16
4/G-R	無	0,4	4,9	PR,CR	9
5/R-H	R	0,4	na	NR**	4
6/C-B	R	0,12	2	PR	12
7/C-J	S,R,C	0	na	NR**	1
8/L-J	無	0,6	4	PR	9
9/J-T	S,R,C	0,7	7	PR**	7

(S)手術，(R)放射治療，(C)化學治療；PR為部分反應；CR為完全反應；NR為無反應；**為分段治療

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明(38)

使用博萊素、硫酸鋁與電穿透治療之臨床研究摘要

1

位置/P.I.	狀態	病患之數目	組織學	腫瘤體積	損傷數目	博萊素 (單位)	EPT (順序) 總量	腫瘤反應				
						IT	IV	CR (n)	PR (n)	NR (n)	%	NE (n)
	參加人數 開始:08/14/96 停止:12/18/96 狀態:病患追蹤中	7	扁平細胞	0.52-25.12cm ³	7	1至16		3	43	2	29	2
		2	腺癌	4.12-12.56cm ³	2	2至8		0	0	2	100	
	摘要	9			9			3	33%	4	44%	22
皮及皮下癌	參加人數 開始:08/01/96 停止:01/27/97 狀態:5位病患追蹤中, 2位病患被評估	7	基底細胞	0.07-0.63cm ³	8	0.8至0.64	1	4	67	2	33	0
		7			8			4	67%	2	33%	0
皮及皮下癌	參加人數 開始:01/20/95 停止:11/05/96 狀態:完成	18	基底細胞	0.019-2.023cm ³	54	0.5至3		51	94	5	9	0
		10	轉移黑色素瘤	0.007-5.376cm ³	84	0.2至2		75	91	8	9	2
		1	卡波西氏肉瘤	0.014-7.472cm ³	4	1至2		4	100	0	0	0
		1	扁平細胞	0.453cm ³	1	1.5		0	0	1	100	0
	摘要	30			146		22至23	130	89%	14	10%	2
皮及皮下癌	參加人數 開始:02/18/94 停止:05/04/94 狀態:完成	2	基底細胞	0.078-0.782cm ³	6	19至23	1	1	17	5	83	0
		3	轉移黑色素瘤	0.038-1.786cm ³	10	17		3	30	2	20	5
		1	轉移乳癌	0.285-0.454cm ³	2		1	2	100	0	0	0

CR為完全反應 PR為部分反應 NR為無反應 NE為評估其反應

五、發明說明 (39)

實施例4-低電壓長脈衝長度(LVLP)EPT

傳統電化學療法使用高電壓短脈衝期間行腫瘤之治療。於在活體外及在活體內，加上抗癌藥物如博萊黴素、氯氮鉑、匹來黴素、絲裂酶素C及碳鉑之1200-1300V/cm及100 μ s之該電場條件已被發現非常有效。這些結果參照在活體外及在活體內之所為。儘管此電條件於臨床情況下為病患頗能容忍，此治療將表徵性的產生肌肉抽筋及有時讓病患感到不舒服。該不舒服之感覺發現通常與病患個別對疼痛的知覺有關。通常病患在相同實驗條件之下反應相當地不同。其中一些問題可考慮以使用低電壓高脈衝期間行電化學療法來減輕。行在活體內基因轉移所報導之該最低電場強度為600V/cm(T. Nishi *et al. Cancer Res.* 56:1050-1055, 1996)。用為該在活體外EPT實驗之該最大電場強度於第8圖中所示，其中所需殺死50%該細胞之該電場強度為 ≤ 50 V/cm。

該下列具不同腫瘤細胞株之在活體外實驗，如顯示MCF-7(人類乳癌)、PC-3(人類前列腺癌)及C6(鼠神經膠瘤)根據殺死的腫瘤細胞於低電壓、長脈衝期間與高電壓短脈衝期間為相同或較佳。結果陳述於MCF-7中。所示脈衝長度之期間可在4-15msec範圍上下。基於XTT代謝轉換成可於450nm下行分光光度測定之甲臆在70小時後使用該XTT測定於高電壓/短脈衝期間(HVSP)及低電壓/長脈衝期間(LVLP)二者下已完成MCF-7之該電穿透反應。(M.W. Roehm, *et al., An Improved Colorimetric Assay for Cell*

五、發明說明 (40)

Proliferation and Viability Utilizing the Tetrazolium Salt XTT, J. Immunol. Methods 142:2, 257-265, 1991.) XTT為一四唑試劑，2,3-二(2-甲氧基-4-硝基-5-磺苯基)-5-[(苯氨基)羰基]-2H-四唑氫氧化物(XTT)，其為在活細胞中代謝還原成一水溶性甲臍產物。因此，只有該活的細胞轉換XTT成甲臍。該細胞存活之百分比值為使用一自該標本之該吸光度值之公式計算出之相對值。(以100%細胞存活(D-E-)為對照及以0%細胞存活(D-E-具SDS)為對照)。完成該具HVSP之實驗以直接與該EPT最近發展之LVLP形式相比較。

第8表

細胞株	細胞類型	HVSP LD ₅₀ (V/cm)	LVLP LD ₅₀ (V/cm)
MCF-7	乳癌(人類)	1800	50

(LD₅₀為該殺死50%細胞所需脈衝之致死劑量)

電壓低至25V/cm對該細胞造成顯著的細胞毒性。該電場之增加造成完全殺死細胞。某些該細胞株像C6神經膠瘤，其並不受高電壓脈衝非常顯著之影響但完全被20-30V/cm之低電壓所殺死。這些在活體外之結果清楚地建立該使用EPT之該LVLP形式的治療潛力。

在活體外具EPT之藥物的細胞毒性

使用MCF-7高電壓與低電壓二者之在活體外具不同藥物EPT實驗之實驗結果描述如下。

自ATCC(American Type Tissue Collection, Rockville, MD, USA)所得與由其所建議之步驟所維持之細胞。細胞

五、發明說明 (41)

被懸浮於一適當之培養液中且被均勻種於24/96槽之盤內。該下列藥物之一：博萊黴素、氯氮鉑、絲裂酶素C、阿黴素及紅豆杉醇直接被加入至該細胞懸浮液中達約 1×10^{-4} (1E-4) 至 1.3×10^{-9} (1.3E-9) 之最終濃度。於微量培養皿中使用如在此所述之一BTX針組列電極傳送該以一BTX T820 ElectroSquarePorator所產生之電脈衝至該細胞懸浮液。根據該實驗，施加六個為100 μ s或10ms任一之脈衝與於高電壓或低電壓任一之不同標稱電場被使用於使用EPT-196針組列開關之一六針組列之兩相反線對間。育成該微量培養皿共20小時或70小時任一且以該XTT檢定測得該細胞存活。一些該結果申述於第15(a)、15(b)、16(a)、16(b)及17圖中。

使用該MedPulser™獲得該符合第17圖之曲線圖表。

對於該LVLP型，該方法顯示細胞生存力大概低於50%，甚至當該細胞於缺少藥物狀況下被脈衝；當與該藥物合併時，此百分比進一步降低。其更想要顯示該藥物顯出該作用而非該脈衝且所需選出之只有與該脈衝存在時約在80%之起始生存值。對LVLP型之典型細胞殺死曲線圖顯示於第15(a)圖中。

儘管本發明已參照該目前較佳之實施例被描述，應了解其可作不同改變而不偏離本發明之精神。因此，本發明只被局限於該以下之專利範圍內。

五、發明說明 (42)

元件符號對照表

100	針總成	414	針組列連接器
112	管狀支持體/桿	416	遠端治療致動腳踏板連接器
114	電極針	500	選擇器開關元件
116	多導線線纜	502a	倒反輸入擴大機
118	外殼	504a	開放式繼電器
200	針/針尖端	506	電極連接器
202	前體	800	內視鏡檢視系統
204	後體	840	光源
206	體	842	光學纖維導引
208	針	844	內視鏡
300	EPT治療儀器	846	目鏡
312	電極施加器	848	影像攝影機
314	電極針	850	光學耦合器
316	顯示	852	錄影機
318	遠端治療致動連接器	854	影像監視器
320	腳踏板開關	944	內視鏡
322	指示燈	960	伸展/縮回針組列
324	指示燈	962	可動鞘
326	按鈕	964	電極針
328	按鈕	966	配管
330	指示燈	968	可壓縮機構
400	電器迴路	970	支持臂
402	AC電力輸入模組	972	可滑動底
404	低電壓DC電源	974	一級伸展臂
406	高電壓電源電力供應	976	固定底
408	脈衝電源總成	977	二級伸展臂
410	操縱器總成	978	壓縮元件
412	高電壓切換組列		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：供使用藥物與基因之電穿透調控的輸送用之方法與裝置)

一種用於活體內電穿透治療之方法與裝置。使用如本發明中所述之電穿透治療(EPT)，以一種使用本發明之裝置的電穿透與一種化學治療劑之組合予以治療之腫瘤會造成活體內腫瘤之消退。在一個實施例中，本發明提供一種使用低電壓及長脈波長度之EPT方法以用於誘導細胞死亡。本發明之一個實施例包括一個臨床電穿透之系統，該系統包括一個具一“關鍵”元件之針組列電極，該關鍵元件決定治療電壓脈波之設定點及/或可選擇組列切換形式行。多個電極施加器設計允許對於不同組織位置之接近以及治療。另一個實施例提供一種最好與一內視鏡組合之腹腔鏡針施加器以行最低之侵襲性EPT。

英文發明摘要(發明之名稱：METHOD AND APPARATUS FOR USING ELECTROPORATION MEDIATED DELIVERY OF DRUGS AND GENES)

A method and apparatus for *in vivo* electroporation therapy. Using electroporation therapy (EPT) as described in the invention, tumors treated by a combination of electroporation using the apparatus of the invention and a chemotherapeutic agent caused regression of tumors *in vivo*. In one embodiment, the invention provides a method of EPT utilizing low voltage and long pulse length for inducing cell death. One embodiment of the invention includes a system for clinical electroporation that includes a needle array electrode having a “keying” element that determines the set point of the therapy voltage pulse and/or selectable array switching patterns. A number of electrode applicator designs permit access to and treatment of a variety of tissue of tissue sites. Another embodiment provides a laparoscopic needle applicator that is preferably combined with an endoscope for minimally invasive EPT.

六、申請專利範圍

第87115609號專利申請案申請專利範圍修正本

修正日期：88年08月

1. 一種用於活體外(*in vitro*)或出活體內(*ex vivo*)施加電穿透至一個體之一組織以將分子引入至該組織中之細胞內的方法，其包含：
 - a. 提供一電極組列，該等電極之至少一者具一用於穿透組織之針構形；
 - b. 將該針電極插入至選定之組織中以將分子引入至該組織中；
 - c. 將該等電極組列之一個第二電極放置於與該選定之組織呈傳導關係之處；
 - d. 施加與該等電極間之距離成正比的高振幅電訊號之脈衝至該等電極，以供該組織之電穿透。
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該個體係為一哺乳類。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該個體係為人類。
4. 如申請專利範圍第1項之方法，其更包括提供一個選擇性連接交替反向的電極對至一脈衝產生器之切換模組之步驟。
5. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該分子係擇自於由化學治療劑、多核苷酸及多胜肽所組成之組群中。
6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該分子係藉由一擇自於腫瘤內地、全身性地及局部性地所組成之組群中的方法而被引入者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

第87115609號專利申請案申請專利範圍修正本

修正日期：88年08月

1. 一種用於活體外(*in vitro*)或出活體內(*ex vivo*)施加電穿透至一個體之一組織以將分子引入至該組織中之細胞內的方法，其包含：
 - a. 提供一電極組列，該等電極之至少一者具一用於穿透組織之針構形；
 - b. 將該針電極插入至選定之組織中以將分子引入至該組織中；
 - c. 將該等電極組列之一個第二電極放置於與該選定之組織呈傳導關係之處；
 - d. 施加與該等電極間之距離成正比的高振幅電訊號之脈衝至該等電極，以供該組織之電穿透。
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該個體係為一哺乳類。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該個體係為人類。
4. 如申請專利範圍第1項之方法，其更包括提供一個選擇性連接交替反向的電極對至一脈衝產生器之切換模組之步驟。
5. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該分子係擇自於由化學治療劑、多核苷酸及多胜肽所組成之組群中。
6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該分子係藉由一擇自於腫瘤內地、全身性地及局部性地所組成之組群中的方法而被引入者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

7. 如申請專利範圍第5項之方法，其中該該化學治療劑係擇自於由博萊黴素、新抑癌蛋白、碳鉑、蘇拉明、阿黴素、絲裂黴素C與氯氮鉑所組成之組群中。
8. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該組織係擇自於由胰臟、喉、鼻咽、咽下部、口咽、唇、咽喉、肺臟、心臟、腎臟、肌肉、乳房、大腸、前列腺、胸線、睪丸、皮膚及卵巢所組成之組群中。
9. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該組織為胰臟。
10. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該組織為頭部及頸部癌症之組織。
11. 如申請專利範圍第10項之方法，其中該組織為咽、鼻咽、下咽部、唇或咽喉組織。
12. 如申請專利範圍第1項之方法，其中一個由被施加至該等電極的高振幅電訊號之脈衝所產生之標稱電場係為自約10 V/cm至1300 V/cm。
13. 如申請專利範圍第12項之方法，其中該標稱電場係為自約25 V/cm至75 V/cm。
14. 如申請專利範圍第12項之方法，其中該標稱電場係為自約1000 V/cm至1300 V/cm。
15. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該等脈衝之長度為自約5 μ sec至99 msec。
16. 一種用於電穿孔治療之腹腔鏡針施加器，其包括：
 - (a) 一個支持桿；
 - (b) 一個包圍該支持桿之外鞘，其被構形成在一涵

六、申請專利範圍

蓋該支持桿之遠端的伸展位置與一暴露該支持桿之遠端之縮回位置之間相對於該支持桿而移動；

(c)至少二個電極針，其等適合行電穿孔治療且被置放在該支持桿與該鞘之間；

(d)一個可壓縮的機構，其被連結到至少一個電極針以供用於將各個被連結電極針自一在該外鞘係位於該伸展位置時的包鞘的構形移動至一在該外鞘係位於該縮回位置時的展開的構形，其中該等電極針彼此在該展開的構形中具有比在該包鞘的構形中為大之隔離。

17.如申請專利範圍第16項之腹腔鏡針施加器，其中該支持桿包含一內視鏡。

18.一種用以選擇性定位數個電極針構形之方法，各電極針構形包含至少四根適於行電穿透治療之電極針，該方法包含之步驟為：

(a)圖示該數個電極針構形之一者之各電極針至一位置組列，俾以界定具有至少四邊之治療區；

(b)施加交替極性電壓之脈衝至界定各個治療區之反向的電極針組。

19.如申請專利範圍第18項之方法，其中一個電極針構形包括界定一治療區之4個針。

20.如申請專利範圍第18項之方法，其中一個電極針構形包含界定4個治療區之9個針。

21.如申請專利範圍第18項之方法，其中一個電極針構形

六、申請專利範圍

包含界定9個治療區之16個針。

22.如申請專利範圍第18項之方法，其中一個電極針構形包含界定一個六角形治療區之6個針。

23.如申請專利範圍第18項之方法，其中一個電極針構形包含界定一個八角形治療區之8個針。

24.一種用於自動設定一電極針之定位圖表的方法，該圖表係供一能接受數個具不同電極針數之電極施加器之電穿透治療裝置之用，該方法包括之步驟為：

(a)在一具多個電極針之電極施加器中提供一類型辨識元件，該類型辨識元件表示至少該等電極針之數目；

(b)連結該電極施加器至該電穿透治療裝置；

(c)由該類型辨識元件來決定電極針之數目；

(d)設定該電穿透治療裝置以定位所決定的電極針之數目。

25.如申請專利範圍第24項之方法，其更包含設定該電穿透治療裝置以定位所決定的電極針數目在一選定的模式中之步驟。

26.一種用於自動設定供一能夠接受數個不同電極施加器之電穿透治療裝置之用的電治療參數之方法，其包含之步驟為：

(a)於一電極施加器中提供一類型辨識元件，該類型辨識元件表示要與該電極施加器被使用的下列電治療參數之至少一者：針電壓設定點、脈衝長度或脈衝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

形狀；

(b)連結該電極施加器至該電穿透治療裝置；

(c)由該類型辨識元件來決定該電治療參數；

(d)設定該電穿透治療裝置至所決定的電治療參數。

27.一種用於自動設定一供一能接受數個具不同電極針數之電極施加器之電穿透治療裝置之用的電極針定位圖表之系統，其包括：

(a)一具多個電極針與一類型辨識元件之電極施加器，該類型辨識元件表示至少該等電極針之數目；

(b)一位於電穿孔治療裝置內之電路，以供用於當該電極施加器被連接至該電穿透治療裝置時，由該類型辨識元件來決定該電極針數目；

(c)一個電路，以供用於設定該電穿透治療裝置以定位所決定的電極針之數目。

28.一種用於自動設定供一能接受數個具不同電極施加器之電穿透治療裝置之用的電治療參數之系統，其包括：

(a)一個具一類型辨識元件之電極施加器，該類型辨識元件表示下列要與該電極施加器被使用之電治療參數之至少一者：針電壓設定點、脈衝長度或脈衝形狀；

(b)一個電路，其位於該電穿透治療裝置內以供用於，當該電極施加器被連結至該電穿透治療裝置時，決定來自於該類型辨識元件之電治療參數；

六、申請專利範圍

(c)一個電路，其係供設定該電穿透治療裝置至所決定的電治療參數。

29.一種用於自動設定一能接受數個具不同電極針數目之電極施加器之電穿透治療裝置內之一電極針之定位圖示之電極施加器，其包括：

(a)多個被構形成供電穿透治療用之電極針；及

(b)一種類型辨識元件，其被構形成要被電連結至該電穿透治療裝置，該類型辨識元件表示至少該等電極針之數目；

其中該類型辨識元件，當該電極施加器與該電穿透治療裝置連結時，提供該類型辨識元件至該電穿透治療裝置並許可該電穿透治療裝置來自動地設定自身以定位所決定的電極針之數目。

30.一種用於自動設定一能接受數個具不同電極針數目之電極施加器之電穿透治療裝置之電療法參數的電極施加器，其包括：

(a)多個電穿透治療電極針；及

(b)一種類型辨識元件，其被構形成要被電連結至該電穿透治療裝置，該類型辨識元件表示下列要與該電極施加器被使用的電療法參數中之至少一者：針電壓設定點、脈衝長度或脈衝形狀，

其中該類型辨識元件，當該電極施加器與該電穿透治療裝置連結時，提供該類型辨識元件至該電穿透治療裝置並許可該電穿透治療裝置來自動設定自身至所決

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

定的電治療參數。

31. 一種電穿透治療裝置，其包含：

(a) 一種用以產生電壓脈衝之來源；

(b) 一種連接器，供用於數個具不同電極針數目之電極施加器中之一者，各個電極施加器包含一類型辨識元件，該類型辨識元件表示至少該等電極針之數目；

(c) 一個電路，供用於當該一電極施加器與該連接器相連結時，由該類型辨識元件來決定電極針之數目；

(d) 一個電路，供用於設定該電穿透治療裝置以定位所決定的電極針數目以及供應所產生之電壓脈衝至所定位之電極針。

32. 如申請專利範圍第31項之電穿透治療裝置，其更包含一種遠端治療致動裝置以供控制電壓脈衝之產生。

33. 如申請專利範圍第32項之電穿透治療裝置，其中該遠端治療致動裝置包含一個腳踏板開關。

34. 一種電穿透治療裝置，其包含：

(a) 一個來源，供用於產生具有至少下列一者之程式處理的電治療參數之電壓脈衝：針電壓設定點、脈衝長度及脈衝形狀；

(b) 一個連接器，供用於數個具電極針之電極施加器中之一者，各個電極施加器需要選定之電治療參數，各個電極施加器包括一類型辨識元件，該類型辨識元件表示要與該電極施加器被使用的特定電治療參數；

(c) 一個電路，供用於當一電極施加器與該連接器

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

連結時，由該類型辨識元件來決定該特定電治療參數；

(d)一個電路，供用於程式處理該電穿透治療裝置用之電治療參數至所決定之特定電治療參數。

35.如申請專利範圍第34項之電穿透治療裝置，其更包含一種遠端治療致動裝置以供控制電壓脈衝之產生。

36.如申請專利範圍第35項之電穿透治療裝置，其中該遠端治療致動裝置包含一個腳踏板開關。

37.一種用於自動設定供一能接受多數不同電極施加器之電穿透治療裝置用之針組列類型參數的電極施加器，其包括：

(a)多個電穿透治療電極針；及

(b)一種類型辨識元件，其被構形成要被電連結至該電穿透治療裝置，該類型辨識元件表示下列針組列類型參數中之至少一者：針數、針留取間隔或針切換順序；

其中該類型辨識元件，當該電極施加器與該電穿透治療裝置相連結之時，提供該類型辨識系統至該電穿透治療裝置並許可該電穿透治療裝置對所決定之針組列類型參數行自動化反應。

38.一種用於對一能夠接受數個不同之電極施加器的電穿透治療裝置提供施加器特定參數之電極施加器，其包括：

(a)多個電穿透治療電極針；及

(b)一種類型辨識元件，其被構形成要被電連結至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

該電穿透治療裝置，該類型辨識元件提供至少一種施加器特定參數之一指標；

其中該類型辨識元件，當該電極施加器與該電穿透治療裝置相連接時，提供該類型辨識元件至該電穿透治療裝置並允許該電穿透治療裝置對該所定施加器特定參數反應。

39.如申請專利範圍第38項之電極施加器，其中至少一種施加器特定參數係為該電極施加器內之針數。

40.如申請專利範圍第38項之電極施加器，其中至少一種施加器特定參數係為該電極施加器內之針之留取間隔。

41.如申請專利範圍第38項之電極施加器，其中至少一種施加器特定參數係為該電極施加器之一種針切換順序。

42.如申請專利範圍第38項之電極施加器，其中至少一種施加器特定參數係為被施加至該電極施加器之針之一電壓設定點。

43.如申請專利範圍第38項之電極施加器，其中至少一種施加器特定參數係為被施加至該電極施加器之針之一脈衝長度。

44.如申請專利範圍第38項之電極施加器，其中至少一種施加器特定參數係為被施加至該電極施加器之針之一脈衝形狀。

45.如申請專利範圍第38項之電極施加器，其中至少一種

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

施加器特定參數係為該電極施加器之一般壽命。

46.如申請專利範圍第38項之電極施加器，其中至少一種施加器特定參數係為該電極施加器之一使用限制。

47.如申請專利範圍第38項之電極施加器，其更包含一種可寫性活性電路，該可寫性活性電路可儲存專用於該施加器之數據。

48.如申請專利範圍第47項之電極施加器，其中至少一種施加器特定參數係為該電極施加器之一貯存壽命，且在可寫性活性電路內儲存有一個當貯存壽命超過時之儲存壽命停工電碼。

49.如申請專利範圍第48項之電極施加器，其中至少一個施加器特定參數係為該電極施加器之一種使用限制，且可寫性活性電路內儲存有一個當該使用限制超過時之使用限制之停工電碼。

50.如申請專利範圍第48項之電極施加器，其中於可寫性活性電路中儲存有一個關於該電極施加器之使用歷史。

51.如申請專利範圍第48項之電極施加器，其中該可寫性活性電路中儲存有捕獲的錯誤電碼。

52.一種用於對一個個體之一組織施加活體外(*in vitro*)或出活體內(*ex vivo*)電穿透以損害該組織內之細胞的方法，其包括：

(a)提供一個電極組列；

(b)將該電極組列之一個第二電極放置在與選定的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

組織呈傳導關係之處；

(c)施加與該等電極間之距離成正比的高振幅電信號之脈衝至該等電極，以供該組織之電穿透。

53.如申請專利範圍第52項之方法，其更包含提供一個選擇性連接交替反向的電極對至一脈衝產生器之切換模組之步驟。

54.如申請專利範圍第52項之方法，其中該組織係擇自於由胰臟、喉、鼻咽、下咽部、口咽、唇、咽喉、肺臟、心臟、腎臟、肌肉、乳房、直腸、前列腺、胸線、睪丸、皮膚及卵巢所組成之群組中。

55.如申請專利範圍第54項之方法，其中該組織為胰臟。

56.如申請專利範圍第54項之方法，其中該組織為頭部與頸部癌症之組織。

57.如申請專利範圍第56項之方法，其中該組織為喉、鼻咽、下咽部、唇或咽喉組織。

58.如申請專利範圍第52項之方法，其中一個由被施加至該等電極的高振幅電訊號之脈衝所產生之標稱電場係為自約25 V/cm至75 V/cm。

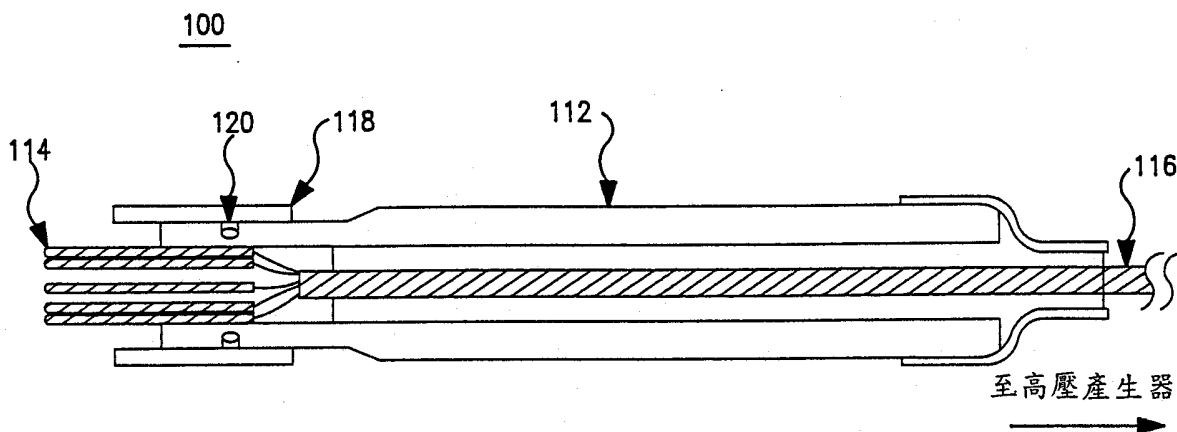
59.如申請專利範圍第52項之方法，其中該等脈衝之長度為自約5 μ sec至99 msec。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

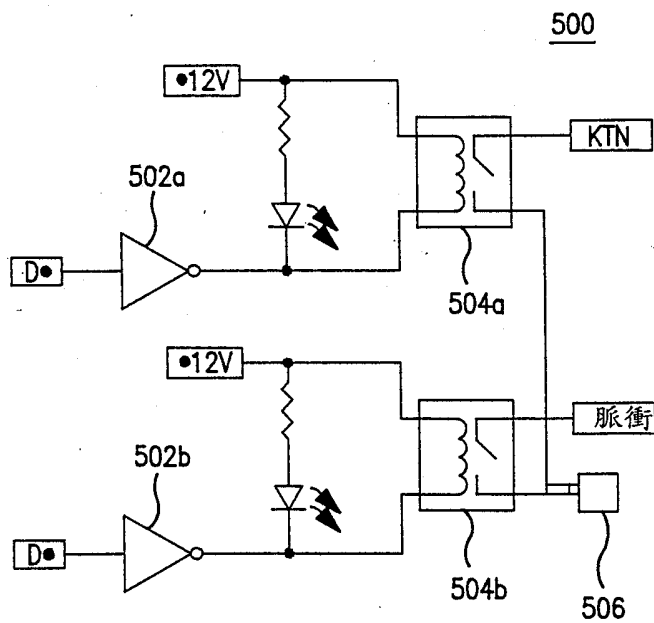
訂

線

88年8月25日修正
補充

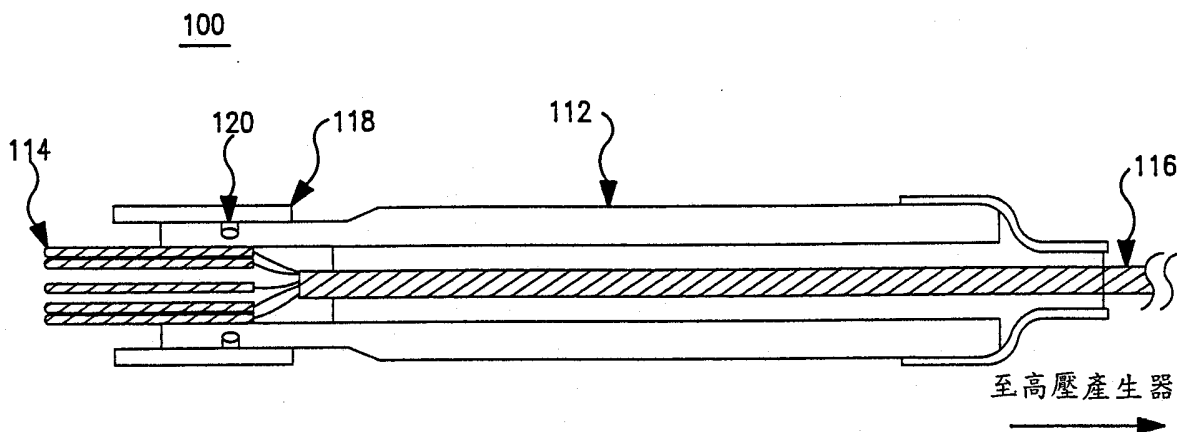


第 1 圖

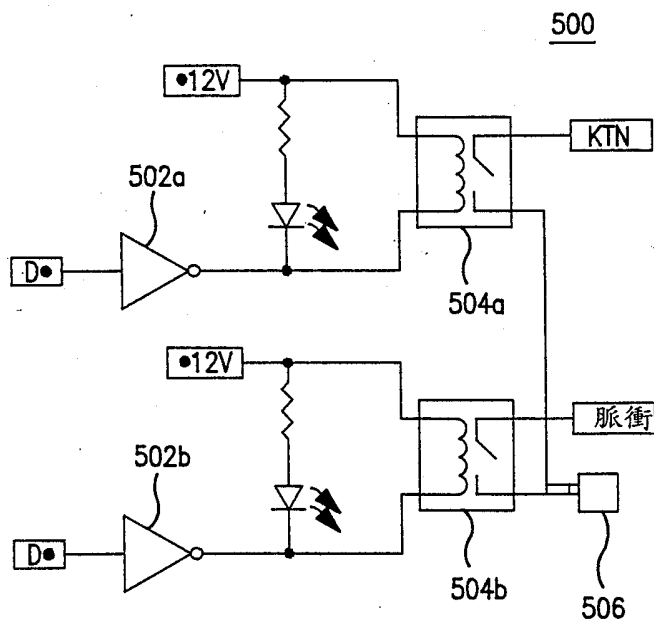


第 5 圖

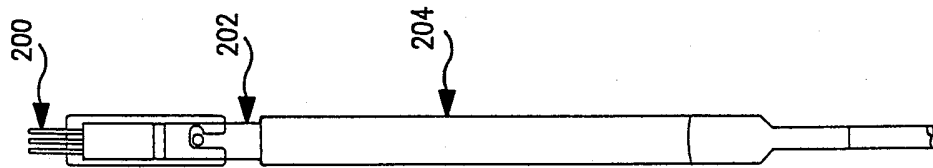
88年8月25日修正
補充



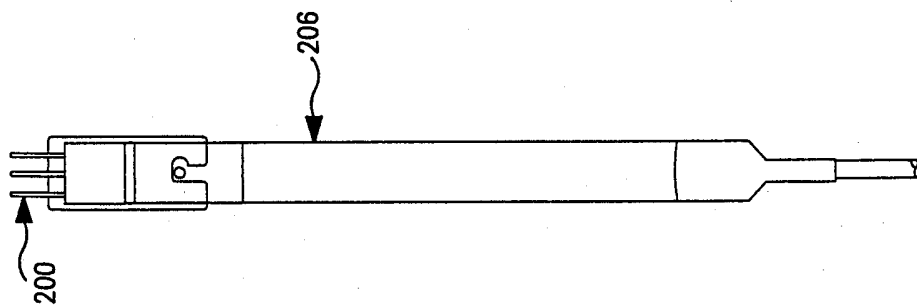
第 1 圖



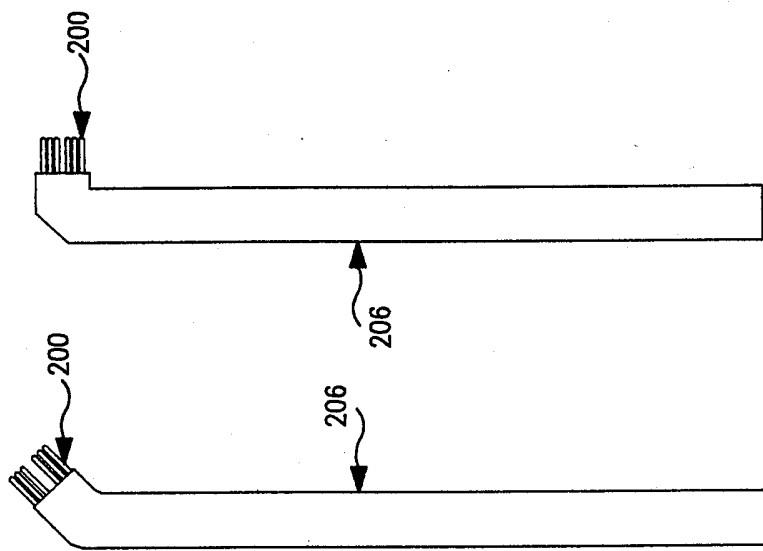
第 5 圖



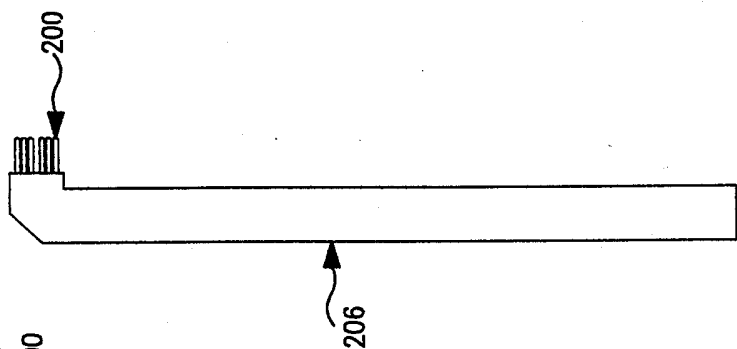
第 2A 圖



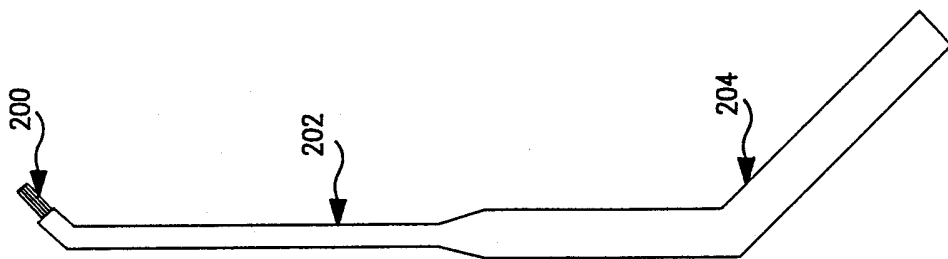
第 2B 圖



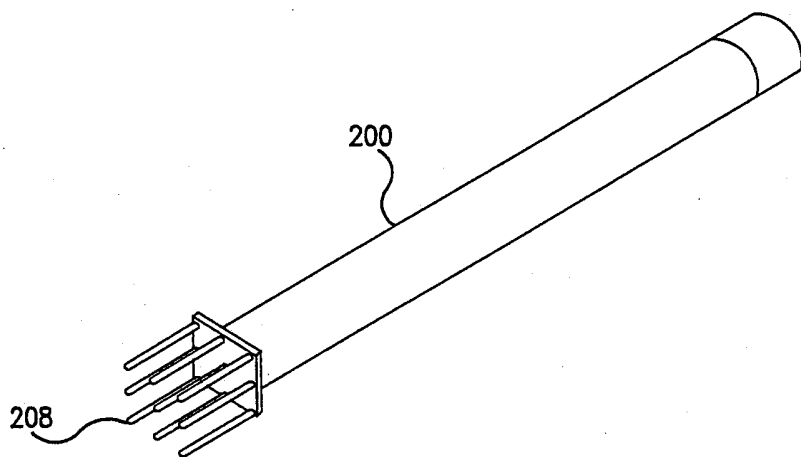
第 2C 圖



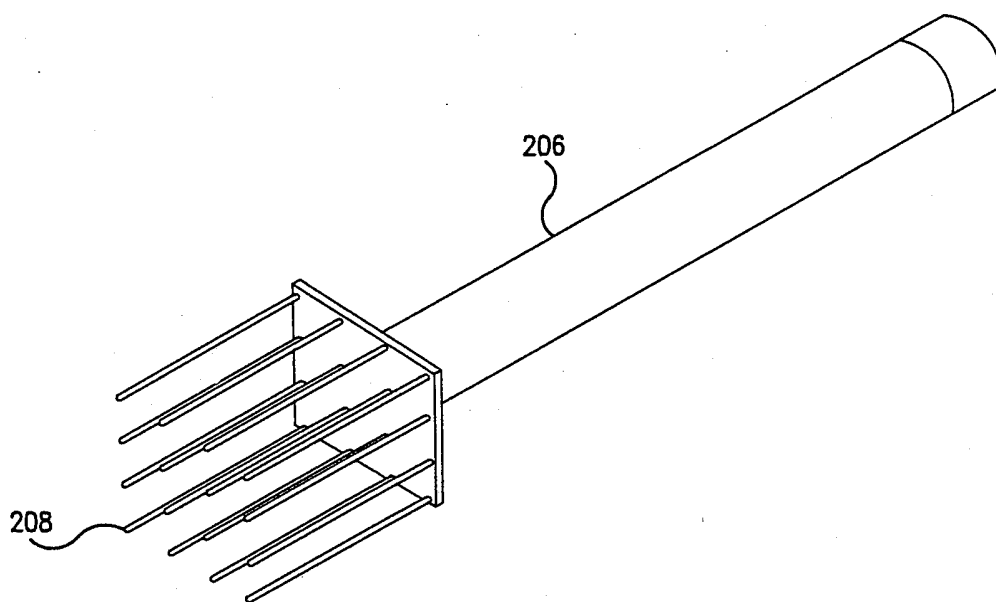
第 2D 圖



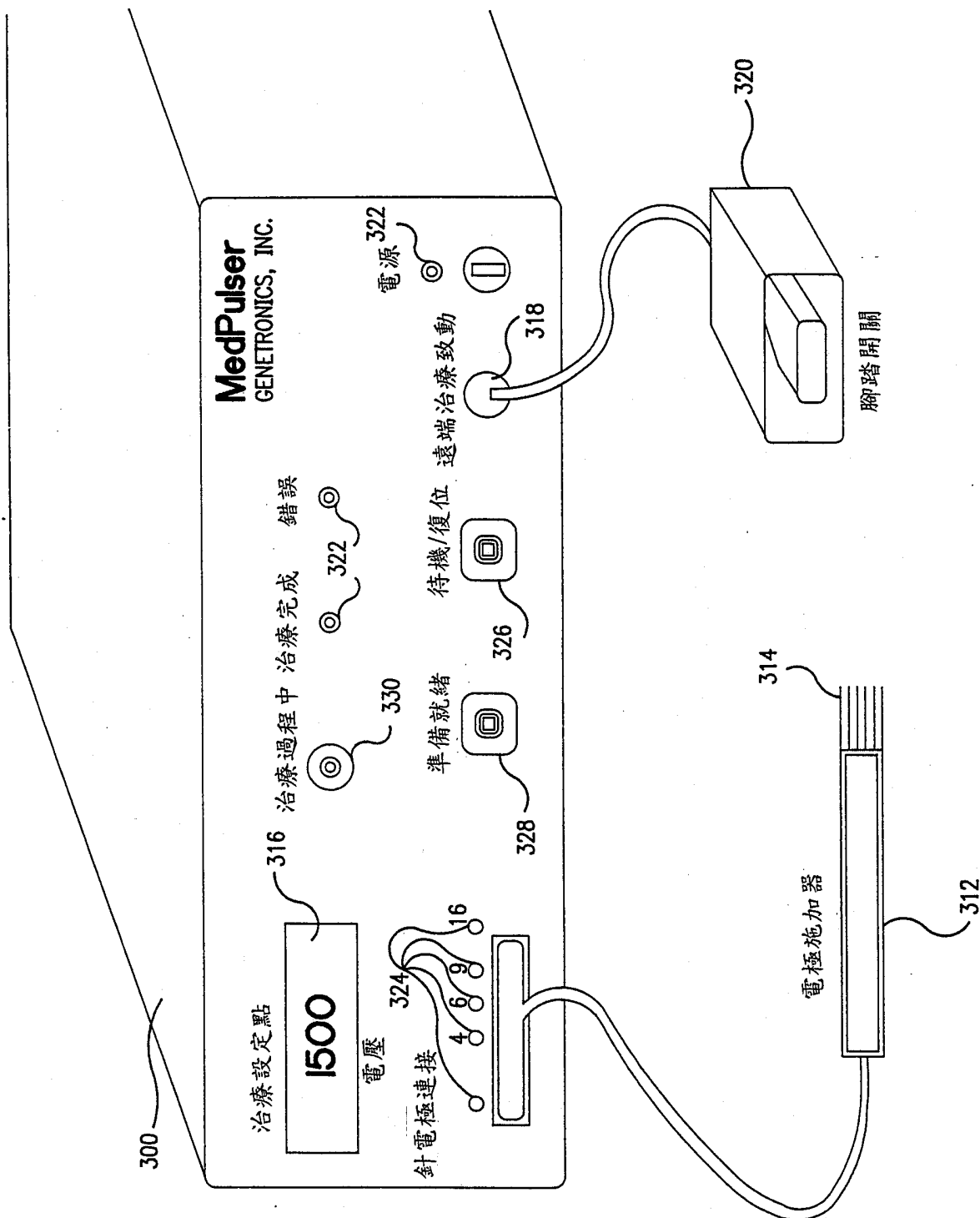
第 2E 圖



第 2F 圖

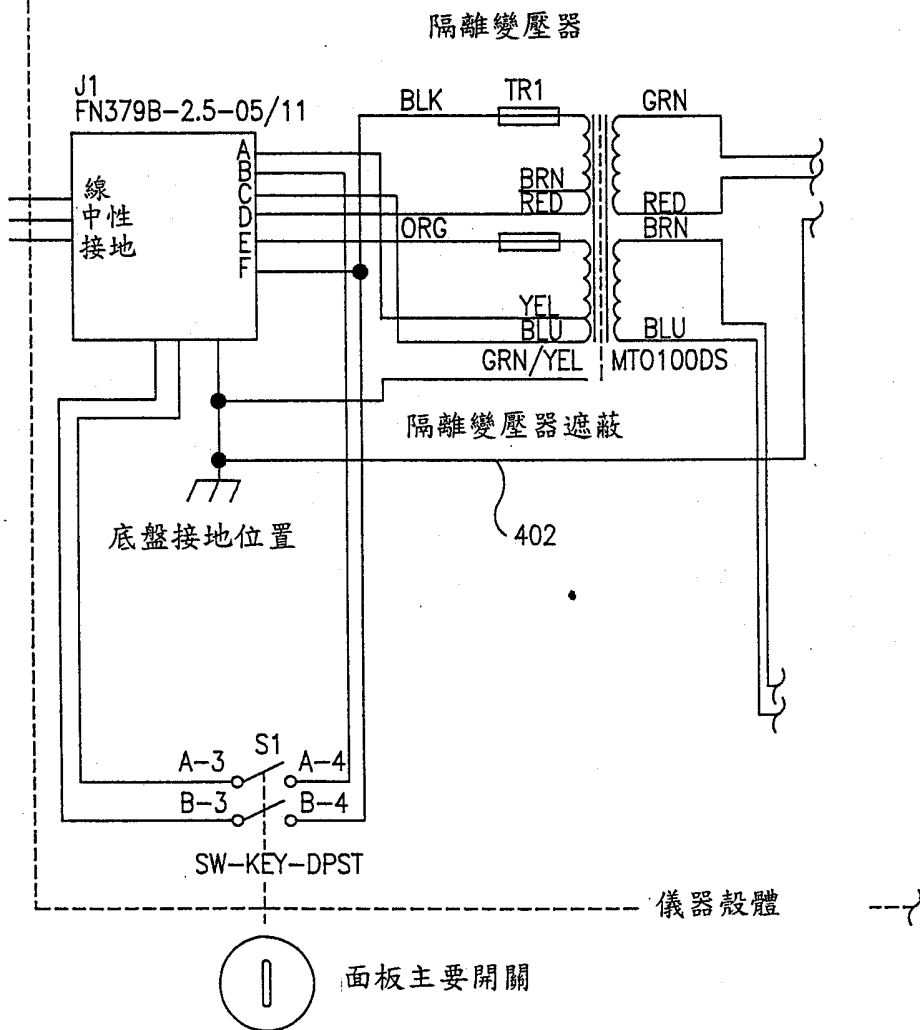


第 2G 圖

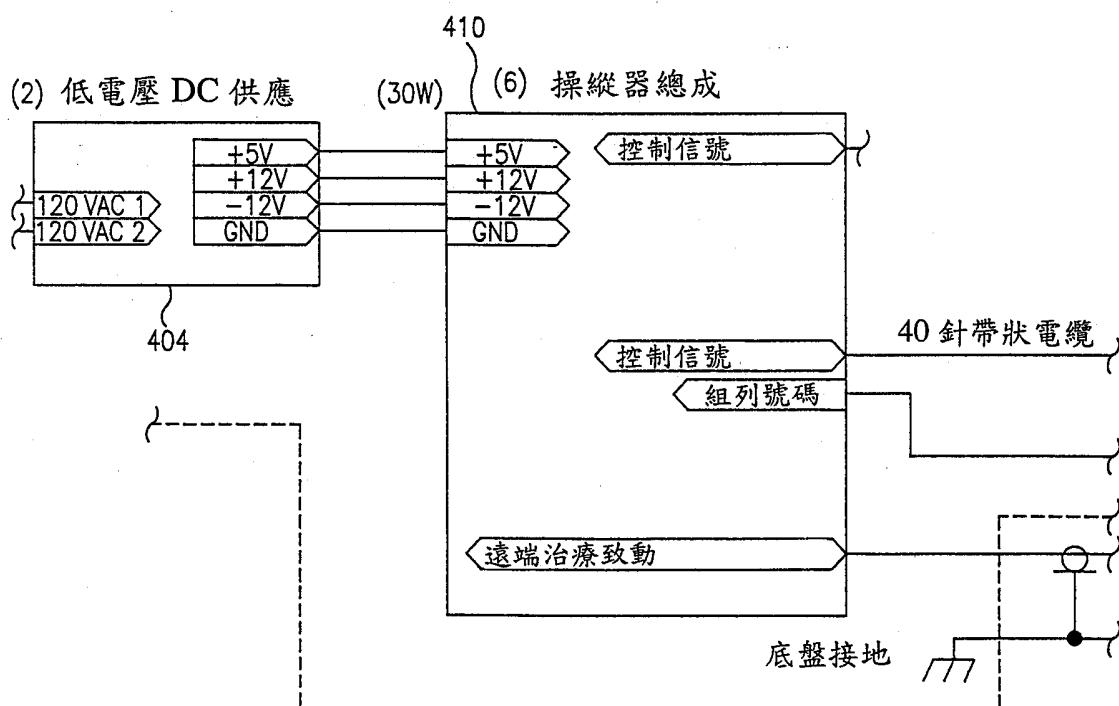
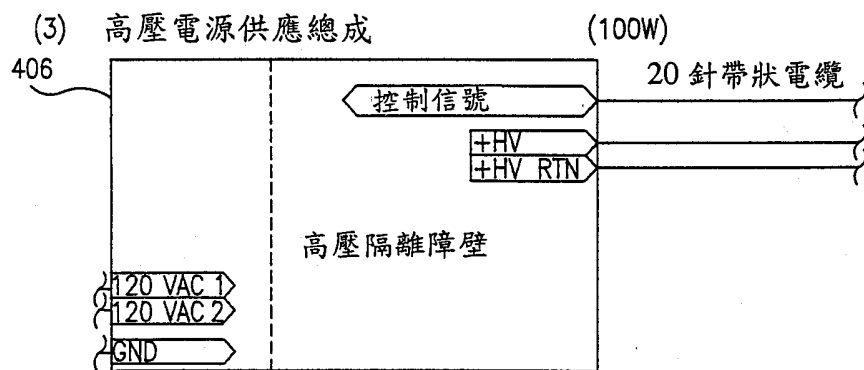


第 3 圖

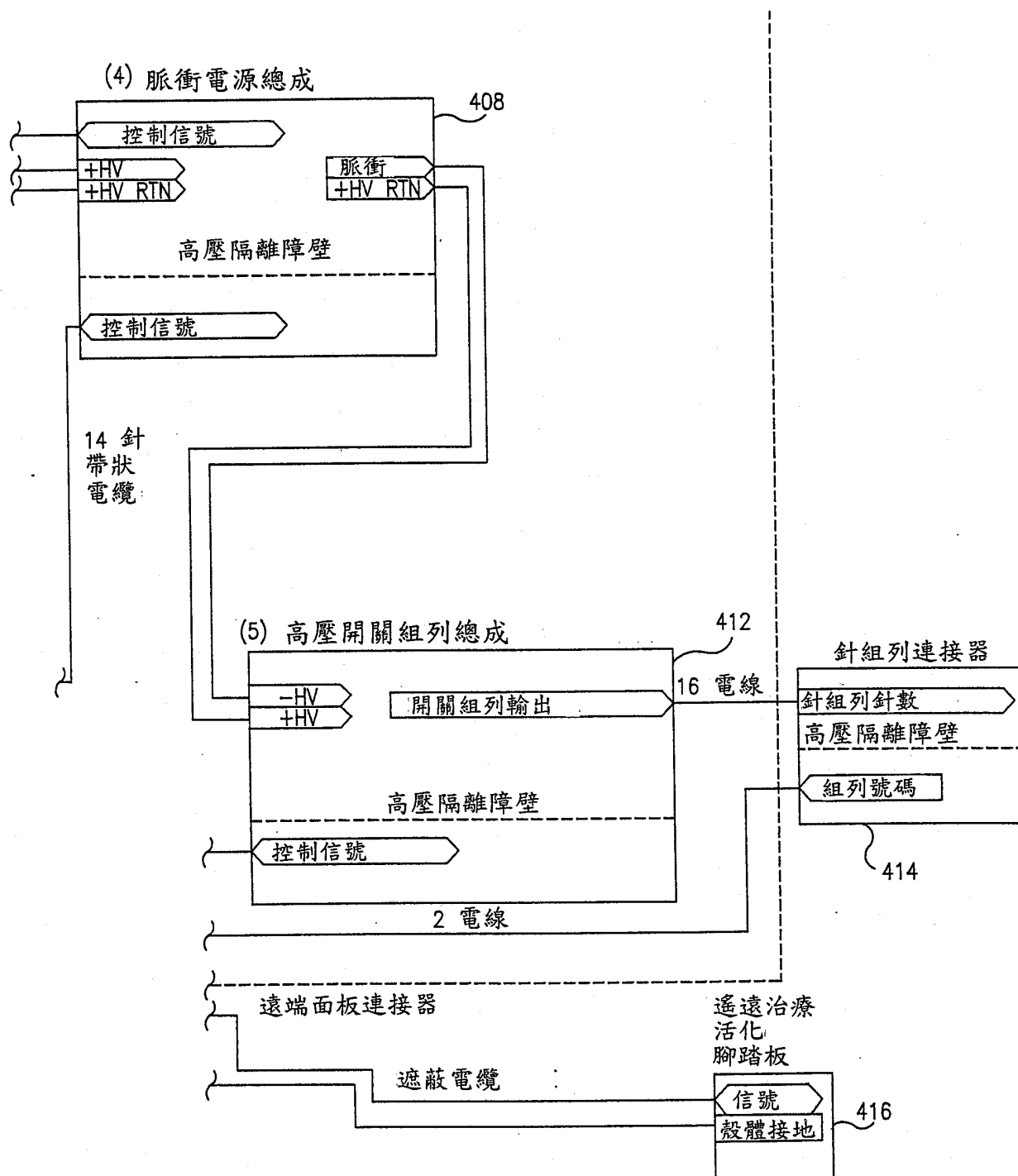
(1) AC 電源輸入模組



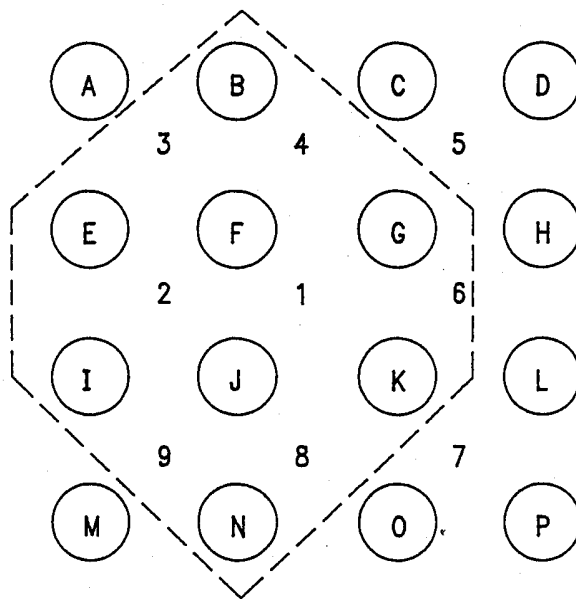
第 4A 圖



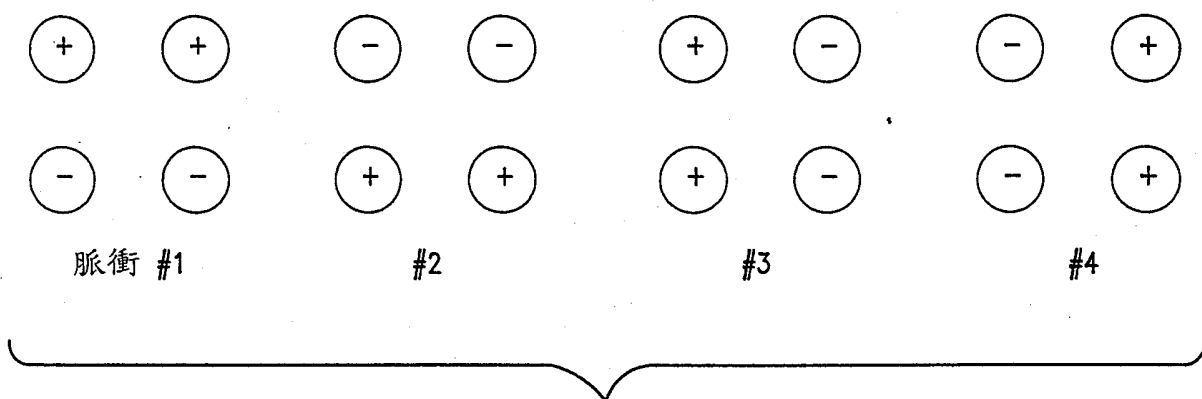
第 4B 圖



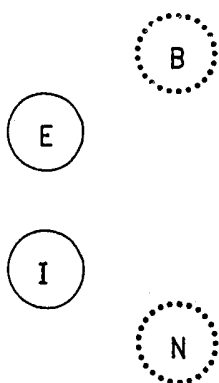
第 4C 圖



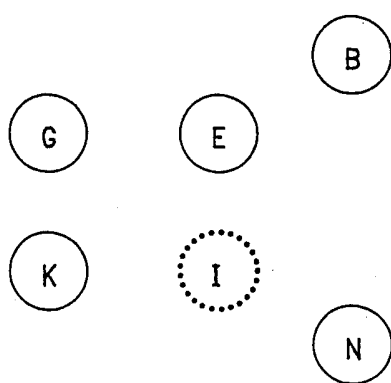
第 6 圖



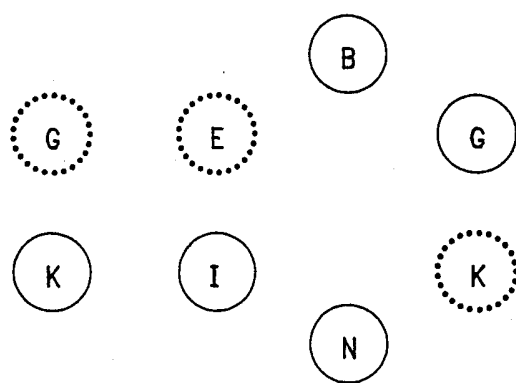
第 7A 圖



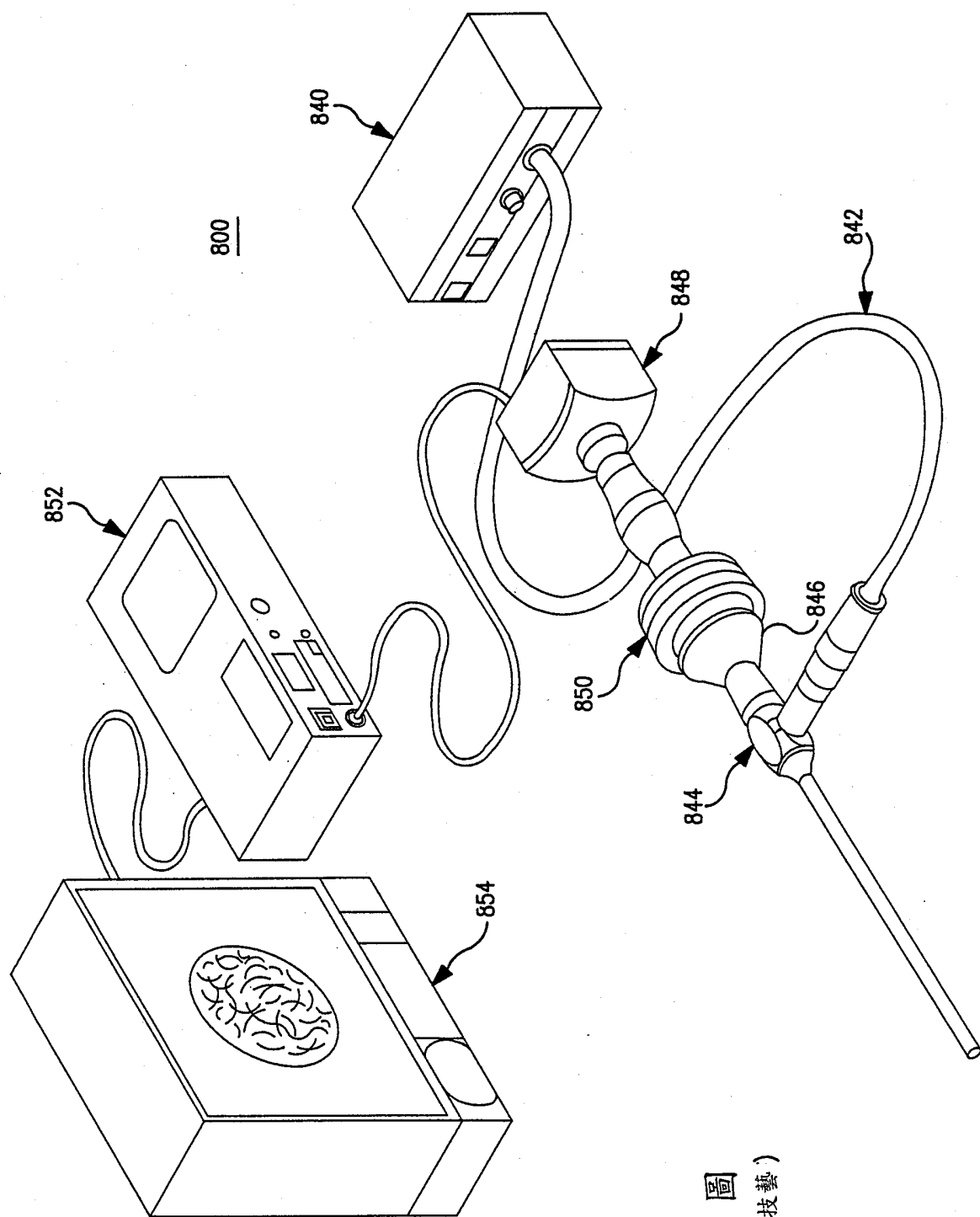
第 7B 圖



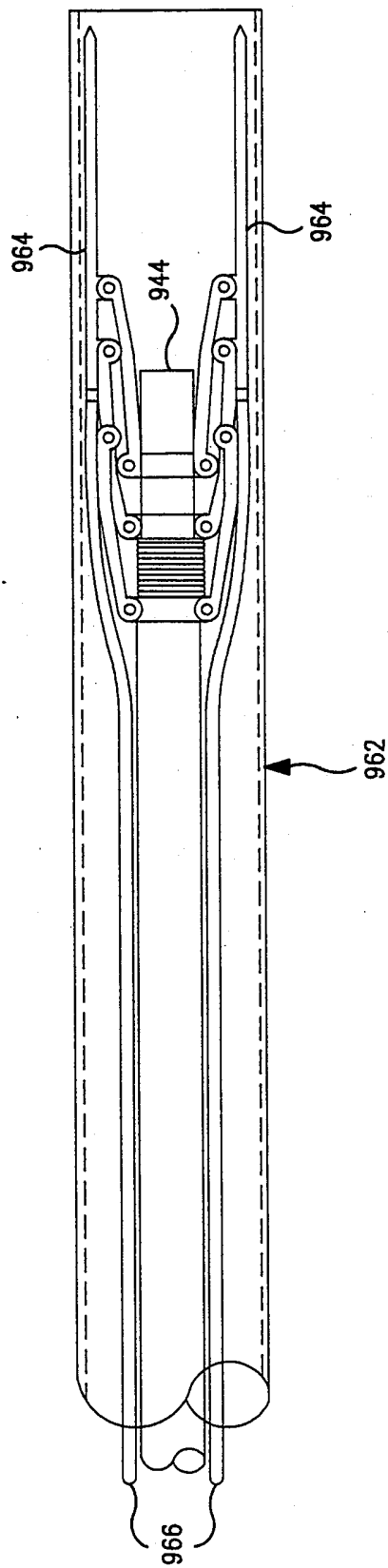
第 7C 圖



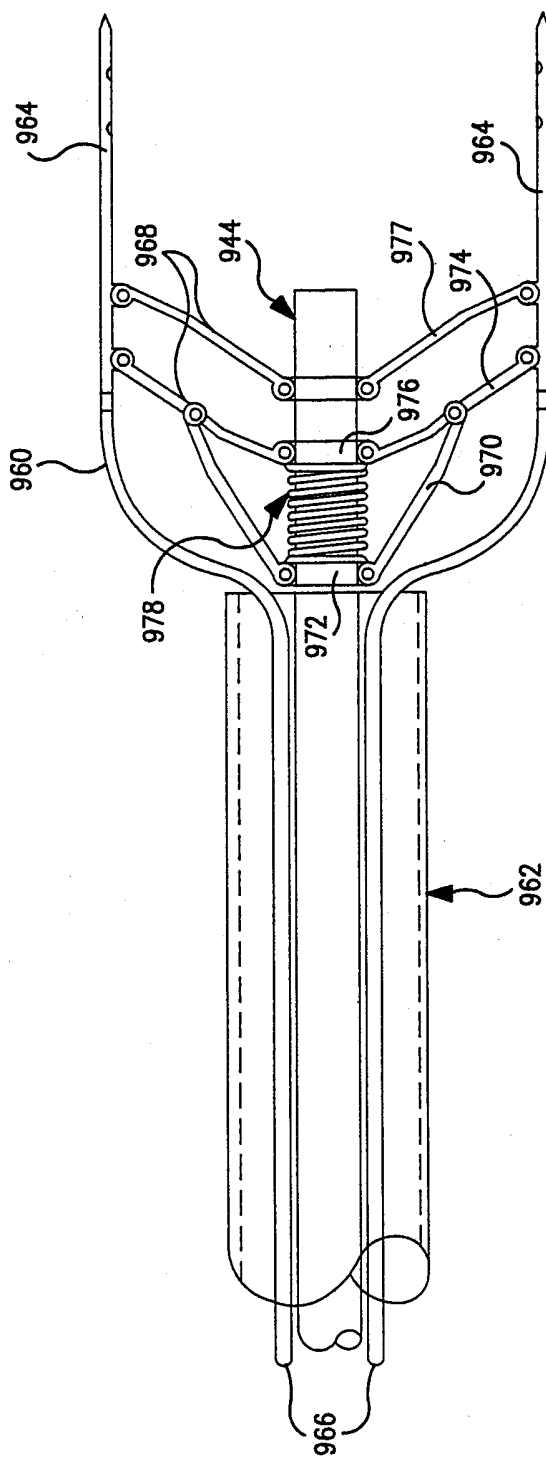
第 7D 圖



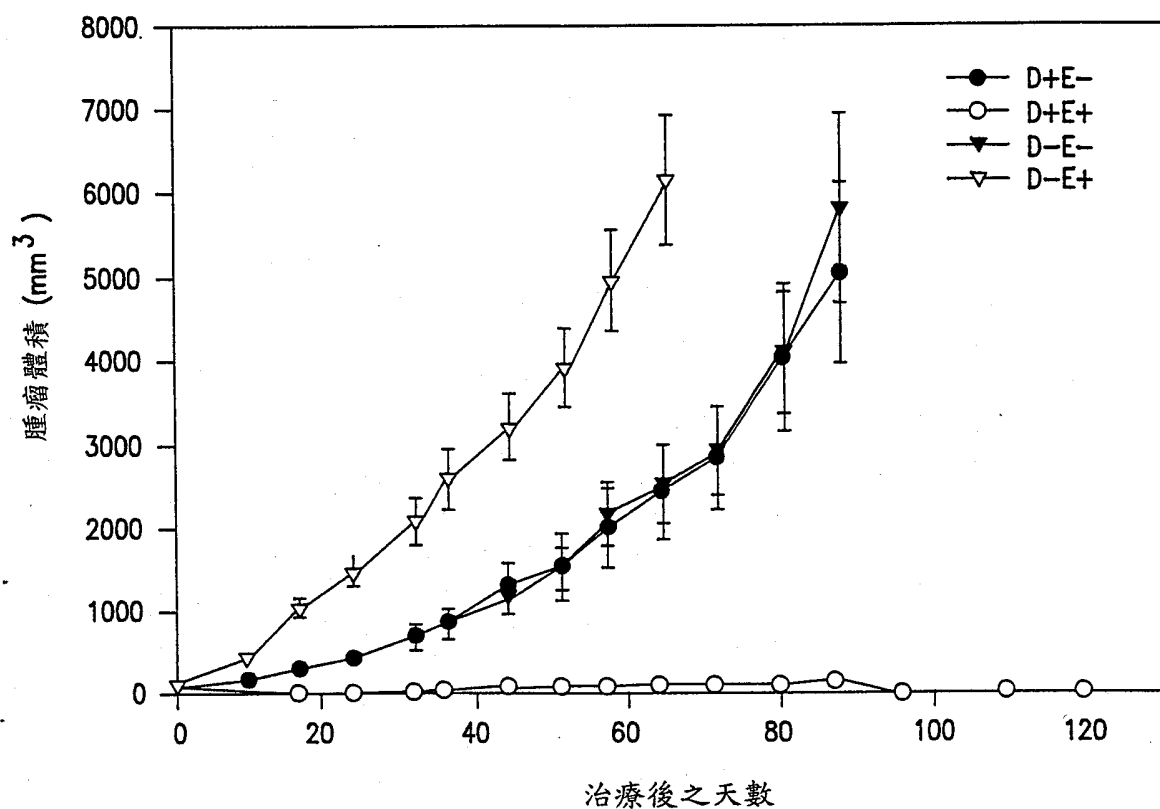
第 8 圖
(習知技藝)



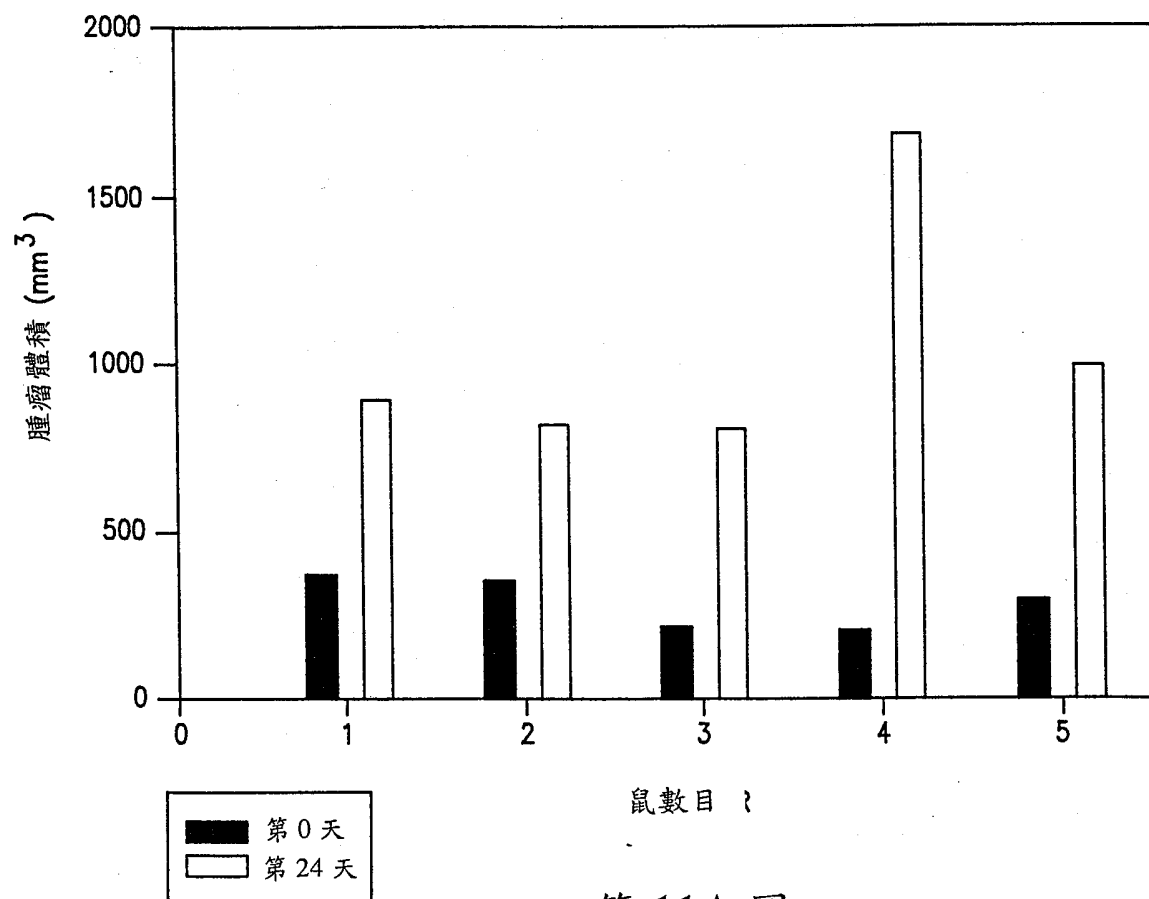
第 9A 圖



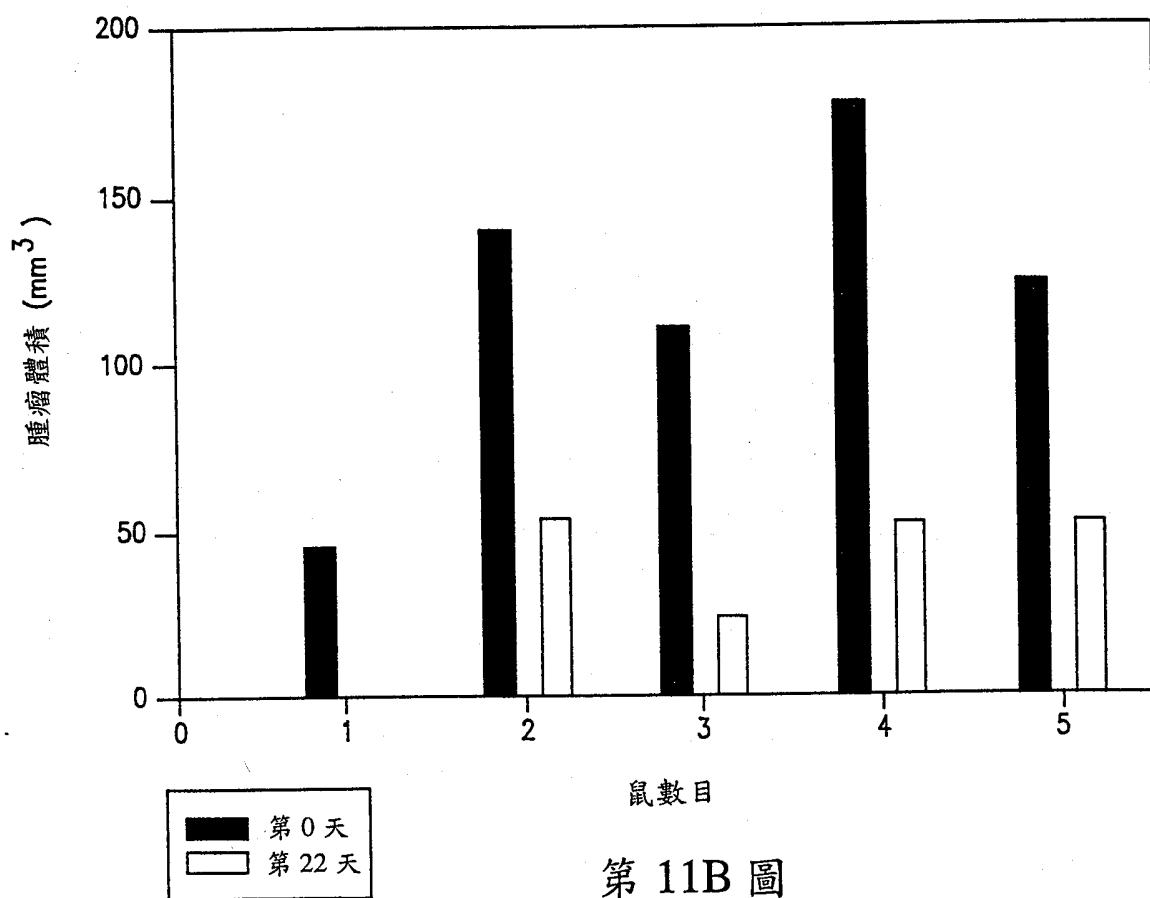
第 9B 圖



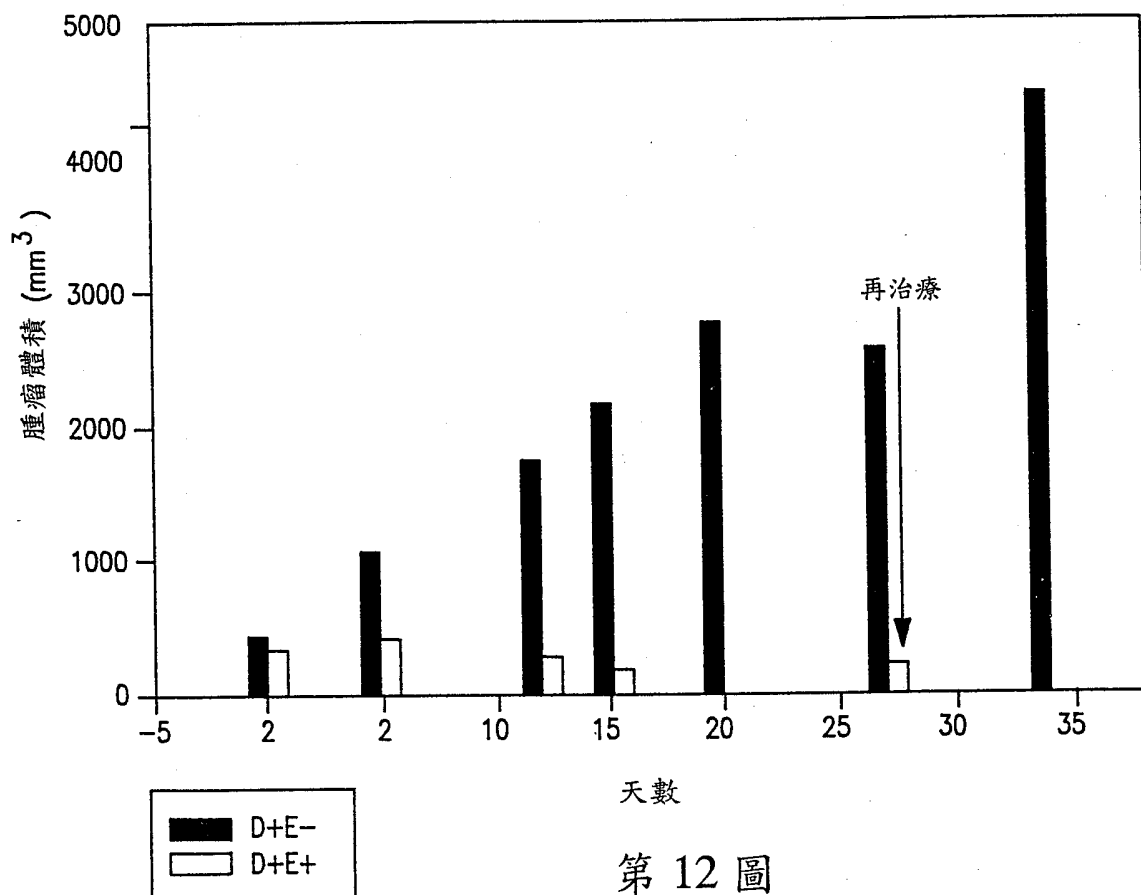
第 10 圖



第 11A 圖



第 11B 圖



第 12 圖

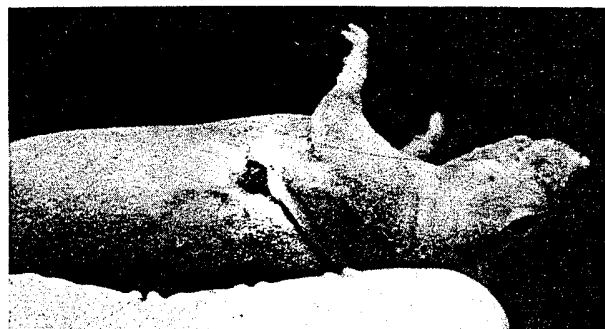
396043



第 13A 圖



第 13B 圖

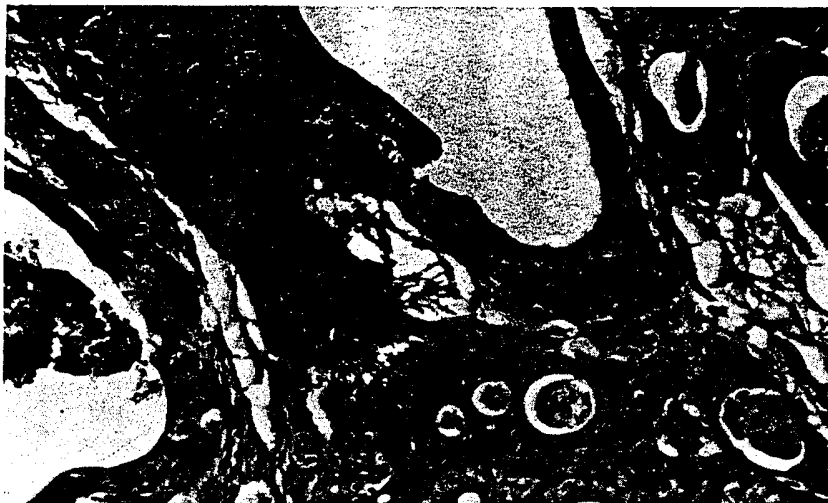


第 13C 圖

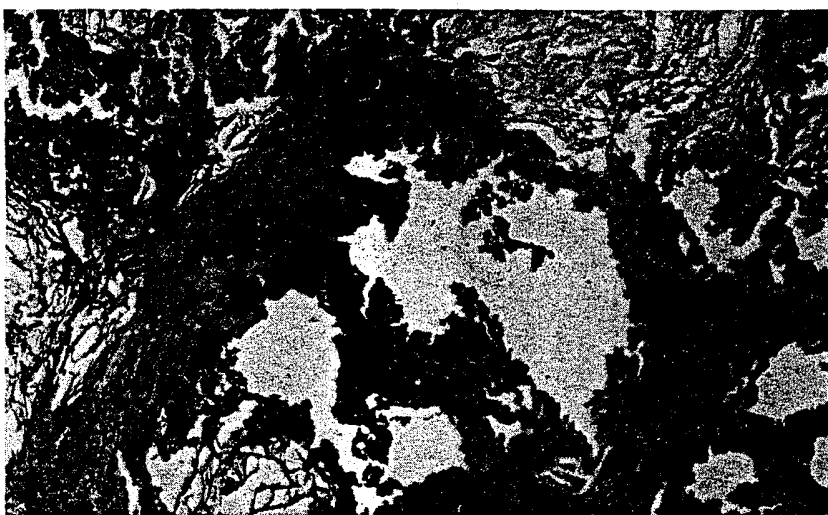


第 13D 圖

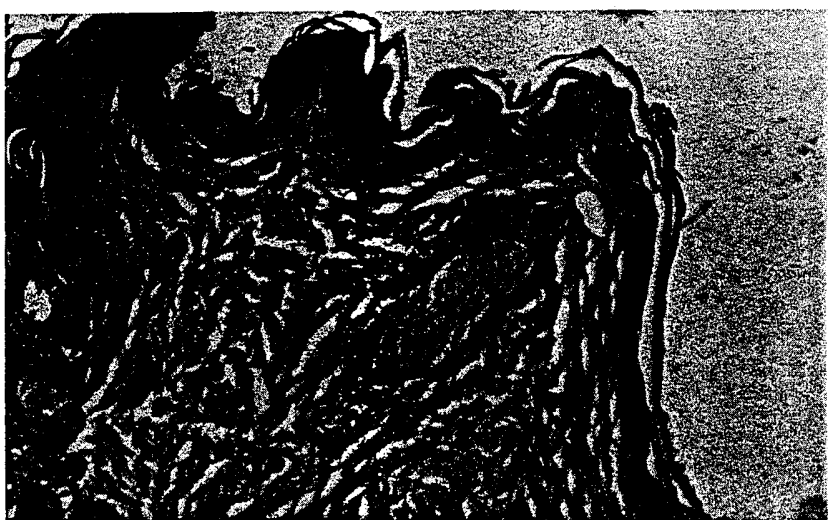
396043



第 14A 圖

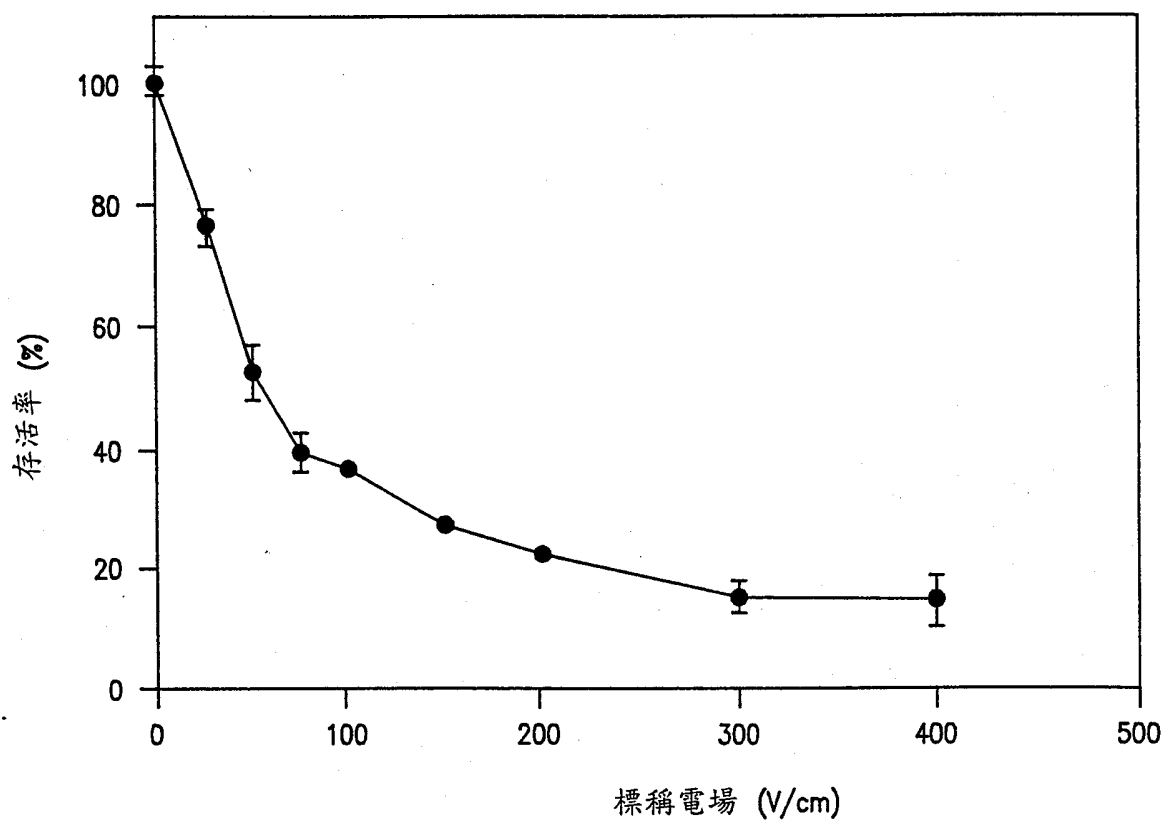


第 14B 圖

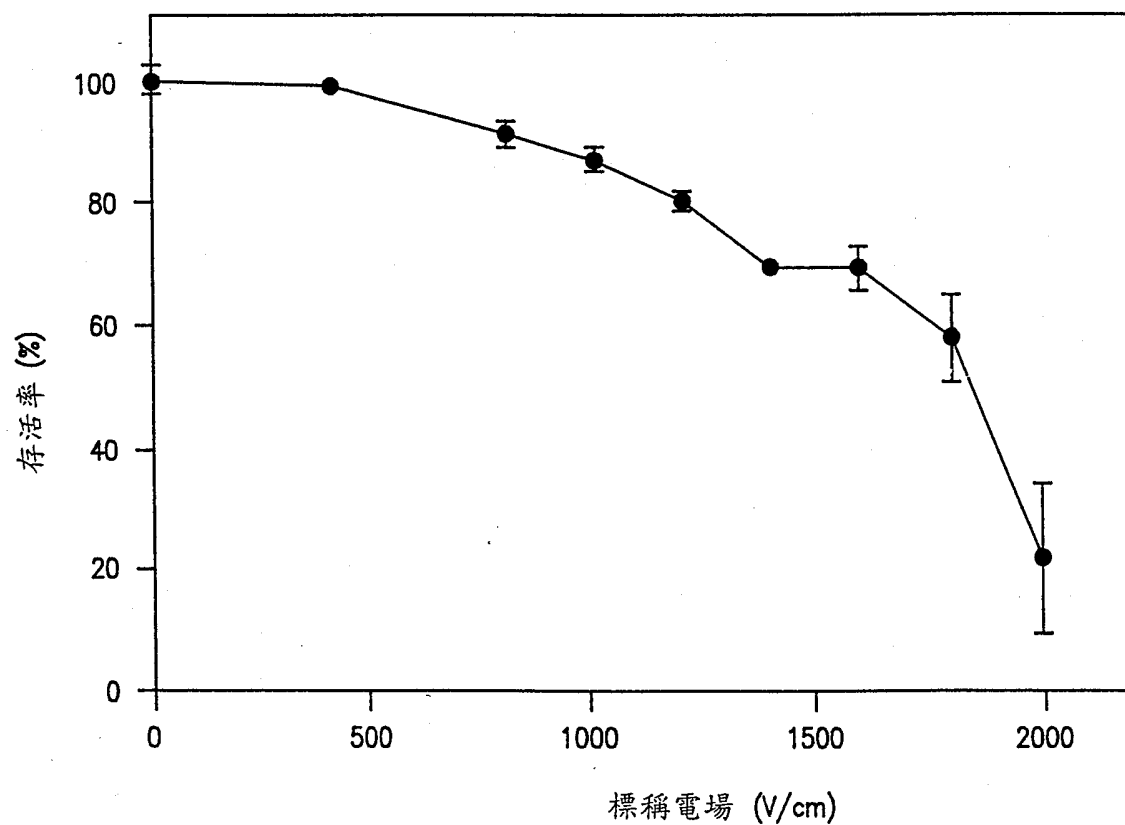


第 14C 圖

396043

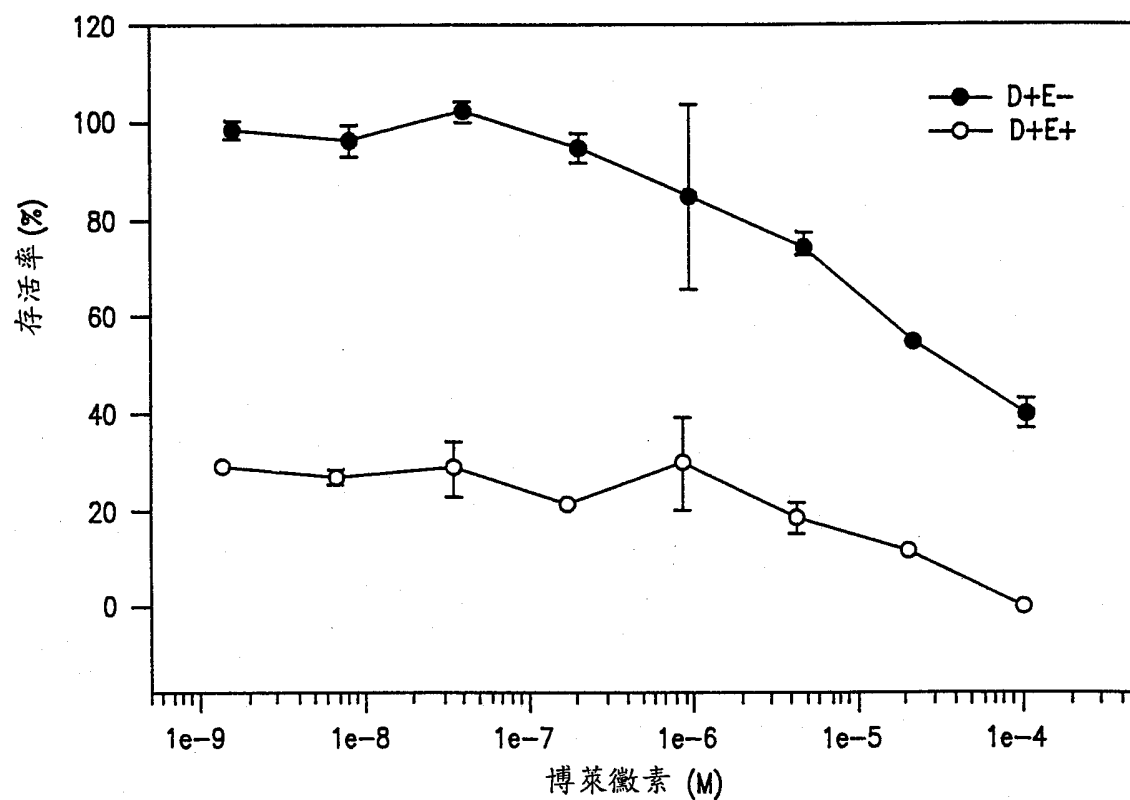


第 15A 圖

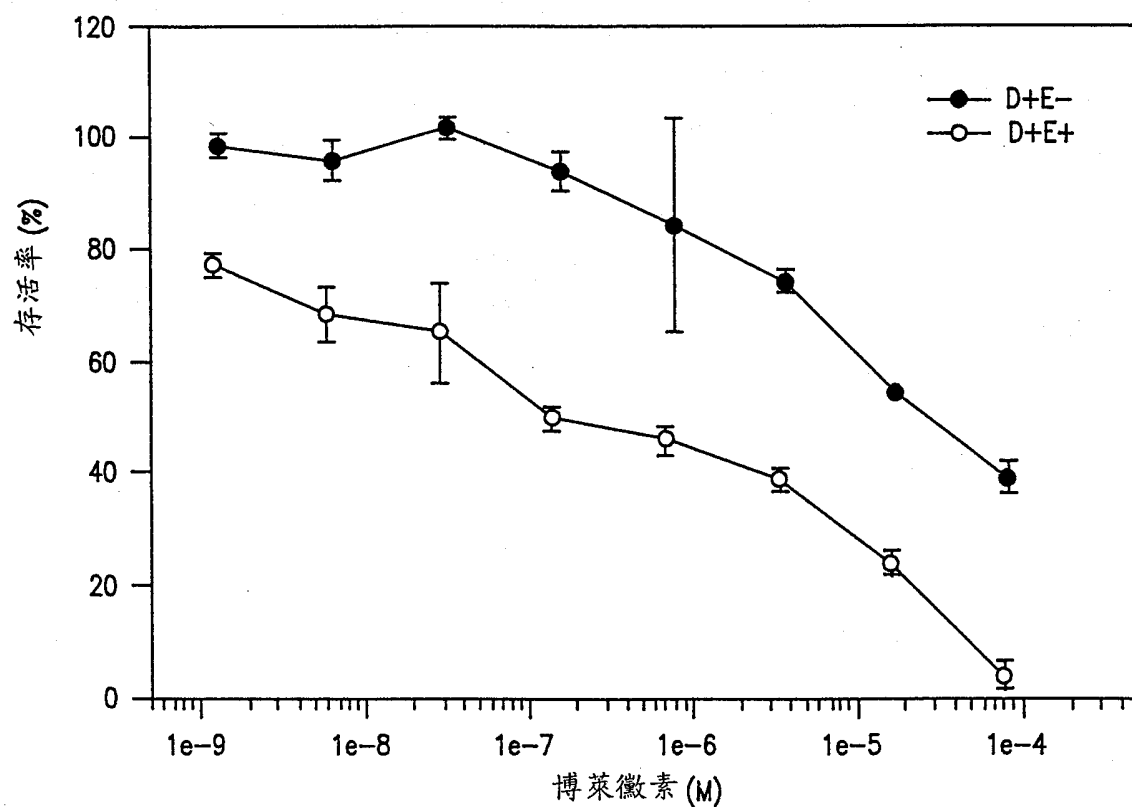


第 15B 圖

396043

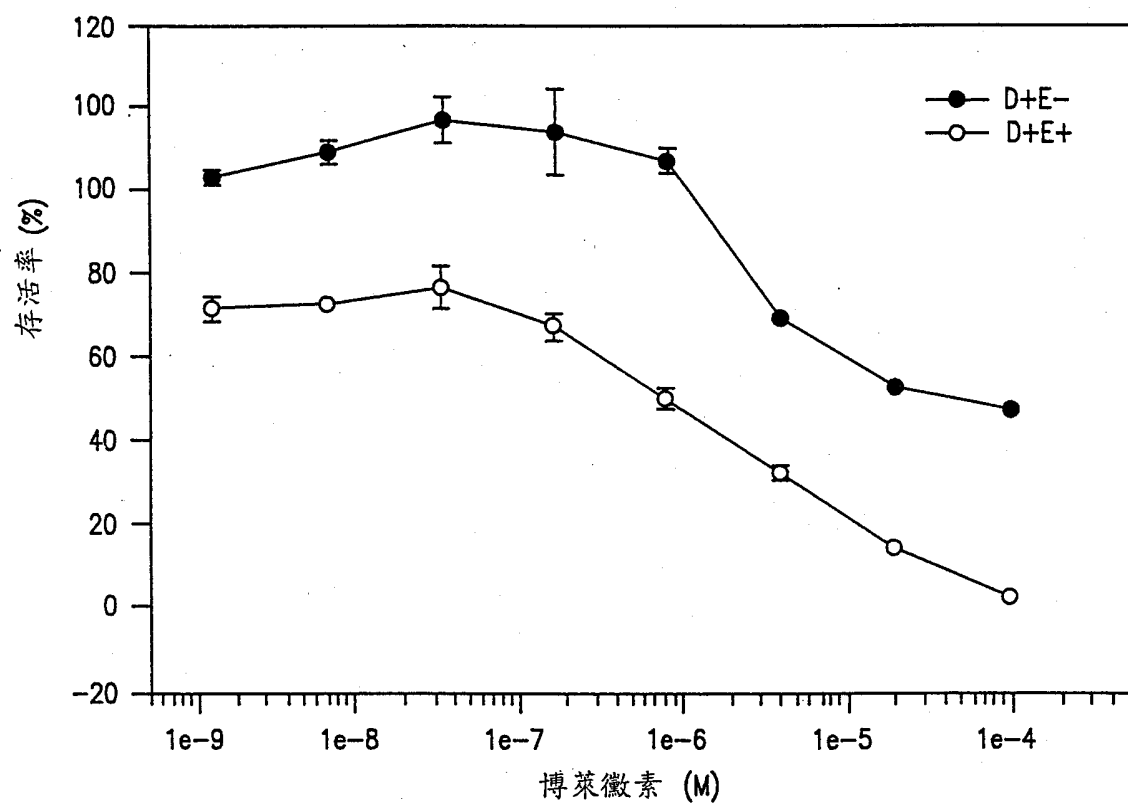


第 16A 圖



第 16B 圖

396043



第 17 圖