(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5653942号
(P5653942)
(45)発行日　平成27年1月14日(2015.1.14)　(24)登録日　平成26年11月28日(2014.11.28)

(51)Int.Cl.　F I
A61N 1/30 (2006.01)　A61N 1/30

請求項の数 18 (全 40 頁)

(21)出願番号　特願2011-552156 (P2011-552156)
(86)(22)出願日　平成22年2月25日(2010.2.25)
(65)公表番号　特表2012-519032 (P2012-519032A)
(43)公表日　平成24年8月23日(2012.8.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2010/025416
(87)国際公開番号　WO2010/099321
(87)国際公開日　平成22年9月2日(2010.9.2)
審査請求日　平成25年2月15日(2013.2.15)
(31)優先権主張番号　61/155,880
(32)優先日　平成21年2月26日(2009.2.26)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　500407776
ザ　ユニバーシティ　オブ　ノース　キャロライナ　アット　チャペル　ヒル
アメリカ合衆国　ノースキャロライナ　２７５９９－４１０５，　チャペル　ヒル，　キャンパス　ボックス　４１０５，　バイナム　ホール　３０８，　オフィス　オブ　テクノロジー　ディベロップメント
(73)特許権者　510229544
リクイディア　テクノロジーズ，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　ノース　カロライナ　２７７１３，　ダーラム，　デイビス　ドライブ　４１９，　スイート　１００

最終頁に続く

(54)【発明の名称】介入薬剤送達システム

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
体内組織の標的部位への局所薬剤送達のための送達システムであって、
体内組織の標的部位に近接して設置されるように適合されるソース電極であって、ここで、該ソース電極は、プローブのアレイを備え、該プローブが、異なる長さで終端し、独立して電力供給されることにより、該プローブが可変的に制御されることが可能であり、該ソース電極は、該プローブの周囲および間に配置される複数の絶縁部材をさらに備えることにより、カーゴ送達域を形成する、ソース電極と、
該ソース電極と電気的に連絡している対電極であって、該対電極は、該ソース電極と協働して該標的部位に近接する局所的電場を形成するように構成される、対電極と、
該局所的電場と相互作用することが可能な貯留部であって、該貯留部は、該ソース電極と該対電極との間に形成される該局所的電場に曝露されると、該標的部位に送達されることが可能なカーゴを運ぶように構成される、貯留部と、
を備える、送達システム。
【請求項２】
生体内の体内組織の前記標的部位に近接して、前記ソース電極および前記対電極のうちの少なくとも１つを挿入するように構成される電極配備デバイスをさらに備える、請求項１に記載の送達システム。
【請求項３】
前記電極配備デバイスと連絡している制御システムをさらに備え、該制御システムは、

前記ソース電極および前記対電極の配置について該電極配備デバイスを誘導するように構成される、請求項２に記載の送達システム。

【請求項４】

前記電極配備デバイスは、カテーテルデバイスの長手軸に沿って直列に配置される第１および第２の拡張型部材を備え、前記ソース電極は、前記標的部位を閉塞するために該第１および第２の拡張型部材が膨張すると、該標的部位が隔離され、前記カーゴの送達が該標的部位に制限されるように該第１と第２の拡張型部材との間に軸方向に配置される、請求項２に記載の送達システム。

【請求項５】

前記電極配備デバイスは、穿孔ポリマーシースを備え、前記カーゴは、該穿孔ポリマーシースによって画定される複数の穿孔を通ってカテーテルデバイスから退出することが可能である、請求項２に記載の送達システム。

【請求項６】

前記電極配備デバイスは、近位端と、遠位端とを備え、該遠位端は、前記標的部位に近接して設置するために、その周囲に前記ソース電極が配置されており、該ソース電極は、前記貯留部を形成する中空針部材をさらに備え、該近位端が、該近位端と遠位端とを流体的に接続するポートを有することにより、該貯留部は遠隔で前記カーゴによって充填されることが可能である、請求項２に記載の送達システム。

【請求項７】

前記カーゴは、小イオン性分子、核酸、タンパク質、有機ナノ粒子、治療剤、および造影剤のうちの少なくとも１つを備える、請求項１に記載の送達システム。

【請求項８】

前記プローブは、細いワイヤ、ホイル、メッシュ、ペレット、ディスク、ステント、クランプ、突起、クリップ、針、中空管、およびそれらの組み合わせのうちの１つを備える、請求項１に記載の送達システム。

【請求項９】

前記複数の絶縁部材の少なくとも１つの絶縁部材は、前記貯留部から放出される前記カーゴの輸送プロファイルに方向性を与えるように構成される、請求項１に記載の送達システム。

【請求項１０】

前記複数のプローブのうちの少なくとも１つのプローブが、撮像デバイスを備えることにより、該ソース電極が前記標的部位に近接したその設置について撮像されることが可能である、請求項１に記載の送達システム。

【請求項１１】

前記対電極は、少なくとも部分的にその周囲に配置されるイオン選択性膜を含むことにより、前記標的部位に送達されるべき前記カーゴとの非カーゴイオンの干渉を制限する、請求項１に記載の送達システム。

【請求項１２】

前記対電極と動作可能に係合される冷却デバイスをさらに備え、該冷却デバイスは、前記電場を形成するための使用中に該対電極に冷却を提供するように構成される、請求項１に記載の送達システム。

【請求項１３】

前記貯留部は、前記ソース電極を少なくとも部分的に封入するポリマーマトリクスから構成され、該ポリマーマトリクスは、自身の中に前記カーゴを組み込むことにより、前記電場が活性化すると、該カーゴが該ポリマーマトリクスから外へ前記対電極に向かって拡散する、請求項１に記載の送達システム。

【請求項１４】

前記ポリマーマトリクスが、さらに、該少なくとも１つの絶縁部材を封入し、該少なくとも１つの絶縁部材は、前記貯留部から放出される前記カーゴの輸送プロファイルに方向性を与えるように構成される、請求項１３に記載の送達システム。

【請求項１５】
前記貯留部は、前記ソース電極から遠隔に配置され、該貯留部と該ソース電極とは、中空導管部材を介して流体的に連絡していることにより、該ソース電極に近接する該貯留部からの前記カーゴの輸送を促進する、請求項１に記載の送達システム。
【請求項１６】
前記貯留部は、前記カーゴによって含浸されるパッチ部材を備え、該パッチ部材は、前記標的部位に近接した埋込みに対して適合される、請求項１に記載の送達システム。
【請求項１７】
前記ソース電極および前記対電極は各々、パッチ部材を備え、該ソース電極の該パッチ部材は、自身の中に前記カーゴが組み込まれる、請求項１に記載の送達システム。
【請求項１８】
電場を形成するために前記ソース電極と対電極とにわたる電圧電位を印加することにより、前記カーゴの少なくとも一部分を前記標的部位に送達する手段をさらに備える、請求項１～１７のいずれか一項に記載の送達システム。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（連邦支援研究開発）
本開示は、米国国立科学財団およびテクノロジーセンターによって与えられた契約番号ＣＨＥ９８７６６７４の下で、アメリカ政府支援によって部分的に実行された。アメリカ政府は、その開示において特定の権利を有し得る。
【０００２】
（発明の分野）
本発明の実施形態は、介入薬剤送達システムに関し、より具体的には、生体内の体内組織の標的部位への、例えば、治療剤等の種々のカーゴの送達を促進するためのシステム、およびそれと関連付けられる方法に関し、システムは、イオン導入アプローチの場合のように、組織を通してカーゴを駆動するように電場を実装する。
【背景技術】
【０００３】
薬剤および治療剤を身体に送達するために、多くの技法が存在する。従来の送達方法は、例えば、経口投与、局所投与、静脈内投与、ならびに筋肉内、皮内、および皮下注射を含む。身体の特定の領域への治療剤のより局所的な送達を可能にする局所投与を例外として、上記の薬剤送達方法は、概して、身体の全体を通した治療剤の全身性送達をもたらす。したがって、これらの送達方法は、特定の体内組織への薬剤および治療剤の限局性標的化に適切ではない。
【０００４】
結果として、血管内医療デバイス、天然開口部経腔的内視鏡手術（ＮＯＴＥＳ）に基づくデバイス、およびイオン導入等の他の方法が、特定の体内組織への治療剤の限局性標的化を提供するように開発されている。イオン導入は、組織にわたる、または組織を通した荷電分子の移動を強化するために電流を使用する、薬剤送達の形態である。イオン導入は通常、同様に荷電した活性剤およびその媒介物を含有するイオン導入チャンバに印加された、わずかな電荷を使用する反発起電力によって経皮的に、高濃度の荷電物質、通常は治療剤または生物活性剤を促進させる非侵襲的方法として定義される。場合によっては、２つ以上のチャンバが、活性成分と、媒介物と称される、その溶媒とを含有する、溶液で充填される。正電荷を持つチャンバ（陽極）が、正電荷を持つ化学物質を反発する一方で、負電荷を持つチャンバ（陰極）は、皮膚または他の組織の中へ負電荷を持つ化学物質を反発する。治療剤の受動吸収を伴う従来の経皮投与方法と異なり、イオン導入は、電場内の能動輸送に依存する。電場の存在下で、エレクトロマイグレーションおよび電気浸透が、大量輸送における優勢力である。一例として、イオン導入は、経皮的冠動脈形成術（ＰＴ

ＣＡ）で拡張血管を治療し、したがって、再狭窄を制限または予防するために使用されてきた。ＰＴＣＡでは、カテーテルが局所麻酔下で心臓血管系に挿入され、次いで、アテローム性動脈硬化を圧迫し、動脈の管腔を拡張するように、拡張型バルーン部分が膨張させられる。

【０００５】

イオン導入による薬剤または治療剤の送達は、治療剤の経口投与と関連する有意な不利点であり、初回通過薬物代謝を回避する。薬剤が経口で服用され、消化管から血流に吸収されると、薬剤を含有する血液は、治療される組織にそれが送達される血管系に進入する前に、最初に肝臓を通過する。しかしながら、経口摂取された薬剤の大部分は、身体に薬理効果を及ぼす機会がある前に、代謝的に不活性化される。さらに、他の場所で潜在的な副作用を回避しながら、局所的に高用量を可能にするために、全身性送達を一斉に回避することが望ましくてもよく、局所送達が限局性症状に望ましい。治療薬の限局性配置を可能にする、既存の医療デバイス技術は、関心の組織に治療薬を埋め込む／固定する機会を提供できない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

したがって、体内組織への種々の薬剤および治療剤の送達を選択的かつ局所的に標的化し、生体内の関心の組織にそのようなカーゴを固定するための改良型システムおよび方法を提供することが望ましいであろう。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

上記および他の必要性は、１つの場合において、送達システム、具体的には、内部身体領域の標的部位への局所薬剤送達のための送達システムを提供する、本発明の側面によって満たされる。送達システムは、体内組織の標的部位に近接して設置されるように適合される、ソース電極を備える。対電極は、ソース電極と電気的に連絡している。対電極は、ソース電極と協働して、標的部位に近接する局所的電場を形成するように構成される。電極配備デバイスが使用されてもよく、生体内の体内組織の標的部位に近接して、ソース電極および対電極のうちの少なくとも１つを挿入するように構成される。貯留部は、局所的電場と相互作用することが可能である。貯留部は、ソース電極と対電極との間に形成される局所的電場に曝露された時に標的部位に送達されることが可能なカーゴを運ぶように構成される。いくつかの側面では、薬剤貯留部は、遠隔でカーゴで充填されることが可能である。

【０００８】

本発明の他の側面は、カーゴを体内組織の標的部位に送達するための方法を提供する。そのような方法は、電極配備デバイスを使用して、生体内の体内組織の標的部位に近接してソース電極を配置するステップと、ソース電極と電気的に連絡している対電極を配置するステップとを含み、対電極は、ソース電極と協働して、標的部位に近接する局所的電場を形成するように構成される。方法はさらに、貯留部が局所的電場と相互作用することが可能であるように、貯留部を配置するステップを含む。貯留部は、ソース電極と対電極との間に形成される局所的電場に曝露されると、標的部位に送達されることが可能なカーゴを運ぶように構成される。いくつかの側面では、薬剤貯留部は、遠隔でカーゴで充填されることが可能である。方法はさらに、電場を形成するようにソースおよび対電極にわたって電圧電位を印加し、それにより、カーゴの少なくとも一部分を前記標的部位に送達するステップを含む。

【０００９】

さらに別の側面は、体内組織の標的部位を治療する方法を含む。そのような方法は、その貯蔵のために治療剤を患者の体腔に送達するステップを含む。方法はさらに、体内組織の標的部位に近接して第１の電極を設置するステップと、第２の電極が第１の電極と電気的に連絡するように、第２の電極を設置するステップとを含む。方法はさらに、体腔から

標的部位へ治療剤を駆動するように、前記第１および第２の電極にわたって電圧電位を印加するステップを含む。

【００１０】

そのようなものとして、本発明の実施形態は、所定の標的部位への種々のカーゴの高度に標的化された効率的な送達を可能にするように提供される。この点に関して、本発明の側面は、本明細書で別様に詳述されるような、有意な利点を提供する。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

（項目１）

体内組織の標的部位への局所薬剤送達のための送達システムであって、

体内組織の標的部位に近接して設置されるように適合されるソース電極と、

該ソース電極と電気的に連絡している対電極であって、該対電極は、該ソース電極と協働して該標的部位に近接する局所的電場を形成するように構成される、対電極と、

該局所的電場と相互作用することが可能な貯留部であって、該貯留部は、該ソース電極と該対電極との間に形成される該局所的電場に曝露されると、該標的部位に送達されることが可能なカーゴを運ぶように構成される、貯留部と、

を備える、送達システム。

（項目２）

生体内の体内組織の前記標的部位に近接して、前記ソース電極および前記対電極のうちの少なくとも１つを挿入するように構成される電極配備デバイスをさらに備える、項目１に記載の送達システム。

（項目３）

前記電極配備デバイスと連絡している制御システムをさらに備え、該制御システムは、前記ソース電極および前記対電極の配置について該電極配備デバイスを誘導するように構成される、項目２に記載の送達システム。

（項目４）

前記電極配備デバイスは、カテーテルデバイス、内視鏡デバイス、腹腔鏡デバイス、埋込み型デバイス、およびそれらの組み合わせのうちの１つを備える、項目２に記載の送達システム。

（項目５）

前記カテーテルデバイスは、該カテーテルデバイスの長手軸に沿って直列に配置される第１および第２の拡張型部材を備え、前記ソース電極が前記標的部位を閉塞するために該第１および第２の拡張型部材が膨張すると、該標的部位は、隔離され、前記カーゴの送達が該標的部位に制限されるように該第１と第２の拡張型部材との間に軸方向に配置される、項目４に記載の送達システム。

（項目６）

前記カテーテルデバイスは、穿孔ポリマーシースを備え、前記カーゴは、該穿孔ポリマーシースによって画定される複数の穿孔を通って該カテーテルデバイスから退出することが可能であり、前記ソース電極は、異なる長さで終端するプローブのアレイを備えること、および独立して電力供給されることにより、該プローブが可変的に制御されることが可能であり、該ソース電極は、該プローブの周囲および間に配置される複数の絶縁部材をさらに備えることにより、該穿孔ポリマーシースの該穿孔と実質的に整列しているカーゴ送達域を形成する、項目４に記載の送達システム。

（項目７）

前記内視鏡デバイスは、近位端と、遠位端とを備え、該遠位端は、前記標的部位に近接して設置するために、その周囲に前記ソース電極が配置されており、該ソース電極は、前記貯留部を形成する中空針部材を備え、該近位端が、該近位端と遠位端とを流体的に接続するポートを有することにより、該貯留部は遠隔で前記カーゴによって充填されることが可能である、項目４に記載の送達システム。

（項目８）

前記カーゴは、小イオン性分子、核酸、タンパク質、有機ナノ粒子、治療剤、および造

影剤のうちの少なくとも１つを備える、項目１に記載の送達システム。
（項目９）
前記ソース電極は、細いワイヤ、ホイル、メッシュ、ペレット、ディスク、ステント、クランプ、突起、クリップ、針、中空管、およびそれらの組み合わせのうちの１つを備えるプローブのアレイを含む、項目１に記載の送達システム。
（項目１０）
前記ソース電極および前記対電極は、金属材料、伝導性ポリマー材料、およびそれらの組み合わせのうちの１つを備える、項目１に記載の送達システム。
（項目１１）
少なくとも部分的に前記ソース電極の周囲に配置される少なくとも１つの絶縁部材であって、前記貯留部から放出される前記カーゴの輸送プロファイルに方向性を与えるように構成される、少なくとも１つの絶縁部材をさらに備える、項目１に記載の送達システム。
（項目１２）
前記ソース電極は、プローブのアレイを備え、該プローブのうちの少なくとも１つが、撮像デバイスを備えることにより、該ソース電極が前記標的部位に近接したその設置について撮像されることが可能である、項目１に記載の送達システム。
（項目１３）
前記対電極は、少なくとも部分的にその周囲に配置されるイオン選択性膜を含むことにより、前記標的部位に送達されるべき前記カーゴとの非カーゴの干渉を制限する、項目１に記載の送達システム。
（項目１４）
前記対電極と動作可能に係合される冷却デバイスをさらに備え、該冷却デバイスは、前記電場を形成するための使用中に該対電極に冷却を提供するように構成される、項目１に記載の送達システム。
（項目１５）
前記貯留部は、前記ソース電極を少なくとも部分的に封入するポリマーマトリクスから構成され、該ポリマーマトリクスは、自身の中に前記カーゴを組み込むことにより、前記電場が活性化すると、該カーゴが該ポリマーマトリクスから外へ前記対電極に向かって拡散する、項目１に記載の送達システム。
（項目１６）
前記ソース電極は、少なくとも部分的にその周囲に配置される少なくとも１つの絶縁部材を含むことにより、前記ポリマーマトリクスが少なくとも１つの絶縁部材をさらに封入し、該少なくとも１つの絶縁部材は、前記貯留部から放出される前記カーゴの前記輸送プロファイルに方向性を与えるように構成される、項目１５に記載の送達システム。
（項目１７）
前記ソース電極は、異なる長さで終端するプローブのアレイを備え、および該プローブは独立して電力供給されて可変的に制御されることが可能であり、該ソース電極は、該プローブの周囲および間に配置される複数の絶縁部材をさらに備えることにより、カーゴ送達域を形成する、項目１５に記載の送達システム。
（項目１８）
ポリマーマトリクスは、前記対電極を少なくとも部分的に封入し、該ポリマーマトリクスは、標的物質を受容して保持するように構成されて、該標的物質を前記標的部位から抽出する、項目１に記載の送達システム。
（項目１９）
前記対電極は、前記標的部位に接触するように構成されて、該標的部位に向かう前記カーゴの方向性輸送を促進する、項目１に記載の送達システム。
（項目２０）
前記貯留部は、前記ソース電極から遠隔に配置され、該貯留部と該ソース電極とは、中空導管部材を介して流体的に連絡していることにより、該ソース電極に近接する該貯留部からの前記カーゴの輸送を促進する、項目１に記載の送達システム。

（項目２１）
前記貯留部とソース電極とは、動作可能に係合されて、単一のアセンブリを形成する、項目１に記載の送達システム。
（項目２２）
前記貯留部は、前記カーゴによって含浸されるパッチ部材を備え、該パッチ部材は、前記標的部位に近接した埋込みに対して適合される、項目１に記載の送達システム。
（項目２３）
前記対電極は、身体部位の外部に適用されるように構成されるパッチ部材を備えることにより、前記ソース電極と該対電極とは、前記カーゴが送達されるべき前記標的部位または該標的部位付近の対向側に設置される、項目１に記載の送達システム。
（項目２４）
前記ソース電極および前記対電極は各々、パッチ部材を備え、該ソース電極の該パッチ部材は、自身の中に前記カーゴが組み込まれる、項目１に記載の送達システム。
（項目２５）
前記ソースおよび対電極パッチ部材は、身体器官の前記標的部位の表面上に配置される、項目２４に記載の送達システム。
（項目２６）
カーゴを体内組織の標的部位に送達する方法であって、該方法は、
生体内の体内組織の標的部位に近接してソース電極を配置することと、
該ソース電極と電気的に連絡している対電極を配置することであって、該対電極は、該ソース電極と協働して、該標的部位に近接する局所的電場を形成するように構成される、ことと、
貯留部を配置することであって、それにより該貯留部が該局所的電場と相互作用することが可能であり、該貯留部が、該ソース電極と該対電極との間に形成される該局所的電場に曝露されると、該標的部位に送達されることが可能なカーゴを運ぶように構成される、ことと、
電場を形成するために該ソース電極と対電極とにわたる電圧電位を印加することであって、それにより、該カーゴの少なくとも一部分を該標的部位に送達する、ことと
を含む、方法。
（項目２７）
前記ソース電極を配置することは、電極配備デバイスを使用して、生体内の体内組織の前記標的部位に近接して該ソース電極を配置することを含む、項目２６に記載の方法。
（項目２８）
自身と連絡している制御システムを用いて前記電極配備デバイスを誘導することをさらに含み、該制御システムは、該電極配備デバイスを誘導して前記ソース電極および前記対電極を設置するように構成される、項目２７に記載の方法。
（項目２９）
ソース電極を配置することは、電極配備デバイスを用いてソース電極を配置することを含み、該電極配備デバイスは、カテーテルデバイス、内視鏡デバイス、腹腔鏡デバイス、埋込み型デバイス、およびそれらの組み合わせのうちの１つをさらに備える、項目２７に記載の方法。
（項目３０）
ソース電極を配置することは、電極配備デバイスを用いて、ソース電極を配置することをさらに含み、該電極配備デバイスは、カテーテルデバイスを備え、該カテーテルデバイスは、自身の長手軸に沿って第１と第２の拡張型部材とが直列に配置されており、該ソース電極が、該第１と第２の拡張型部材との間に軸方向に配置されることにより、前記標的部位を閉塞するために該第１および第２の拡張型部材が膨張すると、該標的部位が隔離され、前記カーゴの送達が該標的部位に制限される、項目２９に記載の方法。
（項目３１）
ソース電極を配置することは、電極配備デバイスを用いてソース電極を配置することを

さらに含み、該電極配備デバイスは、穿孔ポリマーシースを有するカテーテルデバイスを備え、前記カーゴは、該穿孔ポリマーシースによって画定される複数の穿孔を通って該カテーテルデバイスから退出することが可能であり、該ソース電極は、異なる長さで終端するプローブのアレイを備え、および独立して電力供給されることにより該プローブが可変的に制御されることが可能であり、該ソース電極は、該プローブの周囲および間に配置される複数の絶縁部材をさらに備えることにより、該穿孔ポリマーシースの該穿孔と実質的に整列しているカーゴ送達域を形成する、項目２９に記載の方法。

（項目３２）

ソース電極を配置することは、電極配備デバイスを用いてソース電極を配置することをさらに含み、該電極配備デバイスは、近位端と、遠位端とを有する内視鏡デバイスを備え、該遠位端は、前記標的部位に近接して設置するための該ソース電極が自身の周囲に配置され、該ソース電極は、前記貯留部を形成する中空針部材を備えており、該近位端が、該近位端と遠位端とを流体的に接続するポートを有することにより、該貯留部は遠隔で前記カーゴによって充填されることが可能である、項目２９に記載の方法。

（項目３３）

貯留部を配置することは、カーゴを運ぶように構成される貯留部を配置することをさらに含み、該カーゴは、小イオン性分子、核酸、タンパク質、有機ナノ粒子、治療剤、および造影剤のうちの少なくとも１つを含む、項目２６に記載の方法。

（項目３４）

ソース電極を配置することは、プローブのアレイを有するソース電極を配置することをさらに含み、該プローブは、細いワイヤ、ホイル、メッシュ、ペレット、ディスク、ステント、クランプ、突起、クリップ、針、中空管、およびそれらの組み合わせのうちの１つを備える、項目２６に記載の方法。

（項目３５）

ソース電極および対電極を配置することは、金属材料、伝導性ポリマー材料、およびそれらの組み合わせのうちの１つから構成されるソース電極および対電極を配置することをさらに含む、項目２６に記載の方法。

（項目３６）

少なくとも部分的に前記ソース電極の周囲に少なくとも１つの絶縁部材を配置することをさらに含み、該少なくとも１つの絶縁部材は、前記貯留部から放出される前記カーゴの輸送プロファイルに方向性を与えるように構成される、項目２６に記載の方法。

（項目３７）

ソース電極を配置することは、プローブのアレイを有するソース電極を配置することをさらに含み、該プローブのうちの少なくとも１つが撮像デバイスを備えることにより、該ソース電極は、前記標的部位に近接した自身の設置について撮像されることが可能である、項目２６に記載の方法。

（項目３８）

対電極を配置することは、イオン選択性膜を有する対電極を配置することをさらに含み、該イオン選択性膜が、少なくとも部分的に該対電極の周囲に配置されることにより、前記標的部位に送達されるべき前記カーゴへの非カーゴの干渉を制限する、項目２６に記載の方法。

（項目３９）

冷却デバイスを前記対電極と動作可能に係合することをさらに含み、該冷却デバイスは、前記電場を形成するための使用中に該対電極に冷却を提供するように構成される、項目２６に記載の方法。

（項目４０）

貯留部を配置することは、ポリマーマトリクスから構成される貯留部を前記ソース電極の周囲に少なくとも部分的に封入することをさらに含み、該ポリマーマトリクスは、自身の中に前記カーゴを組み込むことにより、前記電場が活性化すると、該カーゴが該ポリマーマトリクスから外へ前記対電極に向かって拡散する、項目２６に記載の方法。

（項目４１）
ソース電極を配置することは、少なくとも１つの絶縁部材が自身の周囲に少なくとも部分的に配置されているソース電極を配置することをさらに含み、それにより、該ポリマーマトリクスが少なくとも１つの絶縁部材をさらに封入し、該少なくとも１つの絶縁部材は、前記貯留部から放出される前記カーゴの前記輸送プロファイルに方向性を与えるように構成される、項目４０に記載の方法。
（項目４２）
ソース電極を配置することは、プローブのアレイを有するソース電極を配置することをさらに含み、該プローブが、異なる長さで終端し、独立して電力供給されることにより、該プローブは可変的に制御されることが可能であり、該ソース電極は、該プローブの周囲および間に配置される複数の絶縁部材をさらに備えることにより、カーゴ送達域を形成する、項目４０に記載の方法。
（項目４３）
対電極を配置することは、ポリマーマトリクスを有する対電極を配置することをさらに含み、該ポリマーマトリクスは、少なくとも部分的に該対電極を封入し、該ポリマーマトリクスは、前記標的物質を受容して保持することにより、前記標的部位から該標的物質を抽出するように構成される、項目２６に記載の方法。
（項目４４）
対電極を配置することは、対電極が前記標的部位に接触して該標的部位に向かう前記カーゴの指向性輸送を促進するように該対電極を配置することをさらに含む、項目２６に記載の方法。
（項目４５）
貯留部を配置することは、前記ソース電極から遠隔に貯留部を配置することをさらに含み、該貯留部と該ソース電極とは、中空導管部材を介して流体的に連絡していることにより、該ソース電極に近接する該貯留部からの前記カーゴの輸送を促進する、項目２６に記載の方法。
（項目４６）
前記貯留部と前記ソース電極とを動作可能に係合して単一のアセンブリを形成することをさらに含む、項目２６に記載の方法。
（項目４７）
貯留部を配置するステップはさらに、前記カーゴで含浸されるパッチ部材を備える、貯留部を配置するステップを含み、前記パッチ部材は、前記標的部位に近接した埋込みのために構成される、項目２６に記載の方法。
（項目４８）
対電極を配置することは、パッチ部材を備える対電極を配置することをさらに含み、該パッチ電極が身体部位の外部に適用されることにより、前記ソース電極と該対電極とは、前記カーゴが送達されるべき前記標的部位または該標的部位付近の対向側に設置されるように構成される、項目２６に記載の方法。
（項目４９）
身体組織の標的部位を治療する方法であって、該方法は、
治療剤をその貯蔵のために患者の体腔に送達することと、
体内組織の標的部位に近接して第１の電極を設置することと、
第２の電極を設置することであって、該第２の電極が該第１の電極と電気的に連絡する、ことと、
該第１の電極と該第２の電極とにわたって電圧電位を印加することであって、それにより該体腔から該標的部位まで該治療剤を駆動する、ことと
を含む、方法。
（項目５０）
治療剤を体腔に送達することは、該体腔内にデバイスを埋め込むことをさらに含み、前記電圧電位が前記第１の電極と第２の電極との間に印加されると、該デバイスは、該治療

剤を運び、放出するように構成される、項目４９に記載の方法。
（項目５１）
治療剤を体腔に送達することは、治療剤を、腹腔、頭蓋腔、口腔、胸腔、腹骨盤腔、および骨盤腔のうちの１つに送達することをさらに含む、項目４９に記載の方法。
（項目５２）
第１の電極を設置することは、膵臓の膵管の中に第１の電極を設置することをさらに含む、項目５１に記載の方法。
（項目５３）
第２の電極を設置することは、膵臓の外面上に金網配設を有する第２の電極を設置することをさらに含む、項目５１に記載の方法。
【図面の簡単な説明】
【００１１】
本発明の実施形態の理解を支援するために、必ずしも一定の縮尺で描かれるとは限らない、添付の図面を参照する。図面は例示的にすぎず、本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。
【図１Ａ】図１Ａ－１Ｇは、本開示の一実施形態による、協働してカーゴを送達するための電場を形成するように構成される、ソース電極および対電極を有する、送達システムの種々の実施形態の概略図である。
【図１Ｂ】図１Ａ－１Ｇは、本開示の一実施形態による、協働してカーゴを送達するための電場を形成するように構成される、ソース電極および対電極を有する、送達システムの種々の実施形態の概略図である。
【図１Ｃ】図１Ａ－１Ｇは、本開示の一実施形態による、協働してカーゴを送達するための電場を形成するように構成される、ソース電極および対電極を有する、送達システムの種々の実施形態の概略図である。
【図１Ｄ】図１Ａ－１Ｇは、本開示の一実施形態による、協働してカーゴを送達するための電場を形成するように構成される、ソース電極および対電極を有する、送達システムの種々の実施形態の概略図である。
【図１Ｅ】図１Ａ－１Ｇは、本開示の一実施形態による、協働してカーゴを送達するための電場を形成するように構成される、ソース電極および対電極を有する、送達システムの種々の実施形態の概略図である。
【図１Ｆ】図１Ａ－１Ｇは、本開示の一実施形態による、協働してカーゴを送達するための電場を形成するように構成される、ソース電極および対電極を有する、送達システムの種々の実施形態の概略図である。
【図１Ｇ】図１Ａ－１Ｇは、本開示の一実施形態による、協働してカーゴを送達するための電場を形成するように構成される、ソース電極および対電極を有する、送達システムの種々の実施形態の概略図である。
【図２】図２は、本開示の代替実施形態による、プローブのアレイを伴うソース電極を有する、送達システムの部分図である。
【図３】図３は、本開示のさらに別の実施形態による、プローブのアレイを伴うソース電極を有する、送達システムの部分図である。
【図４】図４は、それと係合された複数の絶縁部材を有するソース電極を図示する、本開示の一実施形態による送達システムの部分図である。
【図５】図５は、本開示の一実施形態による、組織管腔内に配置される送達システムであって、複数の独立して制御されたソース電極と、組織管腔の標的部位の特異的標的化のための制御された送達域を提供するように構成される、複数の絶縁部材とを有する、送達システムの部分図である。
【図６】図６は、本開示の一実施形態による、ソース電極を設置するためのカテーテルデバイスを採用する、送達システムの部分図であり、送達システムは、複数の独立して制御されたソース電極と、標的部位の特異的標的化のための制御された送達域を提供するように構成される、複数の絶縁部材とを有する。

【図７】図７は、本開示の一実施形態による、その中に含有されたカーゴを有するポリマーマトリクス貯留部によって封入される、ソース電極を有する送達システムの部分図である。
【図８】図８Ａおよび８Ｂは、それと係合された少なくとも１つの絶縁部材を伴うソース電極を有する、送達システムの部分図であり、ソース電極および少なくとも１つの絶縁部材は、その中に含有されたカーゴを有するポリマーマトリクス貯留部によって封入されている。
【図９】図９は、本開示の一実施形態による、複数の独立して制御されたソース電極と、制御された送達域を提供するように配設される複数の絶縁部材とを有する、送達システムの部分図であり、ソース電極および絶縁部材は、ポリマーマトリクスに封入されている。
【図１０】図１０は、本開示の一実施形態による、標的部位を閉塞するように構成される１対の拡張型部材の間に直列に配置される、ソース電極を有する送達システムの部分図であり、拡張型部材は、弛緩状態である。
【図１１】図１１は、カーゴの送達がそこに限定されるように、標的部位を閉塞するよう拡張状態である拡張型部材を図示する、図１０の送達システムの部分図である。
【図１２】図１２は、本開示の一実施形態による、カーゴを体内組織の標的部位に送達するように構成される中空管針を備える、ソース電極を有する送達システムの部分図である。
【図１３】図１３Ａおよび１３Ｂは、標的部位へのカーゴの送達を所定の生体内の場所に標的化するよう、ソース電極に対して種々の配向で設置される対電極を有する、送達システムの部分図である。
【図１４】図１４は、本開示の一実施形態による、そこに冷却を提供するように、対電極の周囲に延在する冷却デバイスを有する、送達システムの部分図であり、冷却デバイスは、対電極の周囲に配置された膜を有する。
【図１５】図１５は、本開示の一実施形態による、そこに冷却を提供するように、対電極の周囲に延在する冷却デバイスを有する、送達システムの部分図であり、対電極は、絶縁部材と冷却デバイスの膜部分との間に配置される。
【図１６】図１６は、そこに冷却を提供するように、対電極の周囲に延在する冷却デバイスを有する、送達システムの部分図であり、冷却デバイスは、冷却物質がそこから退出することを可能にするための、その遠位端に配置された開口を有する。
【図１７】図１７Ａおよび１７Ｂは、本開示の一側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図１８】図１８Ａおよび１８Ｂは、本開示の別の側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図１９】図１９Ａ－１９Ｃは、本開示のさらに別の側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図２０】図２０Ａおよび２０Ｂは、本開示のなおもさらに別の側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図２１】図２１は、本開示の別の側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図２２】図２２は、本開示のなおもさらに別の側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図２３】図２３Ａおよび２３Ｂは、本開示の一側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図２４】図２４Ａおよび２４Ｂは、本開示のさらに別の側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図２５】図２５は、本開示の一側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図２６】図２６Ａおよび２６Ｂは、本開示のさらに別の側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。

【図２７】図２７は、本開示の一側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図２８】図２８Ａおよび２８Ｂは、本開示の一側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図２９】図２９は、本開示の別の側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図３０－１】図３０Ａ－３０Ｃは、本開示の別の側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図３０－２】図３０Ａ－３０Ｃは、本開示の別の側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図３１】図３１Ａおよび３１Ｂは、本開示の一側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図３２】図３２Ａは、本開示の一側面による、送達システムの実験実装を図示する。図３２Ｂは、本開示の一側面による、図３２Ａの実験実装の評価の結果を示す。
【図３３】図３３Ａ－３３Ｄは、本開示の別の側面による、送達システムの種々の斜視図を描写する。
【図３４】図３４は、本開示の一側面による実験実装の評価の実験結果を示す。
【図３５】図３５は、本開示の一側面による実験実装の評価の実験結果を図示する。
【図３６】図３６は、本開示の付加的な側面による、送達システムの実験実装を図示する画像である。
【図３７】図３７は、本開示の一側面による、送達システムの実験実装の例示的寸法を描写する。
【発明を実施するための形態】
【００１２】
添付図面を参照して、本発明の実施形態を以降でさらに十分に説明する。本発明は、多くの異なる形態で具体化されてもよく、本明細書で記載される実施形態に限定されるものとして解釈されるべきではない。むしろ、これらの実施形態は、本開示が適用法的必要条件を満たすように提供される。類似番号は、全体を通して類似要素を指す。
【００１３】
本発明の実施形態は、安全かつ効果的に、細胞内の場所を含む特定の場所に治療または治療剤（そうでなければ本明細書では「カーゴ」と呼ばれる）を送達するためのシステムおよび方法を対象とする。そのようなシステムは、正常な組織または細胞を危険にさらすことなく、有効量で薬剤を罹患部位に送達し、したがって、望ましくない副作用の発生を低減または防止してもよい。さらに、そのようなシステムは、生体の壁組織または細胞の中への治療剤の局所送達を電気的に強化してもよい。これらのシステムは、ある組織および細胞の場所を標的化し、非標的組織および細胞への影響を最小化しながら、これらの場所に治療剤を直接送達するように設計されている。具体的には、本発明の実施形態は、イオン導入および他のアプローチを使用して、貯留部の外から身体組織および細胞の中への薬剤および他の治療剤の移動速度を増加させることができる、電気的駆動力を提供するシステムに関する。
【００１４】
より具体的には、本発明の実施形態は、関心の部位で生成される局所的電場の影響下で荷電種および非荷電種の輸送に依存する。荷電種および非荷電種の全体的な輸送は、受動拡散、電気浸透、およびエレクトロマイグレーションを含む、３つの特徴的な駆動力に基づく。受動拡散は、高濃度の領域から低濃度の領域への化学種の移動を伴う。電気浸透は、外来荷電種の移動を同伴する、溶剤を介した溶質種の移動である。電気浸透は、水動態と呼ばれる溶剤の流れを包含する。エレクトロマイグレーションは、印加された電場を通した、異極性の電極への荷電種の移動である。中性の電荷を持つ種の移動が、受動拡散および電気浸透のみによって駆動される一方で、全ての輸送モダリティ、受動拡散、電気浸透、およびエレクトロマイグレーションは、荷電種の流束の一因となる。

【００１５】
この点に関して、本発明の実施形態は、制御された電場を使用する、人体内の内部の場所への治療剤の局所的送達のための介入薬剤送達システムおよび方法を提供してもよい。システムは、関心の部位へ特異的に薬剤を送達するように構築されてもよく、非標的組織への影響を制限しながら薬剤の浸透を向上させる。本発明の実施形態は、血管内、腹腔内、低侵襲手術、および天然開口部経腔的内視鏡手術（ＮＯＴＥＳ）モダリティを介して、薬剤を送達するように形造られてもよい。電場の作用は、プログラム可能な電力供給または関数発生器を通して制御されてもよい。種々の電極設計および配置構成を使用することによって、関心の組織へのカーゴの極めて局所的で集中した送達が達成されてもよい。送達システムの全体的な制御された放出特性は、化学種およびナノ粒子の電荷、サイズ、伝導性、濃度、およびpK_a、周辺環境のｐＨ、関心の部位の抵抗、印加される電流および電圧、電極設計、および関心の部位における外来イオンの量に依存してもよい。

【００１６】
発明の実施形態は、腫瘍学、肺、胃腸（ＧＩ）、および神経学用途等の多様な分野に対する治療剤の送達で実装されてもよい。本発明の実施形態は、例えば、膵臓癌、肺癌、食道癌、膀胱癌、結腸直腸癌、肝臓癌、肝転移、胆管癌、腎臓癌、子宮頸癌、前立腺癌、卵巣癌、甲状腺癌、子宮癌、および白血病を含んでもよい、種々の癌の治療に対する介入腫瘍学の分野で用途を見出す。具体的には、骨髄組織にアクセスすることが有利であってもよい。他の用途は、肺疾患、神経障害、ならびに心臓血管用途を対象としてもよい。

【００１７】
場合によっては、本発明の実施形態は、イオン導入を使用するアプローチを採用してもよい。本明細書で使用されるような「イオン導入」という用語は、印加された低レベル電位によって駆動される媒体を通したイオン性分子の移動を意味する。この組織の中への分子の電気媒介移動は、濃度勾配依存性拡散過程に併発する。それを通して分子が移動する媒体または組織も電荷を運ぶ場合、何らかの電気浸透流が発生する。しかしながら、概して、正電極に向かった正味負電荷を伴う分子およびその逆の移動速度は、移動する分子上の正味電荷および印加された電位によって決定される。駆動力はまた、静電反発力と見なされてもよい。イオン導入は通常、約２～５ｍＡの範囲の比較的低い定ＤＣ電流を必要とする。イオン導入に対する印加された電位は、組織上の電極構成および位置、ならびに送達される分子の性質および電荷特性等のいくつかの要因に依存する。

【００１８】
本発明は、カーゴおよび／または標的化能力を伴って、または伴わずに、薬剤分子、タンパク質、ペプチド、抗体、抗体骨格または抗体の断面、ヌクレオチド、造影剤および染料（放射性標識、フルオロフォア、およびキレート磁気種を含む）、リポソーム、ミセル、ナノ粒子、多分子凝集体（例えば、アルブミン／パクリタキセルまたはＡｂｒａｘａｎｅ^{TM}等）、およびそれらの組み合わせ等の治療剤を含むが、それらに限定されないカーゴの送達に関する。小分子は、アルキル化剤、代謝拮抗物質、植物性アルカロイドおよびテルペノイド、ビンカアルカロイド、ポドフィロトキシン、タキサン、トポイソメラーゼ阻害剤、および抗腫瘍抗生物質等の化学療法剤、ならびに鎮痛剤および局所麻酔薬を含んでもよい。本発明の実施形態はまた、場合によっては、生理学的条件下でカーゴを放出するように後に帯電または誘起されてもよい、送達前に中性電荷を有する、プロドラッグ、小分子、およびナノ粒子の送達も対象とする。

【００１９】
さらに、カーゴは、小イオン性分子、核酸、タンパク質、治療剤、診断用薬、および造影剤、ならびに広範囲の治療剤、診断用薬、および造影剤を封入してもよい有機ナノ粒子を含んでもよい。カーゴは、サイズ、形状、電荷、および表面機能性に基づいて優先的に通行し、および／または、治療薬を制御可能に放出するように構成されてもよい。そのようなカーゴは、小分子医薬品、治療および診断用タンパク質、抗体、ＤＮＡおよびＲＮＡ配列、造影剤、および他の医薬品有効成分を含んでもよいが、それらに限定されない。さらに、そのようなカーゴは、鎮痛剤、抗炎症剤（ＮＳＡＩＤを含む）、抗癌剤、代謝拮抗

剤、駆虫剤、不整脈治療剤、抗生物質、抗凝血剤、抗うつ剤、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、抗ヒスタミン剤、降圧薬、ムスカリン性受容体拮抗薬、抗抗酸菌薬、抗腫瘍薬、免疫抑制剤、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、抗不安鎮静剤（睡眠薬および神経弛緩薬）、収斂剤、ベータアドレナリン受容体遮断薬、血液製剤および代用血液、強心薬、造影剤、コルチコステロイド、鎮咳薬（去痰薬および粘液溶解薬）、診断用薬、診断用造影剤、利尿剤、ドーパミン作動薬（抗パーキンソン病薬）、止血剤、免疫薬、治療用タンパク質、酵素、脂質調整剤、筋弛緩剤、副交感神経興奮薬、副甲状腺カルシトニンおよびビスホスホネート、プロスタグランジン、放射性医薬品、性ホルモン（ステロイドを含む）、抗アレルギー剤、興奮剤および食欲抑制剤、交感神経様作用薬、甲状腺薬、血管拡張剤、キサンチン、および抗ウイルス薬を無制限に含んでもよい、活性剤を含んでもよい。加えて、カーゴは、ポリヌクレオチドを含んでもよい。ポリヌクレオチドは、コードされたタンパク質の発現を中断または阻害するように、アンチセンス薬、あるいはＲＮＡｉまたはｓｉＲＮＡ分子等の干渉ＲＮＡ分子として提供されてもよい。

【００２０】

他のカーゴは、ＭＲ造影剤、造影剤、ガドリニウムキレート、ガドリニウムベースの造影剤、例えば、１，２，４－ベンゾトリアジン－３－アミン１，４－二酸化物（ＳＲ　４８８９）および１，２，４－ベンゾトリアジン－７－アミン１，４－二酸化物（ＷＩＮ　５９０７５）等の放射線増感剤、シスプラチンおよびカルボプラチン等の白金配位錯体、ミトキサントロン等のアントラセンジオン、ヒドロキシウレア等の置換尿素、ならびにミトタンおよびアミノグルテチミド等の副腎皮質抑制剤を無制限に含んでもよい。

【００２１】

他の実施形態では、カーゴは、例えば、そのそれぞれが参照することにより本明細書に組み込まれる、ＤｅＳｉｍｏｎｅらのＷＯ２００５／１０１４６６、ＤｅＳｉｍｏｎｅらのＷＯ２００７／０２４３２３、ＤｅＳｉｍｏｎｅらのＷＯ２００７／０３０６９８、およびＤｅＳｉｍｏｎｅらのＷＯ２００７／０９４８２９で開示されているような、非湿潤テンプレート粒子複製（ＰＲＩＮＴ）ナノ粒子（デバイスと呼ばれることもある）を備えてもよい。ＰＲＩＮＴは、小分子、生物剤、核酸、タンパク質、造影剤を含む、多種多様なカーゴを封入することができる、単分散形状特異的粒子を産生する技術である。１ミクロンよりも小さい、カチオン帯電したＰＲＩＮＴナノ粒子は、比較的短い時間にわたって細胞によって容易に取り込まれるが、組織の全体を通した粒子の浸透は、より長い過程である。組織の全体を通したＰＲＩＮＴナノ粒子の送達が効果的となるために、浸透は合理的な動作時間枠内で発生する必要がある。そのようなものとして、送達システムは、反発起電力を使用して、荷電ＰＲＩＮＴナノ粒子が身体組織の中へ駆動される、イオン導入を採用することによって、そのような貫通を達成するために使用されてもよい。ＰＲＩＮＴ粒子は、治療薬を含有してもしなくてもよい。場合によっては、粒子は、ＰＬＧＡから成ってもよい。加えて、ＰＲＩＮＴナノ粒子は、ある使命を達成し、外部からカーゴを「オン」にするか、または「オフ」に切り替えるための遠隔制御を可能にするデザインインハンドルを達成するように、設計されてもよい。そのようなものとして、カーゴは、超音波、低線量放射線、磁気、光、および他の好適な機構を使用して操作されてもよい。　粒子は、例えば、熱アブレーション療法用の金ナノシェル等の金で被覆されてもよい。

【００２２】

図１－１５は、本発明による送達システム１００の種々の実施形態および側面を図示する。一般に、送達システムは、もしあれば、他の身体組織への最小の望ましくない効果を伴って、通路の局部的領域を治療するために、通路または他の体内組織の局部的領域に、またはそれを通して、カーゴを送達するために提供される。　そのようなシステムは、システムが生体内で使用されてもよいように、腔内的に、天然開口部を通して、または低侵襲手術によって、埋め込まれてもよい。送達システム１００は、概して、ソース電極、対電極、カーゴ（例えば、治療剤）を運ぶための貯留部と、電極配備デバイスとを含んでもよい。

【００２３】

前述のように、送達装置１００は、局部的治療のためにイオン導入でカーゴを標的部位に送達してもよい。一般に、イオン導入技術は、イオン溶液中のイオン性固定剤または薬剤を駆動する（あるいは非イオン性固定剤または薬剤を駆動する）ために、標的部位（例えば、半透過性障壁）にわたって電位または電流を使用する。イオン導入は、標的部位にわたって固定剤または薬剤の輸送を促進するとともに、組織浸透を強化する。　イオン導入の用途では、２つの電極、ソース電極および対電極（場合によっては、電極は、標的部位の対向側に設置されてもよいが、そのような構成または配設は必要とされない）が、必要電位または電流を発生させるために利用される。電極の設置は、電極配備デバイス１５０を使用して達成されてもよい。電極配備デバイス１５０は、治療剤が、血管内、腹腔内、および天然開口部経腔的内視鏡手術（ＮＯＴＥＳ）モダリティを通して送達されてもよいように、ソース電極、対電極、および貯留部を設置することが可能であってもよい。本発明のいくつかの実施形態は、逆イオン導入の技法を使用してもよく、小分子または他の物質が周辺媒体から抽出されてもよい。このようにして、毒性物質または過剰なカーゴ材料が、生体内の場所から除去されてもよい。

【００２４】

場合によっては、電極配備デバイス１５０は、血管内経路を使用して生体内で配備される、カテーテルデバイスを備えてもよい。他の実施形態では、電極配備デバイス１５０は、身体の天然開口部を介した配備のための内視鏡デバイスを備えてもよい。他の場合においては、電極配備デバイス１５０は、低侵襲外科的介入用の腹腔鏡デバイスを備えてもよい。他の実施形態では、電極配備デバイス１５０は、例えば、腹腔等の生体内の好適な場所に外科的に埋め込まれてもよい。さらに他の場合においては、電極配備デバイス１５０は、上記で記載される実施形態のうちの２つ以上の組み合わせを実装してもよい。いくつかの実施形態によれば、電極配備デバイス１５０は、撮像システムの使用を通して、関心の標的部位におけるソース電極、対電極、および／または貯留部の場所を特定してもよい。

【００２５】

図１－１１は、送達システム１００によって実装されるソース電極２００の種々の実施形態を図示する。標的部位組織を通して荷電カーゴを駆動するための反発力は、関心の標的部位に、またはそれに近接してソース電極２００を配置することによって生成される。送達システム１００は、１つ以上のソース電極２００を含んでもよい。ソース電極２００の配置および幾何学的外形を最適化することによって、標的部位へのカーゴの送達の浸透深度、方向、および全体的面積に対して、かなりの制御が達成されてもよい。ソース電極２００は、例えば、細いワイヤ、ホイル、メッシュ、ペレット、ディスク、ステント、クランプ、突起、クリップ、針、中空管、およびそれらの組み合わせから構成される、単一のプローブまたはプローブのアレイとして構成されてもよい。例えば、図１に示されるように、ソース電極２００は、対電極５００に対して反対側に設置されるメッシュ配設２２５（図１Ｂ、１Ｃ、および１８Ｂも参照）を含んでもよい。そのような実施形態によれば、場合によっては、対電極５００は、例えば、膵臓／関心の器官の外面上に設置されてもよい。メッシュ配設２２５を有するソース電極２００はまた、図１Ｂに示されるように、例えば、主要等の特定の標的組織を覆うように外面上に配置されてもよい。

【００２６】

別の実施形態では、ソース電極２００のメッシュ配設２２５は、標的組織の一部または一部分を包み込むように構成されてもよい（例えば、図１Ｃに示されるような、膵尾部を包み込む円錐メッシュ）。他の場合においては、ソース電極２００は、図１Ｄに示されるようなホイルまたはパッチ電極２３５として構成または配設されてもよく、薬剤貯留部３００は、ソース電極２００に結合される。パッチソース電極２３５は、図２に示されるような、例えば、内視鏡または腹腔鏡デバイス等の電極配備デバイス１５０の端に設置されるクランプまたは突起として構成されてもよく、中間突起２０８は、パッチソース電極２３５を含んでもよい。この点に関して、構成は、電極配備デバイス１５０によって内部で配備されるように修正されてもよく、メッシュ配設２２５が、膵管２０内に設置される、

図１Ｅに示されるようなステントデバイス２４５（ソース電極２００としての役割を果たす）によって置換されてもよい一方で、対電極５００は、同じ管の代替分岐内、または代替として、例えば、図１Ｆに示されるように、胆管２５内に設置されてもよい。場合によっては、ソース電極は、標的部位に送達されるカーゴを担持するための、そこに連結されるか、または別様に取り付けられる、貯留部３００を含んでもよい。このようにして、貯留部３００および／または関心の組織は、少なくとも部分的にソース電極２００と対電極５００との間に配置されてもよい。ソース電極２００は、銀、塩化銀、白金、アルミニウム等の導電性金属、またはポリピロール、ポリアニリン、あるいはポリアセチレン等の導電性ポリマーを含むが、それらに制限されない、種々の材料から製造されてもよい。場合によっては、ソース電極２００および対電極５００の両方は、図１Ｇに示されるように、器官、組織、または他の標的部位上で並んで、または別様に近接して設置されてもよい、パッチソース電極２３５であってもよい。つまり、貯留部３００のカーゴは、電圧電位がソース電極２００と対電極５００との間に印加されると、標的部位に浸透して、例えば、腫瘍に到達する。当然ながら、パッチソース電極２３５は、器官、組織、または標的部位の対向側上にあってもよく、またはそうでなければ、カーゴを標的部位に送達するように適切に構成されてもよい。

【００２７】

いくつかの実施形態によれば、ソース電極２００は、図２および３に図示されるように、撮像および薬剤送達機能性を組み合わせる、多機能プローブのアレイを含んでもよい。この点に関して、プローブ本体での常磁性または放射線不透過性材料の使用は、撮像目的で使用されてもよい。他の場合においては、カテーテルデバイスは、造影剤の同時送達が可能であってもよい。他の実施形態によれば、光源およびカメラの組み込みが、内視鏡デバイス用のプローブに組み込まれてもよい。そのような撮像および送達プローブの種々の組み合わせが、送達システム１００によって実装されてもよい。例えば、図２に図示されるように、中間突起２０８が、電極要素２０４を含んでもよい一方で、外側突起２１０、２１２は、ソース電極２００の設置を支援することが可能な撮像デバイスおよび／または造影剤を含む。図３を参照すると、電極要素２０４は、患者の体内の標的部位の場所に依存するように構成されてもよい、撮像デバイス２１０または造影剤、他のソース電極２００、または他のプローブ部材によって放射状に包囲されてもよい。

【００２８】

場合によっては、ソース電極２００は、それと取り付けられ、接続され、または別様に係合された、１つ以上の絶縁層または部材２５０を有してもよい。絶縁部材２５０は、組織管腔５０内に配置されるソース電極２００を図示する、図４に示されるように、標的部位に対してカーゴ６０の輸送プロファイルに方向性を与えるように提供される。つまり、カーゴの流束が、ソース電極２００の絶縁領域に対応して減衰させられる。この点に関して、部分的絶縁ソース電極２００は、特定の生体内の場所への標的化送達に対する制御用であってもよい。つまり、ソース電極表面の一部分を絶縁することによって、組織または器官系への送達に対する制御が、明確に達成されてもよい。この点に関して、ソース電極２００の非遮蔽セクションに曝露された標的部位のセクションからの輸送の程度は、ソース電極２００の遮蔽または絶縁領域からの輸送の程度よりも大きくてもよい。

【００２９】

本発明のいくつかの側面によれば、複数のソース電極２００が提供されてもよく、各ソース電極２００は、他のソース電極２００に対して独立して制御される。このようにして、送達システム１００は、組織管腔５０内に配置されたソース電極２００を図示する、図５に示されるように、カーゴ６０の送達のための種々の部位を標的化するように操作されてもよい。つまり、電流、電圧、および時間等のイオン導入送達のためのパラメータに対する独立制御を可能にすることによって、同じ組織管腔内の明確に異なる部位で可変送達域が作成されてもよい。加えて、ソース電極２００は、種々の長さで終端して、標的部位へのカーゴの送達に対する制御をさらに提供してもよい。さらに、場合によっては、複数のソース電極２００はまた、標的部位へのカーゴ６０の送達のための送達領域２６０を具

体的に指定するように、その間およびその周囲に配置された絶縁部材２５０を有してもよい。代替実施形態によれば、ソース電極は、例えば、図６に図示されるようなカテーテルデバイス３５０等の、電極配備デバイス１５０内に配置されてもよい。カテーテルデバイス３５０は、穿孔ポリマーシース３５２から成ってもよい。つまり、カテーテルデバイス３５０は、それにより、カーゴ６０がカテーテルデバイス３５０から退出してもよいように画定される、複数の穿孔３５４を有してもよい。１つの特定の実施形態では、ソース電極２００は、異なる長さで終端し、プローブが可変的に制御されることが可能であるように、独立して電力供給されてもよい。ソース電極２００は、カテーテルデバイス３５０の穿孔３５４と実質的に整列させられるカーゴ送達域を形成するよう、ソース電極２００の周囲および間に配置される複数の絶縁部材２５０を含んでもよい。この点に関して、カーゴ６０は、カテーテルデバイス３５０の末端部分における標的部位に近接するカテーテルデバイス３５０を通して供給されてもよく、その場合、カーゴ６０は、ソース電極２００および対電極にわたって印加される電場により、そこから引き出されてもよい。

【００３０】

図７を参照すると、場合によっては、ソース電極２００（および／または対電極）は、ソース電極２００（および／または対電極）の挿入または抽出からの損傷を予防する、例えば、軟質ポリマーマトリクス２８０等のゼラチン状固体に封入されてもよい。ポリマーマトリクス２８０は、治療剤が動員されてもよい場所からのカーゴ貯留部３００としての機能を果たしてもよい。つまり、電場の作動時に、カーゴ６０がポリマーマトリクス２８０の外へ拡散され、標的部位に送達されてもよいように、カーゴ６０は、ポリマーマトリクス２８０に組み込まれてもよい。図８Ａおよび８Ｂは、ソース電極２００および絶縁部材２５０がポリマーマトリクス２８０に封入されるように、その周囲に配置された１つ以上の絶縁部材２５０を有する、ソース電極２００を図示する。図８Ａは、カーゴ６０が標的部位に向かって方向付けられるように、ソース電極２００に沿って縦方向に配置された単一の絶縁部材２５０を示す。図８Ｂは、種々のカーゴ送達領域または域が、カーゴ６０を標的部位の特定の領域に送達するために画定されるように、ソース電極２００と係合された複数の絶縁部材２５０を示す。この点に関して、ポリマーマトリクス２８０内の枯渇カーゴの１つまたは複数の領域２９０と、標的部位に向かってカーゴ６０を駆動するための電場の作動後のいくらかの持続時間における、１つまたは複数の正常領域２９５とがあってもよい。

【００３１】

図９は、図５と同様の送達システム１００の実施形態を図示し、種々の標的部位および／または領域が送達のために標的化されてもよいように、複数の独立して制御されたソース電極２００が提供されてもよい。前述のように、ソース電極２００が終端する長さは変化してもよく、カーゴ６０の送達をさらに制御するように、絶縁部材２５０が提供されてもよい。場合によっては、図９に示されるように、ソース電極２００および絶縁部材２５０は、例えば、それとともにカーゴ６０を運ぶポリマーマトリクス２８０等のゼラチン状固体に封入されてもよい。このようにして、ポリマーマトリクス２８０内の枯渇カーゴの領域２９０と、標的部位に向かってカーゴ６０を駆動するための電場の作動後のいくらかの持続時間における、正常領域２９５とがあってもよい。

【００３２】

一実施形態では、図１０および１１に図示されるように、カーゴ６０を標的部位に送達するために、例えば、１対の拡張型部材４０２を有するバルーンカテーテル４００等のカテーテルデバイスが使用されてもよい。ソース電極２００は、標的部位を閉塞するように構成される、１対の拡張型部材４０２の間で直列に配置されてもよい。この点に関して、拡張型部材４０２は、ソース電極２００の前および／または後の腔内領域を取り囲む、または閉塞して、関心の領域へのカーゴ（例えば、治療剤）の送達を制限するために使用されてもよい。つまり、拡張型部材４０２は、標的部位に近接してカテーテルおよび／またはソース電極２００を設置している間、弛緩状態（図１０）であってもよい。その後、カーゴ送達が標的部位から隔離され、それにより、カーゴ材料への健康な組織の曝露を制限

するように、拡張型部材４０２は、管路または他の通路４１０に接触して標的部位を取り囲むよう、拡張状態（図１１）に膨張させられてもよい。一実施形態では、送達システム１００は、それぞれ、その弛緩および膨張／拡張状態の拡張型部材４０２を伴うカテーテルデバイス４００の遠位端を図示する、図１０および１１で概略的に図示されるように、膨張型部材４０２を含んでもよい。カテーテルデバイス４００は、標的部位付近にカテーテルデバイス４００を設置するためのガイドワイヤを含んでもよい。本願で使用されるようなカテーテルという用語は、通路を開いておくように、または任意の他の目的で、流体の注入または撤回を可能にする身体通路への挿入のために設計される、任意の医療デバイスを広く含むことを目的とする。　他の場合においては、治療される領域は、バルーンまたはポリマーキャップあるいはファイバ（図示せず）を使用して領域を遮断するか、またはせき止めることによって、閉塞されてもよい。

【００３３】

図１２を参照すると、本発明の他の実施形態では、ＰＲＩＮＴナノ粒子等のカーゴの配置は、周辺標的部位（組織）の中への粒子の分布を促進するために、イオン導入先端を有する針部材５００を使用することによって達成されてもよい。そのような実施形態では、針の先端がソース電極２００を表してもよい一方で、対電極は、イオン導入技法に関して前述のように、電力供給部が通電されると電圧電位を生成するよう、身体の内部または外部に設置される。そのような技法は、癌（脳、前立腺、結腸、その他）、炎症、損傷組織の「救出」状況（例えば、心臓／神経／末梢血管）、眼疾患、鼻炎、および他の用途を含む、疾患状態に使用されてもよい。　さらに、針部材５００の中空管部分がカーゴ用の貯留部としての機能を果たしてもよく、針部材５００は、貯留部が外部から充填および／または再充填されてもよいように、外部に位置するポート部材（図示せず）に接続されてもよい。

【００３４】

図１３Ａ、１３Ｂ、１４、１５、および１６を参照すると、１つ以上の対電極５００が送達システム１００に提供されてもよく、対電極５００は、システムの電気回路を完成するソース電極２００と反対の極性のプローブから構成される。つまり、イオン導入で強化した薬剤送達のために本発明の実施形態を使用する際に、動脈または他の身体組織にわたって電位勾配を生成するために、ソース電極２００と反対の極性の別個の電極が使用される。場合によっては、対電極５００は、内部に、またはそうでなければ患者の本体上等の身体の外部（通常は皮膚）に設置されてもよく、ＥＣＧ伝導性ゼリー等の任意の既知の手段を使用して取り付けられてもよい。つまり、ソース電極２００および対電極５００の配置は、組織の場所および治療される疾患状態に合うように変更されてもよい。例えば、ソース電極２００および対電極５００は、適切な電気接続を行うことができる限り、内部に、外部に、または内部に１つおよび外部に１つ配置されてもよい。内部に配置された電極は、相互および組織に関して近位または遠位にあり得る。

【００３５】

場合によっては、図１３Ａおよび１３Ｂに示されるように、対電極５００は、明確に異なる様々な送達域５５０を促進するよう、それ自体に向かい、かつソース電極２００から離れたカーゴ（例えば、治療剤）の移動を最大限化するように設計されてもよい。つまり、対電極５００の位置は、特定の生体内の場所への標的化送達に対する制御を発揮するように操作されてもよい。例えば、図１３Ａの構成で示されるように、対電極５００がソース電極２００に対して実質的に垂直設置されてもよい一方で、図１３Ｂの構成で示されるように、対電極５００はソース電極２００の周囲で同心円状に設置されてもよい。対電極５００のそのような構成は、ソース電極２００に対する構成および配向に依存するような、極めて指向性の輸送またはより広い輸送帯域につながってもよい。

【００３６】

場合によっては、対電極５００は、対電極５００を往復するイオンの移動のためのイオン選択性膜部分５０２を有することができる。場合によっては、対電極５００は、図１４－１６に図示されるように、対電極５００の温度を維持するように、および組織熱傷の可

能性を最小化するように、それとともに使用するための冷却デバイス５１０を有してもよい。冷却デバイス５１０は、冷却物質５１２が少なくとも部分的に対電極５００の周囲で流れることを可能にするように構成されてもよい。この点に関して、膜部分５０２は、冷却物質５１２の一部であってもよいイオンが、堆積させられるカーゴ、薬剤、または材料に干渉することを防止するように、設置されてもよい。いくつかの実施形態では、冷却デバイス５１０は、図１６に示されるように、対電極５００の周囲で冷却剤の放出を可能にするように、開口５１６を画定する穿孔管状構造５１４を含んでもよい。冷却物質５１２は、例えば、より低い温度を維持するように高い熱キャパシタンスを有する、水、電解質溶液、またはゲル状物質であってもよい。冷却機能を果たすことに加えて、冷却物質５１２は、組織の中への最大イオン移動のための電解質の連続流を可能にし、対電極５００の周囲でｐＨレベルを維持してもよい。導電性表面および組織界面で発生するｐＨ変化を最小化するために、対電極５００の周囲のゼラチン状膜も利用されてもよい。１つの特定の実施形態では、対電極５００は、標的部位へのカーゴの送達制御を向上させるよう、絶縁体膜２５０と膜部分５０２との間に配置されてもよい。

【００３７】

本発明の実施形態はさらに、カーゴが少なくとも部分的にソース電極２００と対電極５００との間に配置されてもよいように、カーゴを貯蔵または別様に運ぶように構成される、貯留部（例えば、図１、６－９、および１２参照）を備える。このようにして、カーゴは、標的部位に送達されるよう、ソース電極２００と対電極５００との間に形成される電場と相互作用してもよい。貯留部は、図７－９に関して前述のように、溶液、分散、乳液、またはゼラチン状固体として維持することができる。貯留部は、物理的、化学的、または電気的刺激の印加まで、カーゴ（例えば、治療剤）を取り込む。一実施形態では、カーゴ貯留部は、ソース電極２００から遠位に位置してもよく、中空導管を介してソース電極２００に接続されてもよい。別の実施形態では、貯留部とソース電極２００とは、単一のアセンブリになるように設計されてもよい。いずれの場合においても、遠隔で、または毎回の使用後に、貯留部を再充填することが可能であってもよい。カーゴ（例えば、治療剤）の方向性および濃度が関心の組織に発行されることを可能にするように、大型、中型、および小型の貯留部が提供されてもよい。

【００３８】

本発明の１つの特定の実施形態では、腹腔が薬剤貯留部としての機能を果たしてもよい。この点に関して、腹腔は、適切な緩衝剤中の最適なカーゴまたは薬剤で満たされてもよい。ソースおよび対電極２００、５００は、例えば、膵管の中、および腫瘍付近の膵臓の外部における１つまたは複数の適切な場所等の、膵臓の標的部位に近接して設置されてもよい。ソースおよび対電極の種々の配設は、カーゴが、電場と相互作用して、その作動時にカーゴを膵臓の標的部位に駆動するように設置されるように、実装されてもよい。つまり、電極の一方、両方が実質的に膵臓内に設置されてもよく、またはいずれも設置されなくてもよい。例えば、両方の電極が、膵臓の外部に、およびその対向側に設置されてもよい。１つの特定の実施例では、電極のうちの１つは、膵臓の上に設置され、膵臓の外面に接触することができる、金網配設として配設されてもよい。次いで、腹腔から膵臓および腫瘍の部位へカーゴ（例えば、薬剤または治療剤）を駆動するように、電流が印加されてもよい。別の場合においては、貯留部は、貯留部がソース電極２００および対電極５００から遠隔で提供されるように、腹腔に埋め込まれてもよい。

【００３９】

しかしながら、本発明の実施形態はまた、身体の他の空洞と関連して使用されてもよく、これらの空洞のうちの少なくともいくつかが内部体腔である一方で、他のものはそうではない。例えば、カーゴは、頭蓋腔（脳腫瘍）、口腔（頭部および頸部癌、甲状腺癌）、胸腔または縦隔（胸腺癌、食道癌、および心臓疾患）、胸腔（肺癌、嚢胞性線維症、肺線維症、肺気腫、成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、およびサルコイドーシス）、腹骨盤腔または腹腔（膵臓癌、肝臓癌および転移、胃癌、小腸癌、生殖器疣、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）、腎臓癌および転移、脾臓癌、およびホジキン病）、および

骨盤腔（精巣癌、前立腺癌、卵巣癌、卵管、子宮頸癌、子宮内膜癌、子宮癌、カポジ肉腫、結腸直腸癌、および膀胱癌）に送達されてもよい。

【００４０】

ソース電極２００および対電極５００にわたって電圧電位を印加するために、ソース電極２００および対電極５００は、電気的に連絡している。この点に関して、ソース電極２００および対電極５００は、電源（図示せず）に接続される。場合によっては、電源は、種々の電圧で、種々の時間間隔にわたって直流およびパルス波形の両方を生成することが可能である、プログラム可能な電力供給部および関数発生器を備えてもよい。電源は、カーゴ（例えば、治療剤）のエレクトロマイグレーションおよび電気浸透を誘発するために必要なソース電極２００と対電極５００との間の電位差を生成することができる。関数発生器は、電源から生成される波動の操作を可能にする。ソースおよび対電極２００、５００を通して直流を駆動するために、方形、三角、のこぎり、多段階の波形が使用されてもよい。

【００４１】

上記で説明されるように、開示されたイオン導入技法は、組織の標的部位に向かってカーゴを駆動する際に内側から外または外側から中のアプローチを取ってもよい。つまり、上記で説明される実施形態の全てで、および、例えば、実施例８で説明されるように、逆イオン導入技法が採用されてもよい。この点に関して、ソース電極が、管路、器官、組織、または標的部位の外部に配置されてもよい一方で、対電極は、カーゴが標的部位に向かって内向きに標的部位の外側から駆動されるように、管路、管腔、器官等の内側に設置される。

【００４２】

本発明の多くの修正および他の実施形態が、先述の説明で提示される教示の便益を有する、本発明に関する当業者に思い浮かび、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、本発明の変化例および修正を行うことができることが、当業者に明白となるであろう。したがって、本発明は、開示された特定の実施形態に限定されず、他の実施形態が添付の請求項の範囲内に含まれることを目的とすると理解されたい。特定の用語が本明細書で採用されるが、限定の目的ではなく、一般的かつ説明的な意味で使用されるのみである。

【００４３】

限定の目的ではなく、例証の目的で、以下の実施例を提示する。

【００４４】

（実験）

（実施例１：アガロースファントムの中へのローダミン６Ｇ染料の送達）

脱イオン（Ｄ．Ｉ．）水中の２％（ｗ／ｖ）アガロースゲルの円筒管を、外径（ｏ．ｄ．）＝２．５ｃｍおよび長さ約３～４ｃｍを有するファントムとして製造した。染料を担持するための同心性貯留部（ｏ．ｄ＝０．８ｃｍ、長さ約２ｃｍ）を、ゲルシリンダの長手軸に沿った頂面からくり抜いた。電極をアルミニウムホイル（幅約０．５ｃｍ、長さ約１５ｃｍ、厚さ約０．１ｃｍ）から製造した。小分子薬剤の送達をモデル化するために、Ｄ．Ｉ．水中の０．５％ローダミン６Ｇの溶液を使用した。染料をアガロースファントム中のくり抜いた貯留部の内側に充填し、ソース電極（この場合は陽極）を染料貯留部に挿入した。陽極の他方の端をワニ口クリップでＤＣ電源に接続した。図１７Ａに示されるように、アガロースファントムを０．２５ｘＰＢＳ溶液を含有するビーカーに浸した。２つ目のアルミニウムホイルである陰極を、アガロースファントムの傍でＰＢＳの中に配置し、ＤＣ電源に接続した。　陰性対照では、１０分間の電流の通過を伴わずに、染料の受動拡散を可能にした。実験条件では、同じ持続時間（１０分）にわたって、電極を通して５ｍＡの定電流（電圧約９．５Ｖ）を駆動した。図１７Ｂに示されるように、イオン導入輸送の程度を特性化するために、アガロースファントムの断面を長さに沿って０．５ｃｍ毎に採取した。くり抜いた貯留部の縁からの染料の放射状輸送を定量化した。陰性対照（０ｍＡ）では、染料が貯留部の内壁に限局された一方で、実験条件（５ｍＡ）では、染料はアガロースファントムの縁から放射状に広がった。

【００４５】
（実施例２：特定の生体内の場所への標的化送達に対する制御のための非遮蔽電極構成）
特定の生体内の場所への送達に対する制御を実証するために、非遮蔽電極構成を開発した。これらは、図１８Ａおよび１８Ｂに示されるように、金属ワイヤ（銀、塩化銀）、金属ホイル（銀、白金、アルミニウム）、および金網（アルミニウム）から製造される電極を含む。これらは代表的な実施例であり、サイズや材料の変動、および基本構成への付加的な強化または改良を伴って、同様の設計を製造することができる。図１８Ａに示されたワイヤおよびホイル電極の利点は、使用の単純および容易性、小さい開口部および管路に挿入するための可撓性、サイズに対する精密な制御、最小化の可能性である。それらの主要な制限は、導電性流体媒体の加水分解の傾向である。銀電極も酸化の影響を受けやすい一方で、塩化銀電極は、金属に還元され得る。図１８Ｂに示されるように、金網電極は、腔内配置のためのステント構成で、または器官あるいは標的組織の外面上に配置するためのパッチまたはネット構成として、製造することができる。そのような構成は、送達の表面積に対するより優れた制御、ならびに組織熱傷の可能性を低減するためのより良好な熱流量を提供してもよい。加えて、これらは、器官表面特性および幾何学的輪郭に極めて一致する設計を作成するように、導電性ポリマーから製造されるか、または生分解性ポリマーで被覆されてもよい。
【００４６】
（実施例３：特定の生体内の場所への標的化送達に対する制御のための絶縁電極構成）
特定の生体内の場所への標的化送達に対する制御を実証するように、絶縁電極を開発した。電極表面の一部分を絶縁することによって、明確に組織または器官系への送達を制御することが可能である。例えば、薬剤または粒子の流束が、電極の絶縁領域に対応して減衰させられる。アルミニウムホイルを適切な寸法（長さ約１０ｃｍ、幅約０．４ｃｍ、厚さ約０．１ｃｍ）の長方形に折った。絶縁テープ（幅約１ｃｍ）を交互セクションでホイルに巻き付けた。図１９Ａに示されるように、この絶縁電極をアガロースファントム（脱イオン水中の２％アガロースｗ／ｖ）の中心貯留部に浸した。小分子薬剤の送達をモデル化するために、Ｄ．Ｉ．水中の０．５％ローダミン６Ｇの溶液を使用した。染料をアガロースファントム中のくり抜いた貯留部の内側に充填し、絶縁ソース電極（この場合は陽極）を染料貯留部に挿入した。アガロースファントムを、０．２５ｘＰＢＳ溶液を含有するビーカーに浸した。　裸のアルミニウムホイル電極が、陰極としての機能を果たし、ファントムの傍でＰＢＳの中に配置された。両方の電極をワニ口クリップでＤＣ電源に接続した。陰性対照では、１０分間の電流の通過を伴わずに、染料の受動拡散を可能にした。実験条件では、同じ持続時間（１０分）にわたって、電極を通して５ｍＡの定電流（電圧約９．５Ｖ）を駆動した。イオン導入輸送の程度を特性化するために、アガロースファントムを縦方向に区切った。図１９Ｂおよび１９Ｃでそれぞれ示されるように、受動制御からの拡散と比較して、電極の非遮蔽セクションに曝露されたファントムのセクションからの輸送の程度に差異が見られる。
【００４７】
（実施例４：内蔵薬剤貯留部を伴う電極構成）
送達される薬剤を標的組織中の局所的空洞または管腔内に閉じ込めることが可能ではない場合があるため、内蔵薬剤貯留部を伴う電極を開発した。そのような実施例は、アガロースゲル基質内に前述の絶縁ホイル電極を封入することによって製造された。モデル薬剤としての機能を果たす、０．５％ローダミン６Ｇ溶液を含有するアガロースゲルを、最初に直径１．２ｃｍのガラス試験管に注いだ。次いで、絶縁電極をゲル溶液に挿入した。ゲルを凝固させ、試験管を破壊することによって電極を抽出した。内径約１．５ｃｍの中心貯留部を伴うアガロースゲルファントムを調製した。次いで、この電極をファントムに挿入し、５ｍＡの定電流で１０分間、イオン導入送達について試験した。結果は、図２０Ｂに示されるように、短波ＵＶの下で可視的である、ゲルを通した制御送達域を示す。図２０Ａは、実験の完了後にモデル薬剤が少なくとも部分的に枯渇している内蔵薬剤貯留部を

有する、電極を示す。同様の結果が、筋肉および脂肪組織を通した輸送でも見られた。

【００４８】

（実施例５：筋肉組織（鶏の胸肉）の中への染料の送達）

中心軸に沿って挿入されたアルミニウムホイル電極を伴って試験管（ｏ．ｄ．＝１３ｍｍおよび長さ約２５ｍｍ）中にゲルを投入することによって、Ｄ．Ｉ．水中の５％ローダミン６Ｇ溶液を含有する２％（ｗ／ｖ）アガロースゲルから軟質ゲル電極を製造した。本送達システムの一実施形態によるイオン導入送達を実証するように、鶏の胸肉を代表的な組織として選択した。ｏ．ｄ．＝１５ｍｍの薬剤貯留部を生じるように、組織サンプルの中心から円筒形の芯を除去した。次いで、軟質ゲル電極を組織サンプルの内側の貯留部の中に配置し、ソース電極（この場合は陽極）をワニ口クリップでＤＣ電源に接続した。組織サンプルを、脱イオン水を含有するビーカーに浸した。ゲルを伴わない通常のアルミニウムホイル電極である陰極を、組織サンプルの傍でＰＢＳの中に配置し、ＤＣ電源に接続した。陰性対照では、３０分間の電流の通過を伴わずに、染料の受動拡散を可能にした。実験条件では、同じ持続時間（３０分）にわたって、電極を通して１０ｍＡの定電流（電圧～１．４Ｖ）を駆動した。図２１に示されるように、イオン導入輸送の程度を特性化するために、組織サンプルの断面をサンプルの深度に沿って０．５ｃｍ毎に採取した。薬剤貯留部の縁からの染料の放射状輸送を定量化した。図２１の上の列に示されるように、陰性対照（０ｍＡ）では、染料は貯留部の内壁に限局された。図２１の下の列に示されるように、実験条件（１０ｍＡ）では、染料は貯留部の縁から約５ｍｍの距離まで組織の中へ半径方向に広がった。

【００４９】

（実施例６：脂肪組織（ウシ）の中への染料の送達）

イオン導入送達を実証するように、ウシの脂肪を別の代表的な組織として選択した。ｏ．ｄ．＝１５ｍｍの薬剤貯留部を生じるように、組織サンプルの中心から円筒形の芯を除去した。次いで、前述のものと同様であるが、ソース電極として白金ホイル（厚さ０．５ｍｍ）を伴う軟質ゲル電極を、組織サンプルの中心の貯留部の中に配置し、ワニ口クリップでＤＣ電源に接続した。組織サンプルを、脱イオン水を含有するビーカーに浸した（腹腔を充填することを模倣する）。組織サンプルに直接挿入された塩化銀電極が陰極としての役割を果たし、ワニ口クリップでＤＣ電源に接続された。陰性対照では、３０分間の電流の通過を伴わずに、染料の受動拡散を可能にした。実験条件では、同じ持続時間（３０分）にわたって、２０Ｖの定電圧が電極の間に印加された。電流を５～１５ｍＡに増加させ、定電位差を維持させた。イオン導入輸送の程度を特性化するために、組織サンプルの断面をサンプルの深度に沿って０．５ｃｍ毎に採取した。薬剤貯留部の縁からの染料の放射状拡散を定量化した。陰性対照（０Ｖ）では、染料は貯留部の内壁に限局された（図示せず）。実験条件（２０Ｖ）では、図２２に示されるように、貯留部の縁から約８ｍｍの最大浸透深度が達成された。

【００５０】

（実施例７：特定の生体内の場所への標的化送達に対する制御のための対電極の配置）

前述のように、対電極の位置は、特定の生体内の場所への標的化送達に対する制御を発揮するように操作されてもよい。この実施例では、それぞれ、図１３Ａおよび１３Ｂに対応する、２つの可能な構成が図２３Ａおよび２３Ｂに図示されている。第１の構成では、対電極を、アガロースゲルファントムの外面と直接点接触して配置した。第２の構成では、図２３Ｂに示されるように、対電極をゲルの中間セクションに巻き付けた。アガロースファントムは実施例１で使用されたものと同じであり、電極を通して１０分間、５ｍＡの定電流を流れさせた。第１の構成では、図２３Ａに示されるように、極めて指向性の拡散が、対電極と直接接触したアガロースファントムの側面上で見られる。第２の構成では、ファントムに巻き付けられた対電極に向かったさらなる拡散性を実証する、より広い拡散帯域が中間セクションの周囲で見られる。

【００５１】

（実施例８：逆イオン導入を使用した染料の送達）

逆イオン導入の原則を採用することによって、（腹腔を充填するような）周辺媒体からアガロースファントムの内側に位置する貯留部の中へ小分子を抽出する能力を実証した。ゲルの外面から中心貯留部への拡散を可能にするために、ファントムを脱イオン水中のローダミン６Ｇの溶液の中に配置した。この用途について、電極の極性を切り替え、対電極が中心薬剤貯留部の中に配置された一方で、図２４Ａに示されるように、ソース電極をゲルの外側の染料溶液の中に配置した。次いで、電極をワニ口クリップでＤＣ電源に接続した。陰性対照では、１０分間の電流の通過を伴わずに、ゲルを染料溶液に浸した。実験条件では、同じ持続時間（１０分）にわたって、電極を通して５ｍＡの定電流（電圧約９．５Ｖ）を駆動した。逆イオン導入拡散の程度を特性化するために、アガロースファントムの断面を長さに沿って０．５ｃｍ毎に採取した。ゲルの外面から中心貯留部の内側の縁への染料の放射状拡散を定量化した。陰性対照（０ｍＡ）では、図２４Ｂの上の列に示されるように、染料はゲルの外壁に限局された。実験条件（５ｍＡ）では、図２４Ｂの下の列に示されるように、染料は中心貯留部に向かって放射状に広がり、そこに集まった。実験条件では、１０分間に蓄積された染料の合計量は、図２４Ｂの下のバイアルに示されるように、３ｍＬガラスバイアルを充填するのに十分であった。この実施例は、器官の外面から内核へ薬剤分子を送達するための本発明の可能性を実証する。それはまた、標的組織から、毒素を安全かつ容易に抽出することができる中心貯留部の中への毒素の抽出を必要とする、用途を実証する。

【００５２】

（実施例９：独立して制御された電極を使用した、アガロースファントムの中へのローダミン６Ｇ染料の可変送達）

前述のような可変制御送達を実証するように、２つの独立して電力供給された絶縁電極のアセンブリを開発した。電流、電圧、および時間等のイオン導入送達のパラメータに対する独立制御を可能にすることによって、同じ管腔内の２つの明確に異なる部位における可変送達域を実証することができた。上記の実施例３で示されたものと同様である、２つの絶縁アルミニウムホイル電極を、図５に示された概略図による単一のアセンブリに組み込んだ。絶縁二重電極アセンブリを、アガロースファントム（脱イオン水中の２％アガロースｗ／ｖ）の中心貯留部に浸した。小分子薬剤の送達をモデル化するために、Ｄ．Ｉ．水中の０．５％ローダミン６Ｇの溶液を使用し、アガロースファントム中のくり抜いた貯留部の内側に充填した。アガロースファントムを、０．２５ｘＰＢＳ溶液を含有するビーカーに浸した。　１対の裸のアルミニウムホイル電極が、陰極としての機能を果たし、ファントムの傍でＰＢＳの中に配置された。両方の電極のセットをワニ口クリップで２つの独立ＤＣ電源に接続した。陰性対照では、５分間の電流の通過を伴わずに、染料の受動拡散を可能にした。実験条件では、一方の電極を５ｍＡの定電流に対して設定した一方で、他方の電極を２０Ｖの定電圧で操作した。送達の持続時間を５分で一定に保ったが、前述のように、上記のパラメータの全ては独立して制御することができる。イオン導入拡散の程度を特性化するために、アガロースファントムを縦方向に区切った。紫外線光の下では、図２５に示されるように、アセンブリの中の両方の電極の非遮蔽セクションに曝露されたファントムのセクションからの拡散の程度に差異が見られる。例えば、下の電極がウェルの底部で均一な拡散を示す一方で、上の電極の非遮蔽セクションは、絶縁（後）側とは対照的に裸（前）側でより拡散を示す。この実施例は、同じ管腔またはその分岐内の複数の近位部位で送達の場所および程度を制御するために、同様の電極アセンブリを使用できることを実証する。これは、共通管または血管網を通してアクセスすることができる同じ器官内の転移性腫瘍への標的化送達において、特に有用であってもよい。

【００５３】

（実施例１０：内蔵薬剤貯留部を伴う独立して制御された電極を使用した、アガロースファントムの中へのローダミン６Ｇ染料の可変送達）

実施例９で以前に説明された二重電極アセンブリの変化例を、内蔵薬剤貯留部を用いて開発した。絶縁二重電極アセンブリを、ローダミン６Ｇの５ｍｇ水溶液を含有する２％アガロースゲルの試験管に浸した。次いで、軟質ゲル電極アセンブリを、くり抜かれた中心

空洞（直径：１．５ｍｍ）を有する２％アガロースファントムに挿入した。アガロースファントムを、図２６Ａに示されるように、０．２５ｘＰＢＳ溶液を含有するビーカーに浸した。２つの裸のアルミニウムホイル電極が、陰極としての機能を果たし、ファントムの傍でＰＢＳの中に配置された。両方の電極のセットをワニクリップで２つの独立ＤＣ電源に接続した。陰性対照では、７分間の電流の通過を伴わずに、染料の受動拡散を可能にした。両方の電極の独立制御を実証するために、一方の電極を５ｍＡの５分間の定電流に対して設定した一方で、他方の電極を１５ｍＡの定電流で７分間操作した。イオン導入拡散の程度を特性化するために、アガロースファントムを縦方向に区切った。紫外線光の下では、２６Ｂに示されるように、アセンブリの中の両方の電極の非遮蔽セクションに曝露されたファントムのセクションからの拡散の程度に差異が見られる。染料の枯渇が、電極の非絶縁先端に曝露されたゲルの領域から見られる。さらに、２つの独立して制御された電極に起因する、２つの明確に異なる送達域が見える。

【００５４】

（実施例１１：アガロースファントムの中へのドキソルビシンの送達）

脱イオン（Ｄ．Ｉ．）水中の２％（ｗ／ｖ）アガロースゲルの円筒管を、外径（ｏ．ｄ．）＝２．５ｃｍおよび長さ約３～４ｃｍを伴うファントムとして製造した。染料を担持するための同心性貯留部（ｏ．ｄ＝０．８ｃｍ、長さ約２ｃｍ）を、ゲルシリンダの長手軸に沿った頂面からくり抜いた。電極を白金ホイル（幅約０．２５ｃｍ、長さ約３ｃｍ、厚さ約０．０５ｃｍ）から製造した。小分子薬剤の送達をモデル化するために、４．８７５％ＤＭＳＯおよび９４．８７５％ＤＩ水中の０．２５％ドキソルビシンの溶液を使用した。染料をアガロースファントム中のくり抜いた貯留部の内側に充填し、ソース電極（この場合は陽極）を染料貯留部に挿入した。陽極の他方の端をワニ口クリップでＤＣ電源に接続した。アガロースファントムを、ＤＩ水を含有するビーカーに浸した。２つ目の白金ホイルである陰極を、アガロースファントムの傍でＰＢＳの中に配置し、ＤＣ電源に接続した。　陰性対照では、５分間の電流の通過を伴わずに、染料の受動拡散を可能にした。実験条件では、同じ持続時間（５分）にわたって、電極を通して５ｍＡの定電流（電圧約９．５Ｖ）を駆動した。図２７に示されるように、イオン導入輸送の程度を特性化するために、アガロースファントムの断面を長さに沿って０．５ｃｍ毎に採取した。くり抜いた貯留部の縁からの染料の放射状拡散を定量化した。陰性対照（０ｍＡ）では、染料が貯留部の内壁に限局された一方で（下の列）、実験条件（５ｍＡ）では、染料がアガロースファントムの縁へ放射状に広がった（上の列）。

【００５５】

（実施例１２：膵管の中へのローダミン６Ｇの注入および膵臓の外面上の電極の配置）

図２８Ａに示されるように、１８ＧＩＶカテーテルを通して、Ｄ．Ｉ．水中の０．５％ローダミン６Ｇ溶液を含有する液化２％（ｗ／ｖ）アガロースゲルを膵管に注入し、そこでゲルは接触時に凝固する。アルミニウムホイルでできたソース電極を膵臓の片側に配置し、アルミニウムホイルでできた対電極を膵臓の反対側に配置した。電極をワニ口クリップでＤＣ電源に接続した。組織サンプルを、ＤＩ水のビーカーに浸した。実験条件では、同じ持続時間（３０分）にわたって、電極を通して５ｍＡの定電流（電圧約２．４Ｖ）を駆動した。イオン導入拡散の程度を特性化するために、図２８Ｂに示されるように、組織サンプルの断面をサンプルの深度に沿って０．５ｃｍ毎に採取した。薬剤貯留部の縁からの染料の放射状拡散送を定量化した。実験条件（５ｍＡ）では、染料は貯留部の縁から約３ｍｍの距離まで組織の中へ半径方向に広がった。

【００５６】

（実施例１３：平面電極を使用した膵臓の中への染料の送達）

ゲルの上に挿入されたアルミニウムホイル電極を伴ってペトリ皿の中にゲルを投入することによって、Ｄ．Ｉ．水中の０．５％ローダミン６Ｇ溶液を含有する液化２％（ｗ／ｖ）アガロースゲルから軟質ゲル電極を製造した。ソース電極を膵臓の片側に配置し、対電極を膵臓の反対側に配置した。電極をワニ口クリップでＤＣ電源に接続した。組織サンプルを、ＤＩ水のビーカーに浸した。実験条件では、同じ持続時間（３０分）にわたって、

電極を通して５ｍＡの定電流（電圧約２．４Ｖ）を駆動した。図２９に示されるように、実験条件（５ｍＡ）では、染料がアガロースソース電極から組織の中へ移動した。

【００５７】

（実施例１４：プローブ電極を使用した膵管の中への染料の送達）

中心軸に沿って挿入された白金ワイヤを伴って試験管（ｏ．ｄ．＝５ｍｍおよび長さ約２５ｍｍ）の中にゲルを投入することによって、Ｄ．Ｉ．水中の０．５％ローダミン６Ｇ溶液を含有する液化２％（ｗ／ｖ）アガロースゲルから軟質ゲル電極を製造した。軟質ゲルソース電極を膵管の中へ探査させ、図３０Ａに示されるように、白金ホイルでできた対電極を膵臓の外面上に配置した。電極をワニ口クリップでＤＣ電源に接続した。組織サンプルを、ＤＩ水のビーカーに浸した。陰性対照では、３０分間の電流の通過を伴わずに、組織の中への染料の受動拡散を可能にした。実験条件では、電極を通して２０ｍＡの定電流（電圧約９．２Ｖ）を３０分間駆動した。イオン導入拡散の程度を特性化するために、組織サンプルの断面をサンプルの深度に沿って１ｃｍ毎に採取した。図３０Ｂに示されるように、実験条件（２０ｍＡ）では、染料がアガロースソース電極から組織の中へ移動した。図３０Ｃに示されるように、陰性対照（０ｍＡ）では、染料は膵管の内壁に限局された。実験条件（２０ｍＡ）では、染料は貯留部の縁から約３ｍｍの距離まで組織の中へ半径方向に広がった。

【００５８】

（実施例１５：アガロースファントムの中へのＰＲＩＮＴ（登録商標）ナノ粒子の送達）

イオン導入を使用したＰＲＩＮＴ（登録商標）ナノ粒子の送達を実証するために、微小アガロースファントムを使用した。２％アガロースゲルを小型試験管（直径１３ｍｍ）の中へ注ぎ、中心貯留部を作成するために毛細管（ｏ．ｄ．１ｍｍ）を使用した。蛍光両性高分子電解質ＰＲＩＮＴ（登録商標）ナノ粒子（サイズ：３４３ｎｍ、電荷：約５９ｍＶ、濃度：９．５ｍｇ／ｍＬ）の水溶液を、貯留部の中へ堆積させた。白金ワイヤ（直径０．２５ｍｍ）が陽極として貯留部に挿入され、同様のワイヤがファントムの外側の陰極としての機能を果たした。次いで、ファントムを０．２５ｘＰＢＳの溶液に浸し、ワニ口クリップを使用して電極をＤＣ電源に接続した。陰性対照では、５分間の電流の通過を伴わずに、粒子をゲルの中へ受動的に拡散させた。イオン導入送達のために、同じ持続時間にわたって、５ｍＡの定電流によってナノ粒子をゲルの中へ駆動した。次いで、ファントムを、蛍光顕微鏡下で撮像するためのスライドガラス上に配置された厚さ１ｍｍの横薄片に切断した。電場による移動の程度の差異が、図３１Ａおよび３１Ｂに示されている。図３１Ａが受動拡散を表す一方で、図３１Ｂは５ｍＡ電流での移動からの結果を示す。

【００５９】

限定的となるように意図されていない、以下の実施例は、概して、電場支援送達（ＥＦＡＤ）に関する概念実証研究、ＥＦＡＤデバイスの工学に関し、大型動物における予備的研究が行われており、局所送達機構に対する薬物動態分析の方法が開発されている。ＥＦＡＤの概念実証研究は、代理腫瘍組織および膵臓腫瘍組織で行われた。管内、および外科的埋込み型を含む、原発性膵臓腫瘍への異なるアプローチに対して、２つのＥＦＡＤデバイスを設計し、試作品を製造した。４つの大型動物モデルを異なるデバイスアプローチについて評価し、全てのデバイスアプローチに最も従順なものとしてイヌモデルを選択した。組織サンプリングシステム、ならびに組織および血漿の薬物動態分析の方法も開発されている。全体に、これらのデバイスは、介入腫瘍学の新興分野の下で、膵臓癌の治療のための全く新しいモダリティを潜在的に提供し得る。また、これらのデバイスのさらなる開発は、他の種類の原発性腫瘍および転移性疾患に対する新しい治療に直接つながり得る。

【００６０】

（実施例１６：膵臓組織および腫瘍組織中のゲムシタビン輸送の検査）

組織中の電気輸送パラメータを評価し、最適化するために、輸送試験システムを構築した（図３２Ａ参照）。輸送試験システムを使用して、膵臓癌の現在の標準治療であるゲムシタビンの輸送を、同所異種移植腫瘍で評価した（図３２Ｂ参照）。研究のために選択さ

れた腫瘍は、輸送細胞のサイズとの適合性により、直径が１．２５から１．５ｃｍであった。診療所で投与されたものと関連する濃度で、現在の臨床製剤（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ　ａｎｄ　ＣｏｍｐａｎｙのＧｅｍｚａｒ（登録商標））に従ってゲムシタビンを使用した。３つの腫瘍について、２０ｍＡの定電流を２０分間印加し、高性能液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）分析方法を使用して、ゲムシタビンの量を評価した。３つの付加的な腫瘍について、電流を印加せず、それが腫瘍の中へのゲムシタビンの受動拡散を可能にし、同じＨＰＬＣ分析方法を使用して、ゲムシタビンの量を評価した。図３２Ｂに示されるように、対照（電流を印加しない）と比較して、２０ｍＡの定電流が２０分間印加された時に、ゲムシタビンの量の８倍増加が同所異種移植腫瘍で評価された。

【００６１】

（実施例１７：埋込み型デバイス）

腫瘍に近接した膵臓の表面上への外科的埋込みのために、腹腔鏡埋込み型デバイスを開発した。デバイスは、膵臓に縫合または生体接着される。図３３Ａ－Ｄで見られるように、腹腔鏡埋込み型システムは、薬剤貯留部、セルロース膜、ポリウレタンシェル、ＡｇＣｌ電極、導線、ならびに貯留部の中および外への薬剤流動のための入口および出口を伴って設計された。貯留部は、それを通して薬剤を輸送することができる、半透過性膜によって覆われる。薬剤は、入口管を通って流れ、貯留部から出口管を通して除去される。金属電極が貯留部の後部に設置される。導線が、金属電極に接続するように貯留部を通して設置される。組織に取り付けるために設置される、デバイスの上の固着点が存在する。貯留部および流動システムは、電極の周囲の一定の薬剤濃度、および酸化還元反応の副産物の除去を可能にする。セルロース膜は、システムの外への制御されていない薬剤流動を最小化する。

【００６２】

（実施例１８：大型動物での研究）

容易に入手可能な膵臓癌の大型動物モデルがないため、デバイス開発および評価は健康な大型動物で行われる。ヤギ、ヒツジ、イヌ、およびブタを含む、４つの大型動物モデルを、膵臓への３つのデバイスアプローチについて評価した。表１は、各動物モデルの相対的評価を示す。イヌが全てのデバイスアプローチに最も従順であると判定された。

【００６３】

【表１】

動物	外科的	内視鏡	血管内
ヤギ	2	2	5
ヒツジ	2	2	5
イヌ	4	4	4
ブタ	2	2	4

表１：デバイスアプローチに対する動物モデルの評価
尺度：（１）実行不可能－（５）極めて実行可能

図３３Ａ－Ｄに示されたものと同様である、貯留部ベースのシステムを、イヌの膵臓の上に外科的に埋め込んだ。全ての動物モデルに麻酔し、研究の全体にわたって人工呼吸器に取り付けた。開腹術を介して、埋込み型デバイスアプローチを評価した。膵臓をアクセスの容易性について評価した。

【００６４】

１．電流を伴うデバイス、２．電流を伴わないデバイス、および３．静脈内注入（表２参照）といった、大型動物実験の３つの部門があった。デバイスをイヌの膵臓の右葉上に縫合した。６０分間の１０ｍＡの電流の印加中に約１．５ｍＬ／分で、臨床的関連濃度で処方されたゲムシタビンをデバイスの中および外へ送出した。電流を伴わずに対照実験を

実行した。治療の投与後に、膵臓を切除し、分析のためにスナップ凍結させた。文献中の確立されたプロトコルからのＵＶ－ＨＰＬＣを使用して、ゲムシタビンを切片組織から測定した（Ｏｌｉｖｅ，ＫＰ，ｅｔ　ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ　３２４　（２００９）　１４５７－１４６１、およびＫｉｒｓｔｅｉｎ　ＭＮ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ　Ｂ　Ａｎａｌｙｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌ　Ｂｉｏｍｅｄ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉ．８３５　（２００６）　１３６－１４２を参照）。図３４には、膵臓全体からゲムシタビンの質量を分析する３つの実験アームから得られた結果が示されている。

【表２】

	電流を伴うデバイス	電流を伴わないデバイス	静脈内注入
電流	10 mA	0 mA	-
投与時間	60 分	60 分	30 分
サンプルサイズ	5	5	4

表２：実験アームパラメータ

図３５では、ゲムシタビンの輸送距離が、電流を伴う部門および伴わない部門について示されている。具体的には、図３５は、電極から離れた異なる距離でのゲムシタビン質量の定量化を示す。電流を伴う部門および伴わない部門について判定される血漿濃度が、表３に挙げられている。ゲムシタビンの血漿濃度を、大型動物研究の前および間に１５分増分で検出した。クリオスタットミクロトームを使用して組織を区切り、確立された抽出方法を使用してゲムシタビンを抽出した（Ｏｌｉｖｅ　ｅｔ　ａｌ．参照）。ＵＶ－ＨＰＬＣを使用して、ゲムシタビンを検出し、定量化した（Ｏｌｉｖｅ　ｅｔ　ａｌ．およびＫｉｒｓｔｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ．参照）。本質的に、イヌの血漿中で検出されたゲムシタビンレベルは、検出可能な限度を下回った。

【００６５】

【表３】

	デバイス－電流が印加	デバイス－電流が不印加
サンプル	ゲムシタビン濃度　(ug/mL)	ゲムシタビン濃度　(ug/mL)
-15 分	*	*
0 分	*	*
15 分	*	*
30 分	*	*
45 分	*	*
60 分	*	*

表３：ゲムシタビンの濃度　＊－検出の限度を下回る

（組織および血清における薬物動態および分析）

Ｋｉｒｓｔｅｉｎらによって開発された方法に従って、組織および血清の薬物動態分析が開発されている。有効標準曲線が開発されており、生体内研究で今後使用される（データ図示せず）。

【００６６】

（実施例１９：管内デバイス）

膵臓癌の治療のために開発された第２のデバイスアプローチは、管内デバイスであった。試作品を製造する前に、デバイスを３次元ＣＡＤプログラム（Ｄａｓｓａｕｌｔ　Ｓｙｓｔｅｍｅｓ　ＳｏｌｉｄＷｏｒｋｓ　ＣｏｒｐｏｒａｔｉｏｎのＳｏｌｉｄＷｏｒｋｓ（登録商標））でモデル化した。大十二指腸乳頭にアクセスするために十二指腸内視鏡を

使用する、内視鏡的逆行性胆道膵管造影（ＥＲＣＰ）デバイスに従って、管内アプローチを開発した。図３６で見られるように、二重バルーンカテーテルを設計した。バルーン、薬剤排出、および電極との電気接触の独立制御のために、多重管腔の管を使用した。カテーテルは、電極を挟持する、２つの独立して制御されたバルーンを含有する。バルーンおよび電極は、管に紫外線硬化される。ガイドワイヤがデバイスの前端に取り付けられる。薬剤は、電極の周囲でデバイスから排出することができ、２つの独立して制御されたバルーンの間の空洞を充填する。導線が銀電極と接触している。

【００６７】

カテーテルの管類は、生理食塩水、薬剤、および導線用の４つの管腔を含有した（図３７参照）。２つの同一の管腔を、生理食塩水でバルーンを膨張させるために使用し、小さい管腔を導線に使用し、大きいほうの管腔を薬剤の輸送に使用した。図３７は、１つの実験実装によるカテーテルおよび管腔の例示的寸法を図示し、限定的となるように意図されていない。ニチノール導線を、２つの事前に形造られたウレタンバルーンの間に位置する銀電極に接続した。二重バルーンカテーテルシステムは、上皮への薬剤曝露を制限し、電極と薬剤との間の良好な電気接触を可能にし、システム中の外来イオンの影響を低減することができる、薬剤含有のための貯留部を作成した。最終的に、管内ＥＦＡＤデバイスを、主膵管に進入したガイドワイヤ上で滑動するように設計することができた。

【図１Ａ】

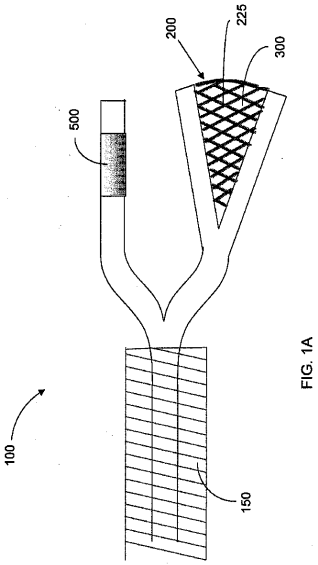


FIG. 1A

【図１Ｂ】

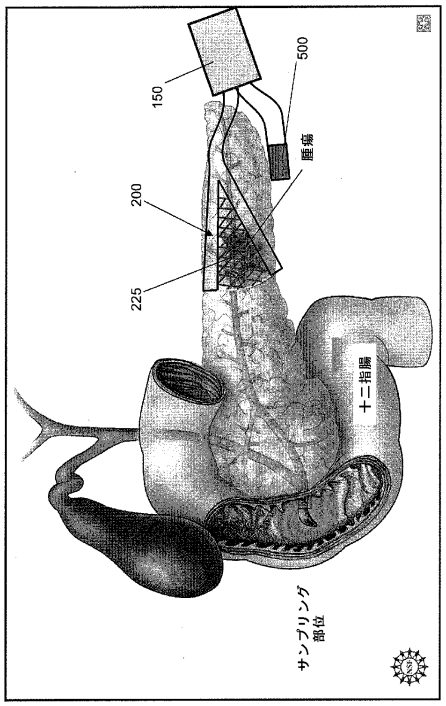


FIG. 1B

【図１Ｃ】

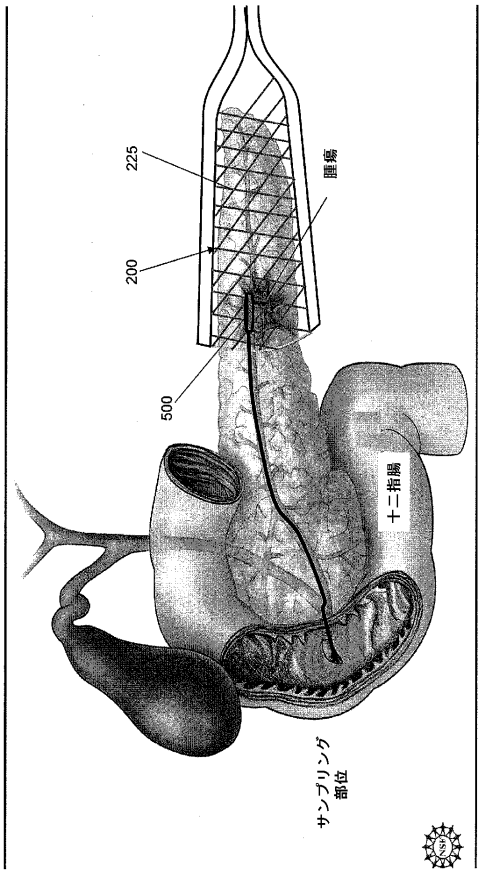


FIG. 1C

【図１Ｄ】

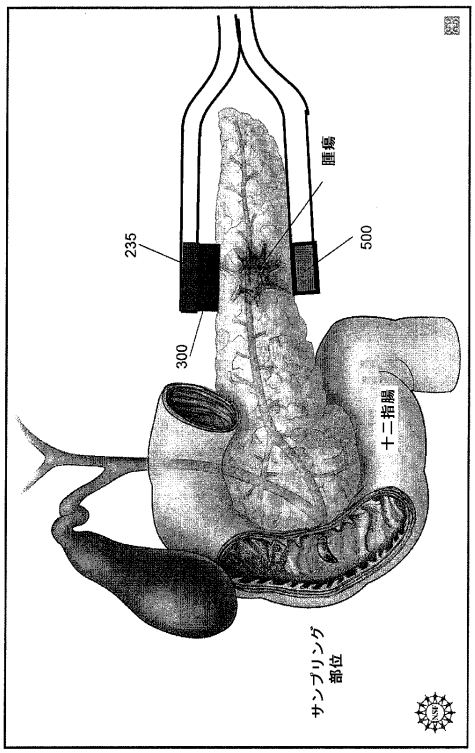


FIG. 1D

【図１Ｅ】

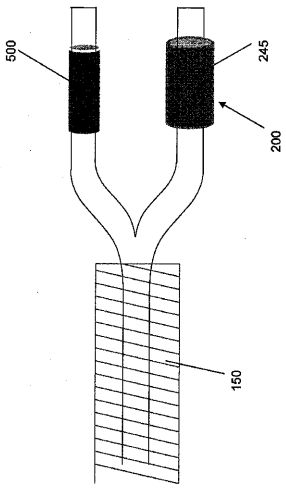


FIG. 1E

【図１Ｆ】

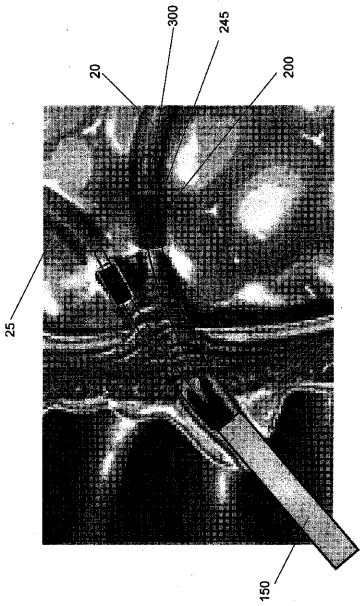


FIG. 1F

【図１Ｇ】

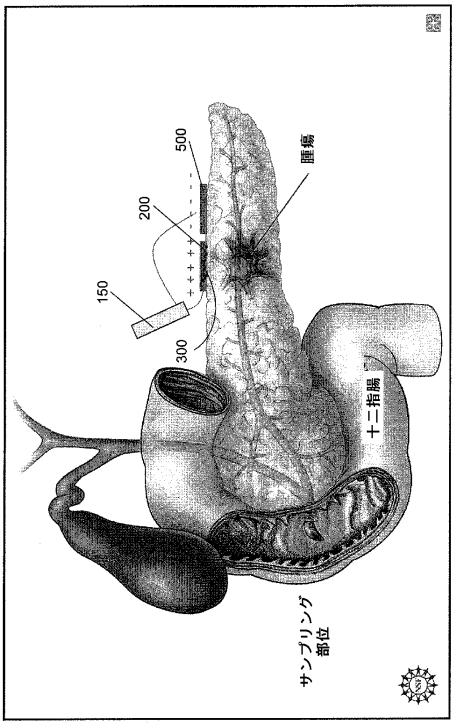


FIG. 1G

【図２】

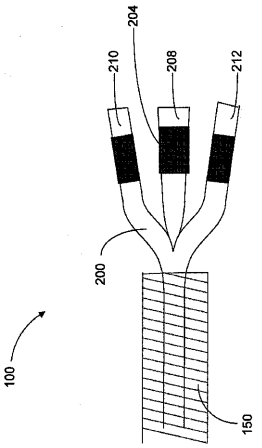


FIG. 2

【図３】

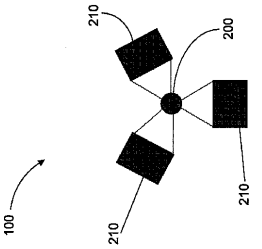


FIG. 3

【図４】

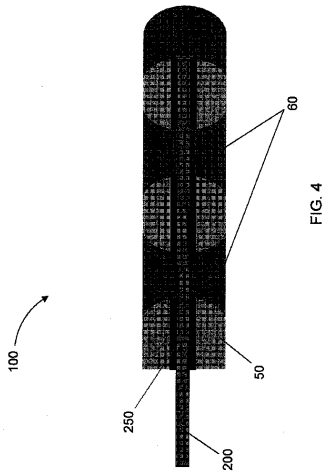


FIG. 4

【図５】

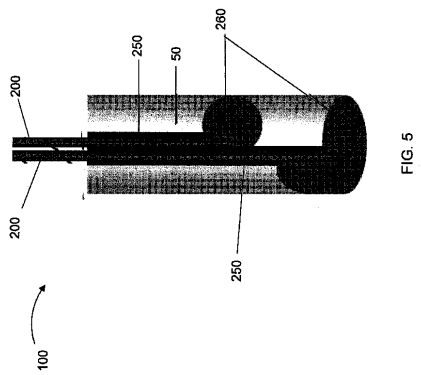


FIG. 5

【図６】

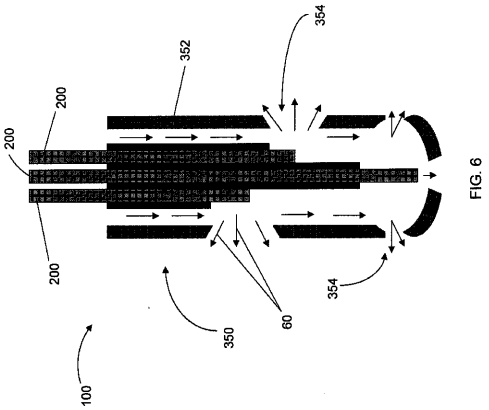


FIG. 6

【図７】

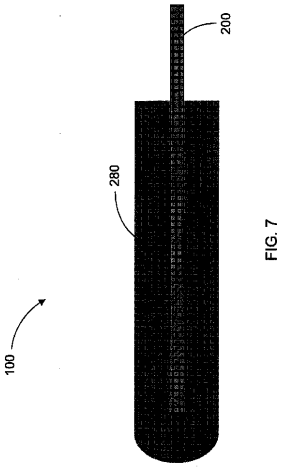


FIG. 7

【図８Ａ】

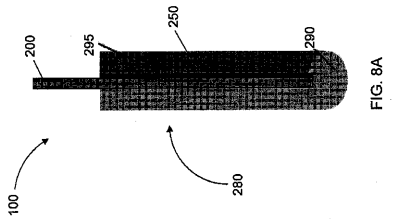


FIG. 8A

【図８Ｂ】

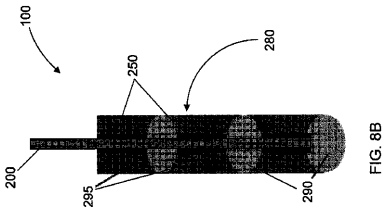


FIG. 8B

【図９】

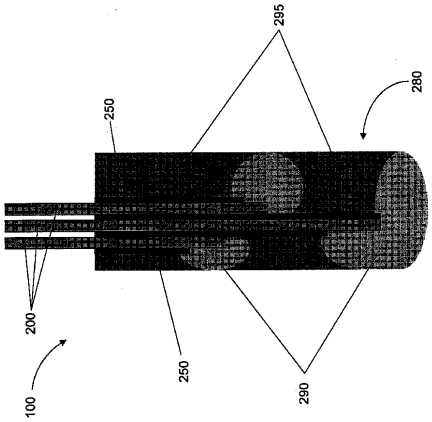


FIG. 9

【図１０】

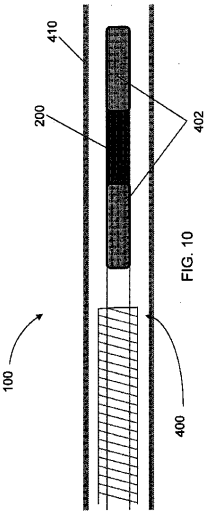


FIG. 10

【図１１】

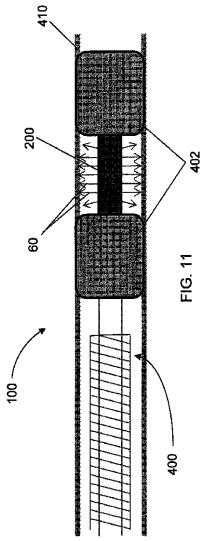


FIG. 11

【図１２】

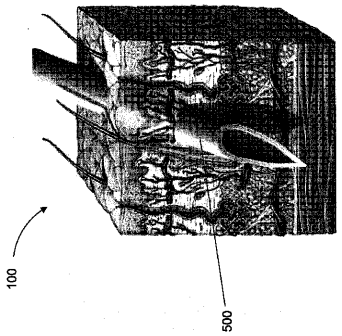


FIG. 12

【図１３Ａ】

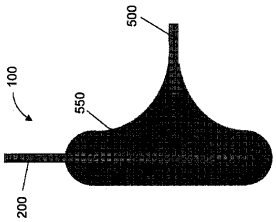


FIG. 13A

【図１３Ｂ】

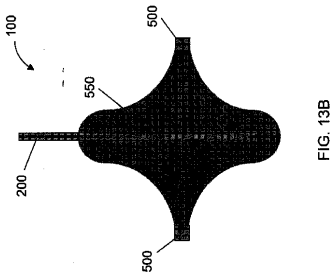


FIG. 13B

【図１４】

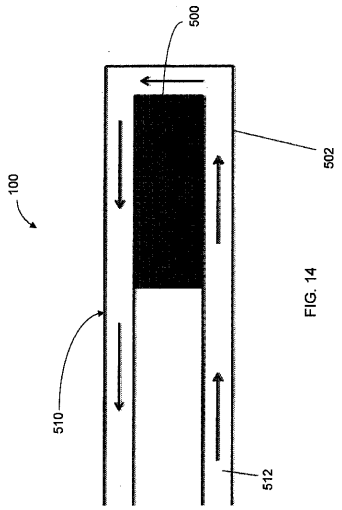


FIG. 14

【図１５】

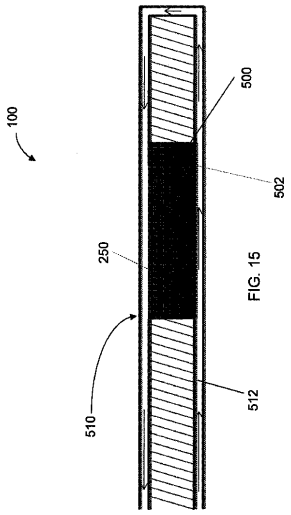


FIG. 15

【図１６】

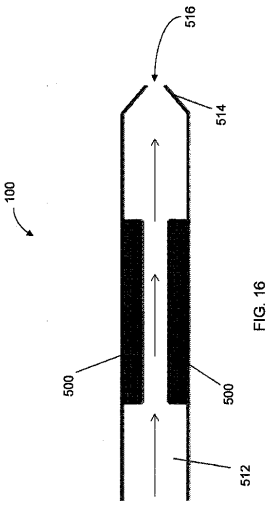


FIG. 16

【図１７Ａ】

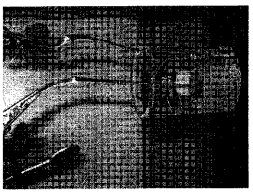


FIG. 17A

【図１７Ｂ】

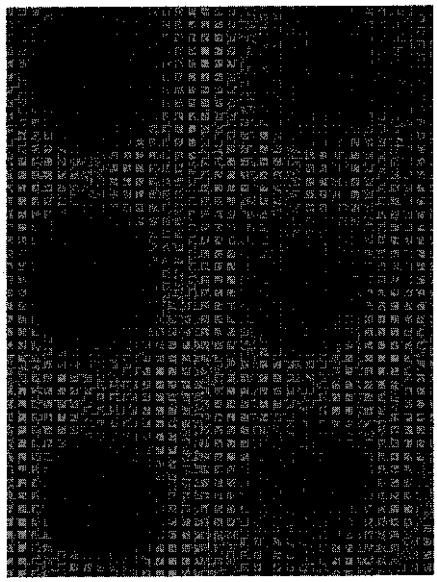


FIG. 17B

【図１８Ａ】

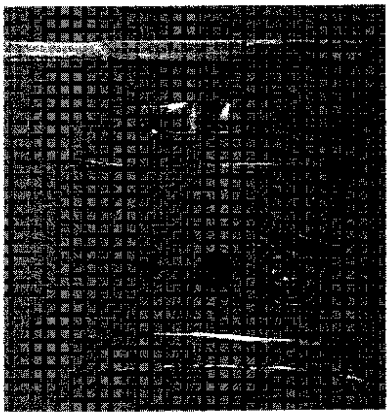


FIG. 18A

【図１８Ｂ】

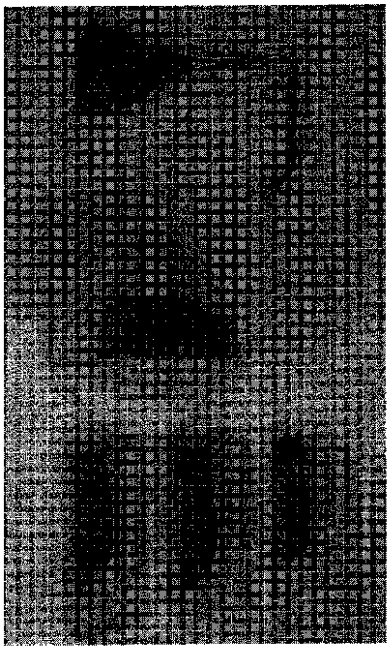


FIG. 18B

【図１９Ａ】

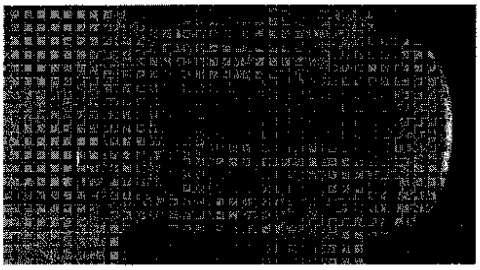


FIG. 19A

【図１９Ｂ】

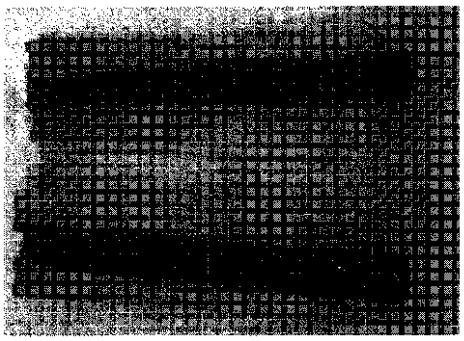


FIG. 19B

【図１９Ｃ】

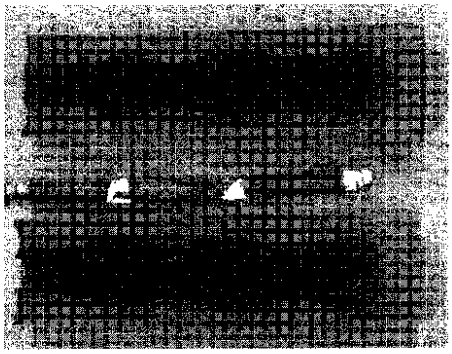


FIG. 19C

【図２０Ａ】

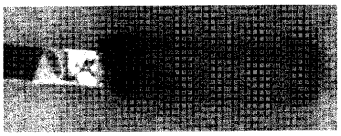


FIG. 20A

【図２０Ｂ】

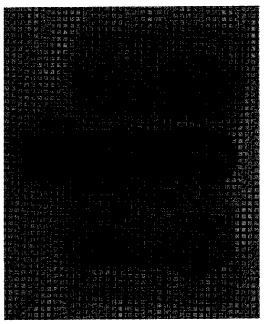


FIG. 20B

【図２１】

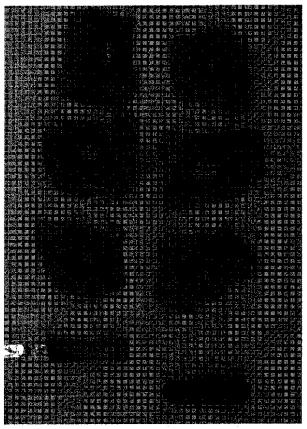


FIG. 21

【図２２】

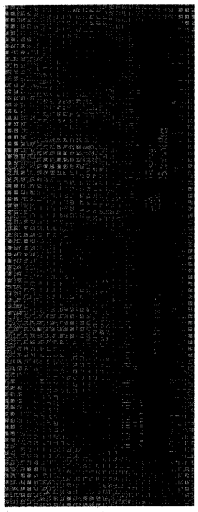


FIG. 22

【図２３Ａ】

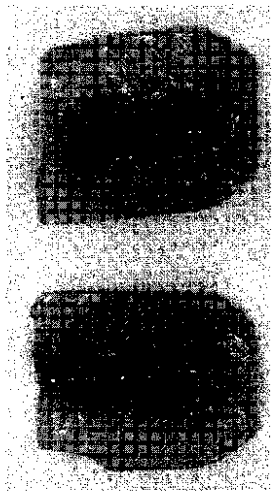


FIG. 23A

【図２３Ｂ】

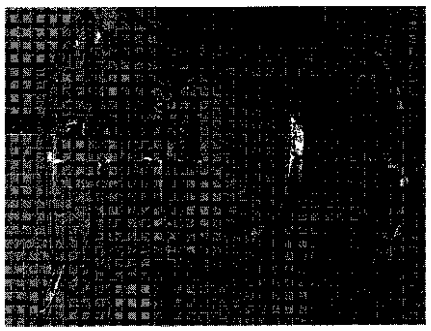


FIG. 23B

【図２４Ａ】

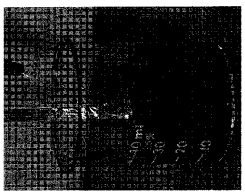


FIG. 24A

【図２４Ｂ】

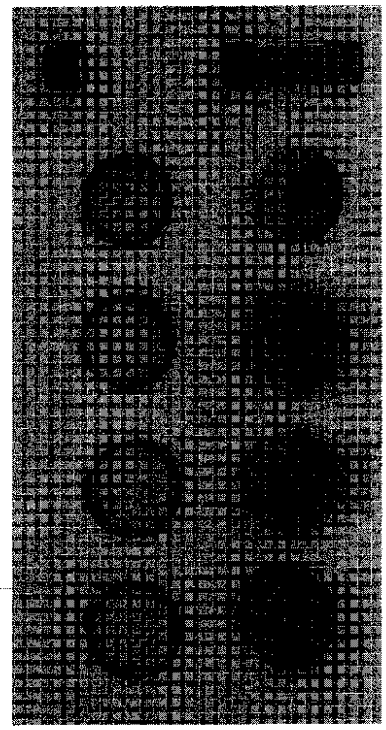


FIG. 24B

【図２５】

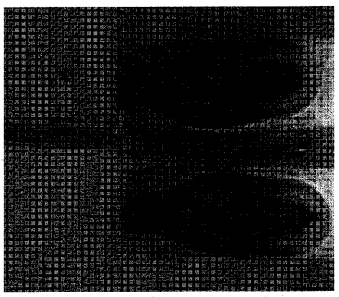


FIG. 25

【図２６Ａ】

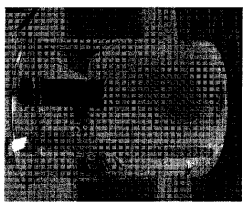


FIG. 26A

【図２６Ｂ】

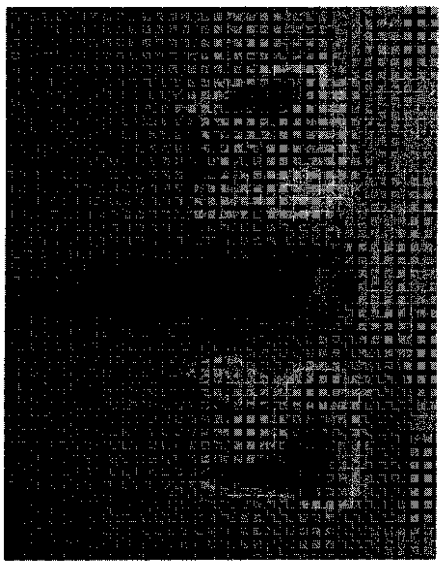


FIG. 26B

【図２７】

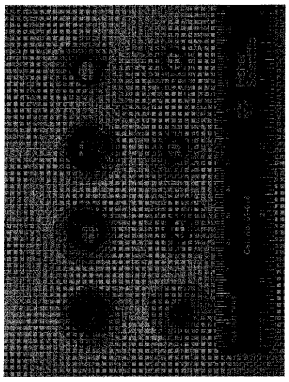


FIG. 27

【図２８Ａ】



FIG. 28A

【図２８Ｂ】



FIG. 28B

【図２９】

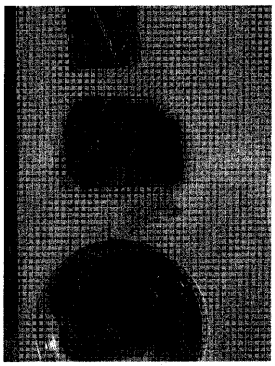


FIG. 29

【図３０Ａ】

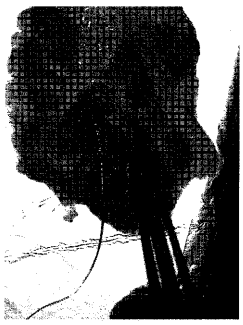


FIG. 30A

【図３０Ｂ】

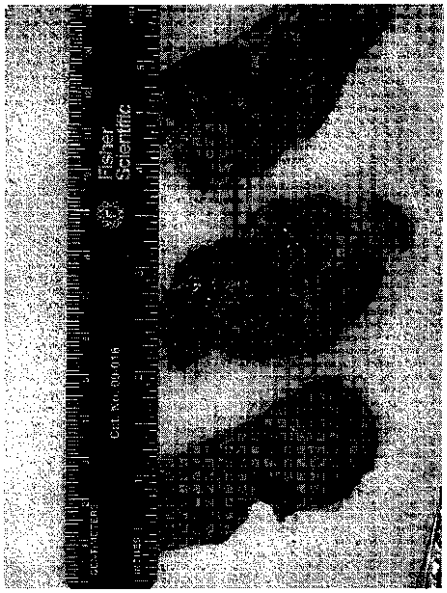


FIG. 30B

【図３０Ｃ】



FIG. 30C

【図３１Ａ】

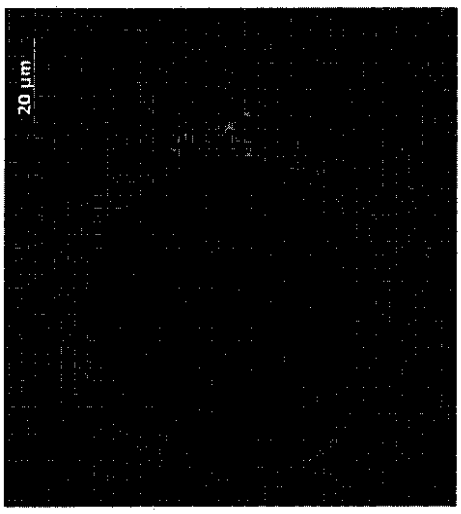


FIG. 31A

【図３１Ｂ】

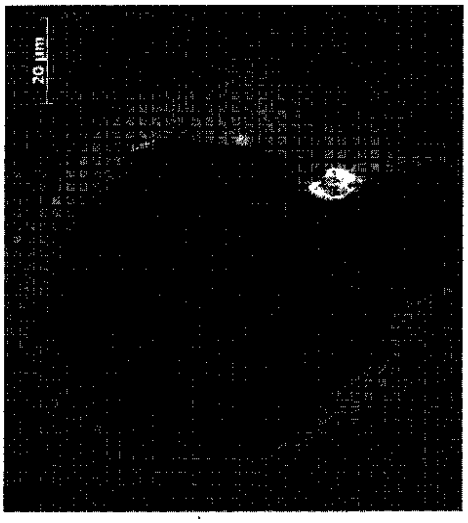


FIG. 31B

【図３２】

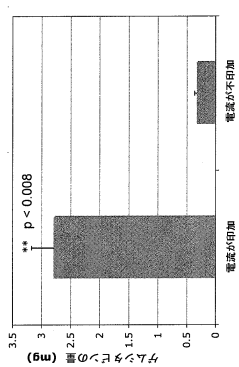


FIG. 32B

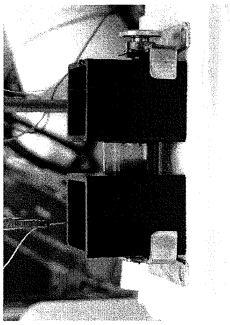
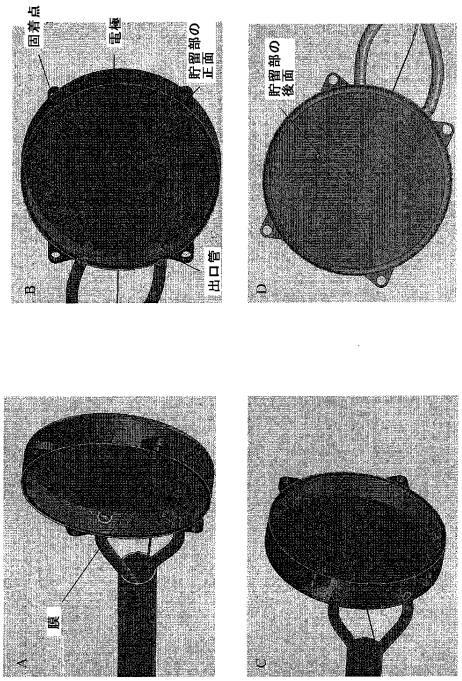


FIG. 32A

【図３３】



FIGS. 33A-D

【図３４】

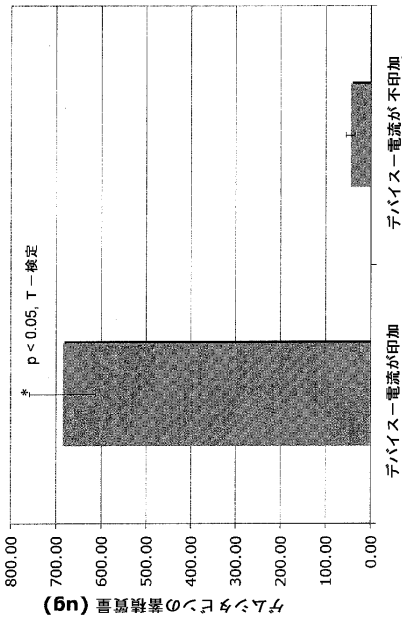


FIG. 34

【図３５】

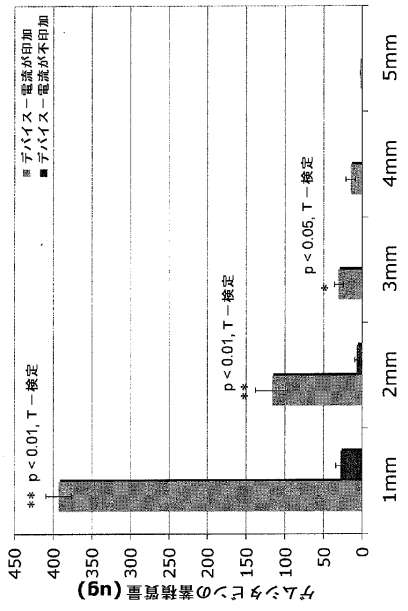


FIG. 35

【図３６】

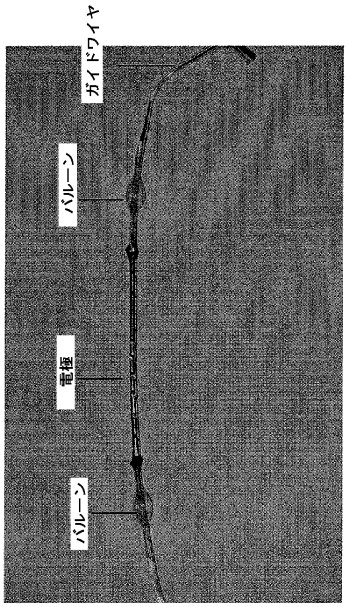


FIG. 36

【図３７】

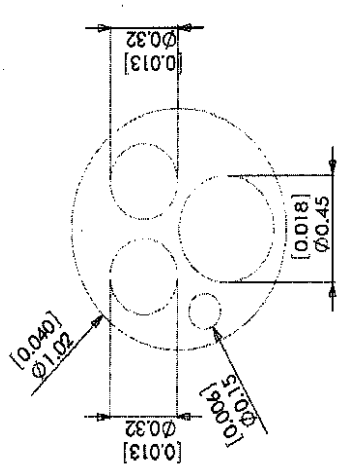


FIG. 37

フロントページの続き

(74)代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 デジモン, ジョセフ
アメリカ合衆国 ノース カロライナ ２７６１５, チャペル ヒル, クレセント リッジ ７３１５
(72)発明者 ネピアー, メアリー
アメリカ合衆国 ノース カロライナ ２７５１０, キャルボロ, ウッズ ウォーク コート １０６
(72)発明者 ピライ, ジョナサン
アメリカ合衆国 ノース カロライナ ２７５１４, チャペル ヒル, ウィロウ ドライブ １００２, アパートメント ナンバー１０５
(72)発明者 バーン, ジェイムズ
アメリカ合衆国 ノース カロライナ ２７５１４, チャペル ヒル, ヒルズボロー ストリート ４２５, アパートメント ９シー
(72)発明者 ラウシュ, ルーカス ミラー
アメリカ合衆国 ノース カロライナ ２７５１６, チャペル ヒル, ハイグローブ ロード ６０１
(72)発明者 イェ, ジェン ジェン
アメリカ合衆国 ノース カロライナ ２７５１６, チャペル ヒル, レイク マナー ロード ３０４
(72)発明者 パロット, マット
アメリカ合衆国 ノース カロライナ ２７５１０, キャルボロ, オールド ファイエットビル ロード ２２２, アパートメント ３０１

審査官 木村 立人

(56)参考文献 特許第３３７２２５０（ＪＰ，Ｂ２）
米国特許第５５０５７００（ＵＳ，Ａ）
特表２００１－５０６１７２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００７／１１１３６５（WO，Ａ１）
特開平５－１１５５６２（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｎ １／００ － １／４４