



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99809645.8

[45] 授权公告日 2004 年 3 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1141989C

[22] 申请日 1999.5.14 [21] 申请号 99809645.8

[30] 优先权

[32] 1998.8.14 [33] US [31] 09/134,245

[86] 国际申请 PCT/US99/10664 1999.5.14

[87] 国际公布 WO00/09205 英 2000.2.24

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.14

[71] 专利权人 基因特伦尼克斯公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 冈特·A·霍夫曼

戴尔特墨·拉布塞 恩特·托尼森

审查员 李婷婷

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责  
任公司

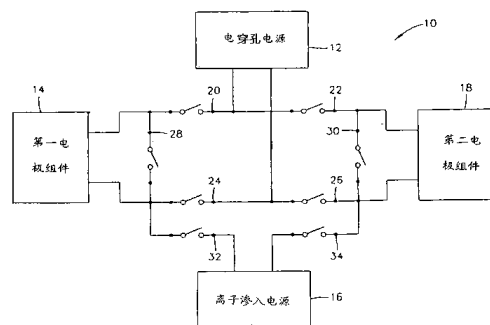
代理人 余刚

权利要求书 3 页 说明书 7 页 附图 3 页

[54] 发明名称 将药物和基因传输到组织中的装置  
和方法

[57] 摘要

用于表皮分子传输的方法和装置的电极组件，包括一个不导电载体，该不导电载体具有一个近表面，一个远表面，和多个从近表面贯穿到远表面的通孔；一个位于远表面的至少一部分上并通过多个通孔的至少一部分延伸到近表面的至少一部分的第一电极；以及一个位于近表面的至少一部分上并与用于通过一个电场与组织表面相耦合的第一电极靠近并有一定距离的第二电极。



1. 一种用于组织表面的电穿孔的电极组件，包括：

一个不导电载体，该不导电载体具有一个近表面，一个远表面，和多个从所述近表面贯穿到所述远表面的通孔；

一个第一电极，所述电极位于所述远表面的至少一部分上并通过所述多个通孔的至少一部分延伸到所述近表面的至少一部分；以及

一个第二电极，所述第二电极位于所述近表面的至少一部分上并与所述第一电极间隔一定距离，以在所述第一电极和第二电极之间产生一个适合电穿孔的电场。

2. 根据权利要求1所述的电极组件，其中所述载体包括一柔性薄层。
3. 根据权利要求1所述的电极组件，进而包括一个绝缘载体，所述绝缘载体位于所述第一电极和第二电极之间的载体的近表面的至少一部分上。
4. 根据权利要求3所述的电极组件，其中所述绝缘载体是一阻焊层。
5. 用于表皮分子传输的装置，包括：

一个第一电极组件，包括：

一个不导电载体，该不导电载体具有一个近表面，一个远表面，和多个从所述近表面贯穿到所述远表面的通孔；

一个第一电极，所述电极位于所述远表面的至少一部分上并通过所述多个孔的至少一部分延伸到所述近表面的至少一部分；以及

一个第二电极，所述第二电极位于所述近表面的至少一部分上并与所述第一电极间隔一定距离，以在所述第一电极和第二电极之间产生一个适合电穿孔的电场；

一个第一电源，所述第一电源与所述第一电极组件相连，用于施加一个具有足够强度的脉冲电场以便在组织表面中产生孔隙；以及

用于驱动分子通过所述组织表面的孔隙的装置。

6. 根据权利要求5所述的装置，其中所述用于驱动装置包括：

一个与所述第一电极组件隔离的第二电极组件，所述第二电极组件包括至少一个阳极和一个阴极之一；以及

一个与所述的第一电极组件和第二电极组件相连的第二电源，用于施加一个具有预定极性和足够强度的低电压连续电场，以导致分子通过在组织表面中的孔隙迁移。

7. 根据权利要求5所述的装置，其中所述用于驱动装置由一个压力源构成，所述压力源通过所述第一电极组件的载体中的所述多个通孔与所述组织表面沟通，用于施加具有足够强度和周期的压力，从而通过所述组织表面中的孔隙使分子迁移。

8. 根据权利要求5所述的装置，其中所述用于驱动装置由一个超声波源构成，所述超声波源用于施加具有足够强度和周期的超声波，从而通过所述组织表面中的孔隙使分子迁移。

- 
9. 根据权利要求5所述的装置,其中所述的驱动装置由用于分子的电场渗入的装置构成,所述电场渗入装置用于施加具有足够强度和周期的电场渗入,从而通过所述组织表面中的孔隙使包含分子的颗粒迁移。

## 将药物和基因传输到组织中的装置和方法

### 本发明所属技术领域

本发明涉及药物和基因传输，尤其涉及通过组织表面进行基因、药物、和分子的表皮传输的装置和方法的电极组件。

### 与本发明相关的背景技术

长期以来，医学界一直致力于对基因和药物（例如 DNA、部分 DNA、化学试剂、或其他分子）进行表皮传输，但又无须物理穿刺或穿透组织表面的方法。有若干种方法涉及通过位于组织表面的电极施加的电场而对组织表面实施电穿孔。该电场的强度和時間は预定的，以便使得组织表面的壁具有可穿透性，从而允许分子可以通过组织表面进入组织深层。进一步的电穿孔可使分子进入预定细胞，而毋须破坏这些细胞。施加的电压与电极之间的距离成正比。当两个电极之间的距离太大时，所产生的电场穿透进入组织，从而导致令人难受的神经和肌肉反应。分子被置于细胞附近，或者在围绕细胞的组织缝隙之间，或者在包含细胞的液体媒介之中。

通过具有可编程功能序列和已编程时期的复杂电穿孔系统，可以实现电穿孔。例如，在美国专利 08/709,615（申请日为 1996 年 9 月 9 日，题为“采用用户设计的脉冲格式的电穿孔”）中，就公开了一种与之有关的系统。

一般地说，以上现有技术文献涉及了一种根据用户要求的脉冲格式生成电穿孔的装置和方法。这种脉冲格式的例子之一包括一种具有第一周期的电压脉冲，随后立即是一个具有第二周期的高压脉冲，然后立即是一个具有第三周期的低压脉冲。低压电场作用于在组织表面积聚分子，高压电场用于在组织表面造成一孔隙，最后的低压电场用于将分子通过组织表面进行迁移。

虽然电穿孔提供了通过组织表面将分子进行迁移的新通路，但没有提供需要将这些分子通过组织表面移动的驱动力。结果，需要将电穿孔和提供驱动力（例如压力、超声波、电场渗入（electroincorporation）、电离子透入法）的技术相结合。首先，可以通过在电极组件上由适当的装置进行加压的方式在需要的区域均匀地提供机械压力，压力源通过所述第一电极组件的载体中的所述多个通孔与所述组织表面沟通，用于施加具有足够强度和周期的压力，从而通过所述组织表面中的孔隙使分子迁移。其次，可以通过超声波源提供超声波，超声波源用于施加具有足够强度和周期的超声波，从而通过所述组织表面中的孔隙使分子迁移。然后，可以通过组织表面由电场渗入（electroincorporation）将分子传送进入组织，电场渗入装置用于施加具有足够强度和周期的电场渗入，从而通过所述组织表面中的孔隙使包含分子的颗粒迁移。最后，离子渗透法也可作为驱动力。

就离子渗透法本身而言，其中，低电压施加在两个电极之间一定时间，以便将带电的分子通过已有的通路（例如发囊和汗线）进行传输。但是，在单位时间内传输的带电分子很有限，在许多情况下远远不能达到要求。电穿孔和离子渗透法相组合可以增加传输的带电分子数量，但条件是生成的通路必须是畅通无阻的。由电穿孔所生成的通路在短时间内是畅通的，但然后就会关闭。

在表面进行分子传输的一个例子是在皮肤或角质层(SC)进行的传输。组织层由一薄层坏死的细胞组成,这层坏死的细胞有高的电阻抗,从而对药物和基因进行皮肤传输产生了障碍。但是,通过施加短暂的高电压脉冲可以在该层产生孔隙,从而增加了角质层形成孔隙的不导电击穿,进而可以允许分子通过。

对于医学界希望采用电穿孔技术于组织表皮的情况,其大小、形状、部位、孔隙、和可达到性,都是不同的。理想情况是提供一种用于表皮分子传输的方法和装置的电极组件,该电极组件能够适用于不同的组织表面。

## 发明内容

本发明的一个主要目的是提供一种用于表面分子传输的方法和装置的电极组件,该电极组件可适用于各种不同区域、形状、孔隙、和可达到的组织表面。

根据本发明的主要方面,分子被传送到与组织表面进行物理接触,一个电极与该组织表面接触。通过该电极而将一个电场施加于该组织表面,这在该组织表面中形成孔隙。将一个驱动力施加于该组织表面,迫使分子通过组织表面进入组织深层。

根据本发明的一种用于组织表面的电穿孔的电极组件,包括:一个不导电载体,该不导电载体具有一个近表面,一个远表面,和多个从所述近表面贯穿到所述远表面的通孔;一个第一电极,所述电极位于所述远表面的至少一部分上并通过所述多个通孔的至少一部分延伸到所述近表面的至少一部分;以及一个第二电极,所述第二电极位于所述近表面的至少一部分上并与用于通过一个电场与所述组织表面相耦合的所述第一电极靠近并有一定距离。

根据本发明的用于表皮分子传输的装置，包括：一个第一电极组件，该组件包括：一个不导电载体，该不导电载体具有一个近表面，一个远表面，和多个从所述近表面贯穿到所述远表面的通孔，一个第一电极，所述电极位于所述远表面的至少一部分上并通过所述多个孔的至少一部分延伸到所述近表面的至少一部分，以及一个第二电极，所述第二电极位于所述近表面的至少一部分上并与用于通过一个电场与所述组织表面相耦合的所述第一电极靠近并有一定距离；一个第一电源，所述第一电源与所述第一电极组件相连，用于施加一个具有足够强度的脉冲电场以便在组织表面中产生孔隙；以及用于驱动分子通过所述组织表面的孔隙的装置

### 附图简述

图 1 示出了一个组合电穿孔和离子渗透装置的示意图；

图 2 是根据本发明的电极组件的远表面的视图；

图 3 是根据本发明的电极组件的近表面的视图；以及

图 4 是沿图 3 所示根据本发明的电极组件的 4-4 剖得的放大剖视图。

### 发明详述

本发明是要提供一种用于表皮分子传输的方法的装置的电极组件，该电极组件可适用于具有不同尺寸、形状、孔隙、和可达到性的组织表面。

电穿孔和离子渗透的组合也可以通过一个具有两个电极组件和两套电源的组合系统而予以实现。例如，本申请的发明人提交的美国专利 08/964,436（申请日为 1997 年 11 月 4 日，题为“用于传输药物和基因的电穿孔和离子渗透组合的方法和装置”）一文中，就



公开了一种与之有关的系统。该文的内容结合与此以为参考。广义而言，在上述对文件中披露的装置的一个示例示于图 1 之中。

参见图 1，其示出了一种组合的电穿孔和离子渗透装置。装置 10 包括一个电穿孔电源 12，一个第一电极组件 14，一个离子渗透电源 16，和一个第二电极组件 18，它们通过一个开关网络（20，22，24，26，28，30，32，和 34）以及所示导体相连。该第一和第二电极组件 14 和 18 分别包括一个第一和第二电极（未示出），该两个电极相隔一定空间。

在操作中，顺序对组织表皮进行电穿孔和离子渗入。在电穿孔的过程中，通过闭合开关 20，22，24，和 26 并断开开关 28，30，32，和 34，电穿孔电源 12 与第一电极组件 14 和第二电极组件 18 相连。在离子渗入过程中，离子渗入电源 16 通过闭合开关 28，30，32，和 34 并断开开关 20，22，24，和 26 而与第一电极 14 和第二电极 18 相连。

可选地，第二电极组件 18 可以只有一个电极（未示出）。在这样一个装置 10 中，开关 22 和 26 会一直保持断开，而开关 30 则一直保持闭合。在电穿孔过程中，电穿孔电源 12 通过闭合开关 20 和 24 并断开开关 28，32，和 34 而连到第一电极 14。在离子渗入过程中，离子渗入电源 16 通过闭合开关 28，32，和 34 并断开开关 20 和 24 以连到第一电极组件 14 和第二电极组件 18。

在装置 10 的一个实施例中，第一和第二电极组件 14，18 都有一个特殊贴片，用于组织表面的部分。通过该贴片可以得到的一个方案是该贴片也可以包括一个电极结构以生成电场。该电极结构可以位于该贴片之内或表面。该电极结构与贴片外面的两个导体相连，以至于电穿孔和离子渗透电源 12 和 16 可以暂时与该导体相连以提供电压脉冲。该贴片最好有一个贴面，以便将其附着于组织表

面。最好它还有一个保护表层，以便在将其附着于组织表面之前将其揭开。

当离子渗入被用于驱动力时，一个电穿孔电极最好与其他电穿孔电极相距一定距离，并且也成为该贴片的一部分，并位于其他电穿孔电极上方。离子渗入返回电极也可以远离该贴片电极组件或围绕它。一个电穿孔脉冲被施加到适当的电极上，以便在组织表面中产生孔隙。离子渗入流然后加于适当的两个电极之间以驱使药物和基因通过这些孔隙。

现在参见图 2，其示出了根据本发明的一个优选实施例的电极组件 40 的远表面视图。该电极组件 40 可代替图 1 所示的第一和第二电极组件 14 和 18 之一或两者。电极组件 40 包括一个不导电载体 42，它有多通孔 44 贯穿远表面和近表面（见图 3）。在远表面设有第一电极 46。该第一电极 46 通过具有多个通孔 44 的第一部分 48 延伸到近表面。该第一电极 46 不在多个通孔 44 的第二部分 50 附近。第一导体 52 与第一电极 46 相耦合。

参见图 3，其示出了根据本发明一个优选实施例的电极组件 40 的近表面视图。该近表面即为电极组件 40 的一个侧面，其通常位于电穿孔所要施加到的组织表面的部位或附近的部位。相应于远表面（参见图 2），该近表面有多通孔 44。第一电极 46 从远表面通过多个通孔 44 的第一部分 48 延伸。第二电极 54 位于近表面，该第二电极 54 位于多个通孔 44 的第二部分 50 上但不再延伸。第二导体在近表面上与第二电极 54 相耦合，在第一电极 46 和第二电极 54 之间的近表面上有一个绝缘载体 60。该绝缘载体 60 将第一电极 46 与第二电极 54 进行电隔离。在所示实施例中，绝缘载体 60 为环形或圆形。在近表面上的第一电极 46 是暴露的或展示多个圆形或盘形接触区。第二电极 54 覆盖了第一电极 46 圆形区域之间的电极组件 40 的外部区域。

参见图 4，其示出了沿图 3 所示根据本发明的电极组件的 4-4 剖得的放大剖视图。在该示图中尤其有趣的是可以看到电极 46 沿着多个通孔 44 的第一部分 48 延伸直到近表面。进而可以看到绝缘载体 60 将第一电极 46 和第二电极 54 电隔离。在第一电极和第二电极 46 和 54 之间的距离是由绝缘载体 60 所限定的。

如图 2、3、4 所示的电极组件 40 的实施例只是出于图示之目的。最终的结构将取决于具体的应用。因此总体尺寸、形状和厚度可能有所不同。多个通孔 44 的大小、形状、数量、和位置也可能有所不同。第一电极 46 和第二电极 54 的形状、厚度、和位置也可以调整。绝缘载体 60 的形状、厚度、和位置也可以变化。事实上，绝缘载体 60 不是必要的，而且可以由第一电极 46 和第二电极 54 之间的隔离空间所取代。

在优选实施例中，电极组件 40 采用印刷电路板的工艺生产。载体 42 是一柔性薄层，其允许电极组件依通常具有不规则形状的组织表面的轮廓而成。在一个实施例中，多个通孔 44 只是一部分，以便可以从位于远表面的贮存器中提供基因和药物，这些基因和药物通过通孔 40 到达组织表面。绝缘载体 60 焊接屏蔽，其减少在第一电极 46 和第二电极 54 之间通过组织表面的电流。但是第一电极 46 和第二电极 54 的距离较近，以限制电场对组织深层的穿透。

电穿孔的技术也可用于通过组织表面传送分子的系统和电极，其在美国专利 5,462,520 和 5,464,386 中已有详述。

本领域技术人员可以容易地对上述实施方案进行多种修改和改进，或应用于其它领域。本专利申请包括各种实施方案与应用。尽管本发明按照某些优选实施方案的内容进行了描述，本发明的范围由所附权利要求限定。

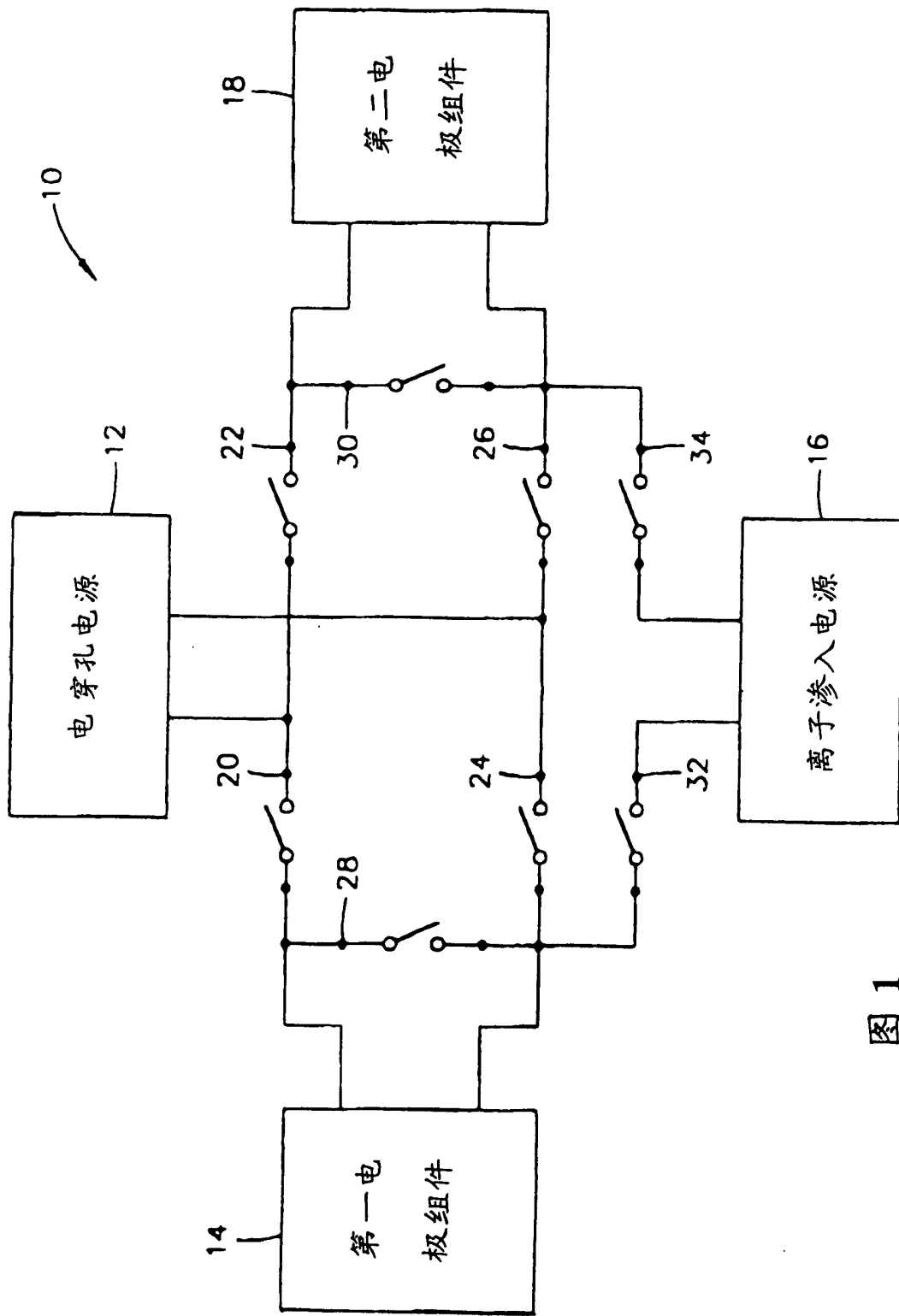


图 1

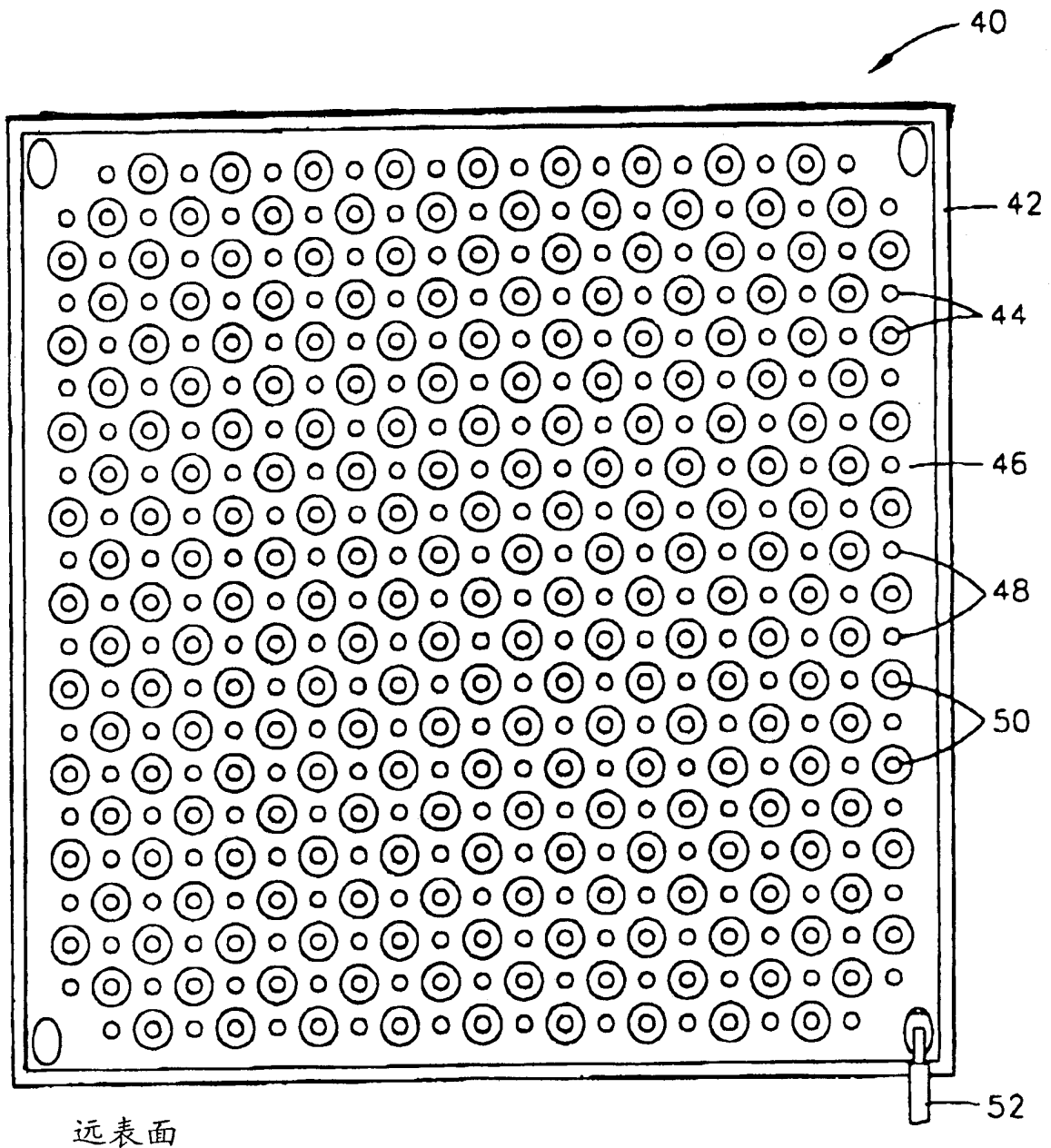


图 2

