



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월14일
(11) 등록번호 10-2793500
(24) 등록일자 2025년04월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 1/32 (2006.01) A61B 18/00 (2022.01)
A61B 18/14 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61M 5/00 (2006.01) A61N 1/04 (2006.01)
A61N 1/05 (2006.01) A61P 1/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61N 1/327 (2013.01)
A61B 17/3476 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7033381
- (22) 출원일자(국제) 2019년05월02일
심사청구일자 2022년04월28일
- (85) 번역문제출일자 2020년11월19일
- (65) 공개번호 10-2021-0018228
- (43) 공개일자 2021년02월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/030437
- (87) 국제공개번호 WO 2019/213421
국제공개일자 2019년11월07일
- (30) 우선권주장
62/665,553 2018년05월02일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
W02016161201 A2*
JP2004041434 A
US20100298761 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
그랜드 디케이드 디벨로프먼트스 리미티드
중국 홍콩 센트럴 퀸즈 로드 센트럴 99, 더 센터
유니트3302
- (72) 발명자
로드리게즈 존 에프.
미국 캘리포니아 92084 비스타 오스본 테라스
2459
풍 브랜드 당
미국 캘리포니아 92126 샌디에고 쓰리 시즌즈 로
드 9225
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 17 항

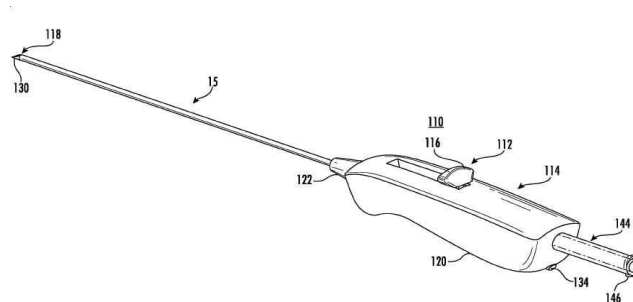
심사관 : 김의태

(54) 발명의 명칭 전기천공 시스템, 방법, 및 장치

(57) 요약

애플리케이션; 내시경, 투관침 등; 발전기; 및 약물 전달 디바이스를 포함할 수 있는, 전기천공을 위한 시스템, 방법, 및 장치가 본원에서 제공된다. 애플리케이션은 제어부, 제어부에 연결된 삽입 관, 제어부와 맞물리는 액추에이터, 및 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함할 수 있다. 복수 (뒷면에 계속)

대표도



의 전극은 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성될 수 있다. 제1 전극의 제1 팁과 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 후퇴된 위치에서보다 전개된 위치에서 더 클 수 있다. 다양한 치료 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61B 17/3478 (2013.01)
A61B 18/1477 (2013.01)
A61B 18/1492 (2013.01)
A61K 38/20 (2013.01)
A61K 38/208 (2013.01)
A61M 5/00 (2013.01)
A61N 1/0412 (2013.01)
A61N 1/0509 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/742,684 2018년10월08일 미국(US)
 62/745,699 2018년10월15일 미국(US)
 62/755,001 2018년11월02일 미국(US)
 62/824,011 2019년03월26일 미국(US)

(72) 발명자

트위티 크리스토퍼 지.

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 제네럴 아토믹스
 코트 3565 스위트 100

진 제이슨

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 제네럴 아토믹스
 코트 3565 스위트 100

명세서

청구범위

청구항 1

전기천공을 위한 애플리케이션으로서,

제어부;

상기 제어부에 연결된 삽입 관;

상기 제어부와 맞물리고, 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능한, 액추에이터;

제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극;

상기 삽입 관 내에 적어도 부분적으로 이동 가능하게 배치된 캐리어;

상기 캐리어에 대해 축방향으로 병진 운동할 수 있는 내부 부재; 및

제2 액추에이터를 포함하고,

여기서 상기 복수의 전극은 상기 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고,

상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서 보다 상기 전개된 위치에서 더 크고,

상기 제1 전극 및 상기 제2 전극은 각각 상기 캐리어 내에 적어도 부분적으로 배치되고, 상기 캐리어는 상기 제1 전극과 연관된 제1 부분 및 상기 제2 전극과 연관된 제2 부분을 정의하고, 상기 제1 부분 및 상기 제2 부분은 상기 후퇴된 위치로부터 상기 전개된 위치로 이동할 때 서로 반경 방향으로 멀리 확장하도록 구성되고,

상기 내부 부재는 상기 제2 액추에이터에 의해 별개로 작동하고, 상기 제2 액추에이터는 상기 캐리어가 상기 액추에이터에 의해 작동된 후 상기 내부 부재를 작동시켜 상기 캐리어의 상기 제1 부분과 상기 제2 부분을 분리시킬 수 있는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 팁 및 상기 제2 팁은 상기 후퇴된 위치에서 상기 삽입 관 내에서 완전히 오목하게 되고, 여기서 적어도 상기 제1 팁 및 상기 제2 팁은 상기 전개된 위치에서 상기 삽입 관으로부터 인접하는 조직으로 연장되도록 구성되는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 전개된 위치에서, 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 삽입 관의 원위 단부의 외경보다 큰, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 삽입 관은 상기 삽입 관의 원위 단부에 정의된 제1 각진 채널 및 제2 각진 채널을 포함하고,

여기서 상기 제1 각진 채널 및 상기 제2 각진 채널은 각각 상기 삽입 관의 길이방향 축에 예각으로 배향되고,

여기서 상기 제1 전극은 상기 전개된 위치에서 상기 제1 각진 채널을 통해 적어도 부분적으로 연장되도록 구성되고,

여기서 상기 제2 전극은 상기 전개된 위치에서 상기 제2 각진 채널을 통해 적어도 부분적으로 연장되도록 구성되고,

여기서 상기 후퇴된 위치에서, 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극은 상기 삽입 관 내에서 서로 평행하게

배치되고, 그리고

여기서 상기 전개된 위치에서, 상기 제1 전극의 적어도 일부분 및 상기 제2 전극의 적어도 일부분은 상기 제1 각진 채널 및 상기 제2 각진 채널의 각각의 예각으로 배치되는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션이다.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 제1 전극 및 상기 제2 전극과 맞물리는 블래더를 더 포함하고, 여기서 상기 블래더는 상기 후퇴된 위치에서 상기 삽입 관 내에 완전히 배치되고, 여기서 상기 블래더는 상기 전개된 위치에서 상기 삽입 관의 외부에 적어도 부분적으로 배치되는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션이다.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극의 적어도 일부분은 니티놀을 포함하고, 여기서 상기 니티놀은 상기 복수의 전극이 상기 전개된 위치에 있는 경우에 형상을 변화시키도록 구성되고, 여기서 상기 니티놀은 신체 온도 위에서 형상을 변화시키도록 구성되는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션이다.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 제1 전극 및 제2 전극 각각에 부착된 니티놀 슬리브를 더 포함하고, 여기서 상기 니티놀은 상기 복수의 전극이 상기 전개된 위치에 있는 경우에 형상을 변화시키도록 구성되고, 여기서 상기 니티놀은 신체 온도 위에서 형상을 변화시키도록 구성되는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션이다.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극은 비선형인, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션이다.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 내부 부재는 상기 액추에이터로부터 힘을 수용해서 상기 캐리어의 상기 제1 부분 및 상기 제2 부분을 반경 방향으로 외향으로 확장시키도록 구성되는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션이다.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 제1 부분과 상기 제2 부분 사이에 배치된 스프링을 더 포함하고, 여기서 상기 스프링은 상기 캐리어의 상기 제1 부분 및 상기 제2 부분을 반경 방향으로 외향으로 확장시키도록 구성되는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션이다.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 애플리케이션의 삽입 관을 경유하여 표적 부위와 약물 전달 디바이스를 유체 연결하도록 구성된 약물 전달 채널을 더 포함하는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션이다.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 액추에이터는 상기 표적 부위를 향해 상기 약물 전달 채널을 변위시키도록 구성되는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션이다.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 약물 전달 채널은 상기 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 상기 복수의 전극과 동시에 상기 약물 전달 채널의 후퇴된 위치와 상기 약물 전달 채널의 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션이다.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 삽입 관은 원위 단부에서 관통 틈을 정의하는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이션이다.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 삽입 관은 가요성 부분을 포함하고, 여기서 상기 가요성 부분은 상기 삽입 관의 원위 단부를 조종하도록 구성되는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이터.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 삽입 관은 강성 부분을 포함하고, 여기서 상기 강성 부분은 상기 삽입 관의 원위 단부와 상기 애플리케이터의 제어부 사이에 배치되고, 여기서 상기 애플리케이터는 상기 삽입 관 내에 배치된 적어도 하나의 케이블을 포함하고, 여기서 상기 적어도 하나의 케이블은 상기 삽입 관의 원위 단부와 상기 강성 부분 사이에서 상기 애플리케이터에 부착되어 상기 삽입 관의 원위 단부를 조종하는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이터.

청구항 17

전기천공을 위한 시스템으로서,

전기천공을 위한 애플리케이터로,

제어부;

상기 제어부에 연결된 삽입 관;

상기 제어부와 맞물리고, 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능한, 액추에이터;

제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극;

상기 삽입 관 내에 적어도 부분적으로 이동 가능하게 배치된 캐리어;

상기 캐리어에 대해 축방향으로 병진 운동할 수 있는 내부 부재; 및

제2 액추에이터를 포함하는, 상기 전기천공을 위한 애플리케이터;

작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스;

상기 복수의 전극에 전기적으로 연결되고, 전기 신호를 상기 복수의 전극에 전달하도록 구성되는, 발전기; 및

상기 삽입 디바이스의 작업 채널을 통해 하나 이상의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 포함하고,

상기 복수의 전극은 상기 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고,

상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 크고,

상기 제1 전극 및 상기 제2 전극은 각각 상기 캐리어 내에 적어도 부분적으로 배치되고, 상기 캐리어는 상기 제1 전극과 연관된 제1 부분 및 상기 제2 전극과 연관된 제2 부분을 정의하고, 상기 제1 부분 및 상기 제2 부분은 상기 후퇴된 위치로부터 상기 전개된 위치로 이동할 때 서로 반경 방향으로 멀리 확장하도록 구성되고,

상기 내부 부재는 상기 제2 액추에이터에 의해 별개로 작동하고, 상기 제2 액추에이터는 상기 캐리어가 상기 액추에이터에 의해 작동된 후 상기 내부 부재를 작동시켜 상기 캐리어의 상기 제1 부분과 상기 제2 부분을 분리시킬 수 있고,

상기 애플리케이터의 삽입 관의 적어도 일부분은 상기 작업 채널을 통과하도록 구성되는, 상기 전기천공을 위한 시스템.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 5월 2일자로 출원된 다음의 미국 가특허 출원 제62/665,553호; 2018년 10월 8일자로 출원된 제62/742,684호; 2018년 10월 15일자로 출원된 제62/745,699호; 2018년 11월 2일자로 출원된 제62/755,001호; 및 2019년 3월 26일자로 출원된 제62/824,011호의 이익을 주장하며, 이들 문헌은 그 전문이 본원에 완전히 기재된 것처럼 본원에 참고로 인용된다.

배경 기술

[0003] 전기장은 표적 세포의 투과성을 증가시키고 환자에게 다양한 국소 치료를 투여하기 위해 전기천공으로 알려진

공정을 통해 세포에 기공을 생성하는 데 사용될 수 있다. 폐 내의 종양을 치료하기 위해서와 같이, 신체의 접근하기 어려운 구역에 전기천공 요법이 필요하고, 이러한 접근하기 어려운 구역 내로 전기천공 디바이스를 여전히 맞출 수 있는 상태에서 큰 치료 구역을 제공할 필요가 있다. 또한 높은 정밀도와 최소 침습성으로 다양한 치료제와 요법을 투여할 필요가 있다.

[0004] 적용된 노력, 독창성 및 혁신을 통해, 이 확인된 문제들 중 다수는 본 발명의 실시예들에 포함되는 해결책을 개발하여 해결되었으며, 그 중 많은 예가 본원에서 상세히 설명된다.

발명의 내용

[0005] 본원에는 전기천공(electroporation) 시스템, 애플리케이션, 연관된 치료 및 사용 방법, 및 연관된 장치가 개시된다. 일부 실시예에서, 전기천공을 위한 애플리케이션이 제공될 수 있다. 애플리케이션은 제어부, 제어부에 연결된 삽입 관, 제어부와 맞물리는 액추에이터, 및 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 액추에이터의 적어도 일부는 제어부 및 삽입 관에 대해 이동 가능할 수 있다. 복수의 전극은 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 제1 전극의 제1 팁과 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 후퇴된 위치에서보다 전개된 위치에서 더 클 수 있다.

[0006] 일부 실시예에서, 복수의 전극은 후퇴된 위치에서 삽입 관 내에서 완전히 오목해질 수 있다. 제1 전극 및 제2 전극의 적어도 일부는 전개된 위치에서 삽입 관으로부터 인접한 조직으로 연장되도록 구성될 수 있다.

[0007] 전개된 위치에서, 제1 전극의 제1 팁과 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 삽입 관의 외경보다 클 수 있다.

[0008] 일부 실시예에서, 삽입 관은 삽입 관의 원위 단부에 정의된 제1 각진 채널 및 제2 각진 채널을 포함할 수 있다. 제1 각진 채널 및 제2 각진 채널은 각각 삽입 관의 길이방향 축에 대해 예각으로 배향될 수 있다. 제1 전극은 전개된 위치에서 제1 각진 채널을 통해 적어도 부분적으로 연장되도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 제2 전극은 전개된 위치에서 제2 각진 채널을 통해 적어도 부분적으로 연장되도록 구성될 수 있다. 후퇴된 위치에서, 제1 전극 및 제2 전극은 삽입 관 내에서 서로 평행하게 배치될 수 있다. 전개된 위치에서, 제1 전극의 적어도 일부 및 제2 전극의 적어도 일부는 제1 각진 채널 및 제2 각진 채널의 각각의 예각으로 배치될 수 있다.

[0009] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 제1 전극 및 제2 전극과 맞물리는 블래더를 포함할 수 있다. 블래더는 후퇴된 위치에서 삽입 관 내에 완전히 배치될 수 있고, 블래더는 전개된 위치에서 삽입 관의 외부에 적어도 부분적으로 배치될 수 있다.

[0010] 일부 실시예에서, 제1 전극 및 제2 전극의 적어도 일부는 니티놀을 포함할 수 있다. 니티놀은 복수의 전극이 전개된 위치에 있는 경우에 형상을 변화시키도록 구성될 수 있고, 니티놀은 신체 온도 위에서 형상을 변화시키도록 구성될 수 있다.

[0011] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 제1 전극 및 제2 전극 각각에 부착된 니티놀 슬리브를 포함할 수 있으며, 여기서 니티놀은 복수의 전극이 전개된 위치에 있는 경우에 형상을 변화시키도록 구성되고, 니티놀은 신체 온도 위에서 형상을 변화시키도록 구성된다.

[0012] 일부 실시예에서, 제1 전극 및 제2 전극은 비선형일 수 있다.

[0013] 애플리케이션은 삽입 관 내에 적어도 부분적으로 이동 가능하게 배치된 캐리어를 포함할 수 있다. 제1 전극 및 제2 전극은 각각 캐리어 내에 적어도 부분적으로 배치될 수 있다. 캐리어는 제1 전극과 연관된 제1 부분 및 제2 전극과 연관된 제2 부분을 정의할 수 있고, 제1 부분 및 제2 부분은 후퇴된 위치로부터 확장된 위치로 이동할 때 서로 반경 방향으로 멀리 확장하도록 구성될 수 있다. 애플리케이션은, 액추에이터로부터 힘을 수용해서 캐리어의 제1 부분 및 제2 부분을 반경 방향 외향으로 확장시키도록 구성된 내부 부재를 포함할 수 있다. 애플리케이션은 제1 부분과 제2 부분 사이에 배치된 스프링을 포함할 수 있다. 스프링은 캐리어의 제1 부분 및 제2 부분을 반경 방향 외향으로 확장시키도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 애플리케이션은 애플리케이션의 삽입 관을 경유하여 표적 부위와 약물 전달 디바이스를 유체 연결하도록 구성된 약물 전달 채널을 포함할 수 있다.

[0014] 일부 실시예에서, 액추에이터는 표적 부위를 향해 약물 전달 채널을 변위시키도록 구성될 수 있다. 약물 전달 채널은 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 복수의 전극과 동시에 약물 전달 채널의 후퇴된 위치와 약물 전달 채널의 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 삽입 관은 원위 단부에서 관통 팁

을 정의한다.

- [0015] 다른 실시예에서, 전기천공을 위한 시스템이 제공된다. 시스템은 제어부, 제어부에 연결된 삽입 관, 제어부와 맞물리는 액추에이터, 및 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함할 수 있는 애플리케이션을 포함할 수 있다. 시스템은 작업 채널을 정의하는 내시경, 투관침 등, 복수의 전극에 전기적으로 연결된 발전기, 및 내시경(예를 들어, 가요성 내시경, 강성 내시경, 투관침 등)의 작업 채널을 통해 하나 이상의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함할 수 있다.
- [0016] 본원에서 사용되는, 용어 "제어부"는 전기 펄스 및/또는 하나 이상의 치료제를 각각 수용하기 위한 하나 이상의 전기 및/또는 유압 연결부를 갖는 애플리케이션의 사용자 조작 가능한 부분을 지칭할 수 있다. 본원에서 사용되는, 용어 "삽입 관"은 임의의 단면 형상을 갖는 애플리케이션의 임의의 세장형의 중공형 부분을 지칭할 수 있으며, 그 중 적어도 일부는 환자 내로 삽입되도록 구성되고, 전기 펄스 및/또는 하나 이상의 치료제는 표적 치료 부위로 향하도록 구성된다.
- [0017] 일부 실시예에서, 액추에이터의 적어도 일부분은 제어부 및 삽입 관에 대해 이동 가능하다. 복수의 전극은 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성될 수 있다. 제1 전극의 제1 팁과 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 후퇴된 위치에서보다 전개된 위치에서 더 클 수 있다. 애플리케이션의 삽입 관의 적어도 일부분은 작업 채널을 통과하도록 구성될 수 있다. 발전기는 전기 신호를 복수의 전극에 전달하도록 구성될 수 있다.
- [0018] 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 제1 전극의 제1 팁과 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 작업 채널의 내경보다 클 수 있다.
- [0019] 일부 실시예에서, 후퇴된 위치에서, 삽입 관 및 복수의 전극은 내시경 등의 작업 채널을 통과하도록 구성될 수 있다.
- [0020] 시스템은, 발전기가 제1 전극 및 제2 전극에 전기 신호를 송신하고 제1 전극 및 제2 전극 사이에 배치된 조직의 임피던스를 나타내는 전기 신호를 수신하게 하도록 구성된 프로세서를 포함할 수 있다.
- [0021] 일부 실시예에서, 내시경은 기관지경일 수 있다.
- [0022] 또 다른 실시예에서, 종양을 내시경 또는 복강경으로 치료하는 방법이 제공될 수 있다. 상기 방법은 내시경의 원위 단부가 표적 부위에 인접하여 배치될 때까지 내시경 등을 환자 내로 삽입하는 단계, 약물 전달 디바이스의 일부분을 내시경의 작업 채널 내에 삽입해서, 약물 전달 디바이스의 일부분이 표적 부위에 인접하게 위치되도록 하는 단계, 약물 전달 디바이스로부터 표적 부위로 치료제를 투여하는 단계, 약물 전달 디바이스의 일부분을 내시경에서 제거하는 단계, 애플리케이션의 삽입 관을 내시경의 작업 채널 내에 삽입해서, 복수의 전극을 포함하는, 삽입 관의 원위 단부가 표적 부위에 인접하게 위치되도록 하는 단계, 하나 이상의 전기 펄스를 발전기로부터 전극으로 전달해서 표적 부위에서 조직을 전기천공하는 단계, 및 애플리케이션과 내시경을 환자에게서 제거하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0023] 다른 실시예에서, 전기천공을 위한 시스템이 제공될 수 있다. 시스템은 제어부, 제어부에 연결된 삽입 관, 제어부와 맞물리는 액추에이터, 및 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함할 수 있는 애플리케이션을 포함할 수 있다. 시스템은 작업 채널을 정의하는 투관침, 복수의 전극에 전기적으로 연결된 발전기, 및 투관침의 작업 채널을 통해 하나 이상의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 투관침은 하나 이상의 요법을 투여하기 위해 안내된 이미지 하에서 대상의 복강을 천공하거나 달리 접근하도록 구성될 수 있다.
- [0024] 일부 실시예에서, 액추에이터의 적어도 일부분은 제어부 및 삽입 관에 대해 이동 가능할 수 있다. 복수의 전극은 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 제1 전극의 제1 팁과 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 후퇴된 위치에서보다 전개된 위치에서 더 크다. 애플리케이션의 삽입 관의 적어도 일부분은 내장 병변에 접근하기 위해 작업 채널을 통과하도록 구성될 수 있다. 발전기는 전기 신호를 복수의 전극에 전달하도록 구성될 수 있다.
- [0025] 일부 실시예에서, 내장 병변을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 투관침의 원위 단부가 내장 병변을 포함하는 표적 부위에 인접하여 배치될 때까지 투관침을 환자 내로 삽입하는 단계; 약물 전달 디바이스의 일부분을 투관침의 작업 채널 내에 삽입해서, 약물 전달 디바이스의 일부분이 표적 부위에 인접하게 위치되도록 하는 단계; 약물 전달 디바이스로부터 표적 부위로 치료제를 투여하는 단계; 약물 전달 디바이스의 일부분을 투관침에

서 제거하는 단계; 애플리케이션의 삽입 관을 투관침의 작업 채널 내에 삽입해서, 복수의 전극을 포함하는, 삽입 관의 원위 단부가 표적 부위에 인접하게 위치되도록 하는 단계; 하나 이상의 전기 펄스를 발전기로부터 전극으로 전달해서 표적 부위에서 조직을 전기천공하는 단계; 및 애플리케이션과 투관침을 환자에게서 제거하는 단계를 포함할 수 있다.

[0026] 일부 실시예에서, 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 치료 분자의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계, 및 전기천공 요법을 종양에 투여하는 단계를 포함한다. 전기천공 요법은 본원에서 설명되는 전기천공 시스템 중 임의의 것을 사용하여 종양에 전기 펄스를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 종양은 양성 또는 비양성일 수 있다. 종양은 고형 종양, 표면 병변, 비표면 병변, 체표면으로부터 15 cm 이내의 내장 병변, 또는 내장 병변일 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 설명되는 방법은 원발성 종양뿐만 아니라 원거리 종양 및 전이를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 설명되는 방법은 종양의 크기를 감소시키거나, 용적을 감축시키거나, 종양의 성장을 억제하거나, 암 세포의 성장을 억제하거나, 전이를 억제하거나 감소시키거나, 전이성 암의 진행을 감소시키거나 억제하거나, 및/또는 암을 앓고 있는 대상체에서 암의 재발을 감소시키는 것을 제공한다. 종양은 특정 유형의 종양 또는 암으로 제한되지 않는다.

[0027] 일부 실시예에서, 치료 분자는 애플리케이션의 약물 전달 디바이스로 투여된다. 치료 분자는 치료용 폴리펩티드를 암호화하는 발현 벡터를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 발현 벡터는 공동-자극 폴리펩티드, 면역조절 폴리펩티드, 면역자극 사이토카인, 관문 억제제, 보강제, 항원, 또는 유전적 보강제-항원 융합 폴리펩티드 중 하나 이상을 암호화한다. 공동-자극 분자는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: GITR, CD137, CD134, CD40L, 및 CD27 작용제. 일부 실시예에서, 발현 벡터는 CXCL9, 항-CD3 scFv, 또는 항-CTLA-4 scFv를 포함하는 폴리펩티드를 암호화한다. 면역자극 사이토카인은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: TNF α, IL-1, IL-10, IL-12, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-15, IL-15R α, IL-23, IL-27, IFN α, IFN β, IFN γ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-21, TGF β, 및 TNF α, IL-1, IL-10, IL-12, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-15, IL-15R α, IL-23, IL-27, IFN α, IFN β, IFN γ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-21, TGF β의 임의의 2개의 조합 일부 실시예에서, 발현 벡터는 항-CD3 scFv, CXCL9, 또는 항-CTLA-4 scFv를 암호화한다. 일부 실시예에서, 발현 벡터는 항CD3 scFv 및 IL-12를 암호화한다. 일부 실시예에서, 발현 벡터는 IL-12 및 CXCL9를 암호화한다.

[0028] 상기 방법은 관문 억제제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 전신 투여된다. 관문 억제제는 면역자극 사이토카인을 암호화하는 발현 벡터 상 또는 제2 발현 벡터 상에 암호화되어 전기천공 요법에 의해 양성 종양으로 전달될 수 있다. 관문 억제제는 면역자극 사이토카인의 전기천공 이전, 동시 또는 이후에 투여될 수 있다.

[0029] 일부 실시예에서, 발현 벡터는 다음을 포함한다:

[0030] a) P - A - T - C,

[0031] b) P - A - T - B - T - C, 또는

[0032] c) P - C - T - A - T - B

[0033] 여기서 P는 프로모터이고, T는 번역 변형 요소이고, A는 면역조절 분자, 면역조절분자 사슬 또는 공동-자극 분자를 암호화하고, B는 면역조절 분자, 면역조절 분자 사슬 또는 공동-자극 분자를 암호화하고, C는 면역조절 분자, 면역조절 분자 사슬, 공동자극 분자, 유전자 보강제, 항원, 유전자 보강제-항원 융합 폴리펩티드, 케모카인, 또는 항원 결합 폴리펩티드를 암호화한다.

[0034] 상기 방법은 또한 종양에 접근하기 위해 애플리케이션의 원위 단부로 조직을 뚫는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 EIS를 사용하여 전기천공 파라미터를 최적화하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0035] 일부 실시예에서, 포유류 조직에서 종양 세포 성장의 재발을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 종양 및/또는 종양 변연 조직에 치료 분자를 투여하는 단계, 및 본원에 개시된 전기천공 시스템 중 임의의 것을 사용하여 종양 및/또는 종양 변연 조직에 전기천공 요법을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0036] 일부 실시예에서, 치료 분자를 투여하는 단계는 치료 분자를 암호화하는 발현 벡터를 종양 및/또는 종양 변연 조직에 주사하는 단계를 포함한다. 전기천공 요법은 종양 세포 성장의 외과적 절제 또는 절개 전 또는 후에 투여될 수 있다.

[0037] 일부 실시예에서, 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 적어도 하나의 DNA 기반 치료제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계, 및 전기천공 애플리케이션 및 발전기를 사용하여 적어도 하나의

DNA 기반 치료제를 종양의 복수의 세포 내로 형질감염시키는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 발전기는 전기천공 애플리케이터를 경유하여 저전압 전기천공 펄스를 종양에 적용할 수 있다. 일부 실시예에서, 치료 영역에서 종양 세포의 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 또는 적어도 10%가 형질감염된다.

- [0038] 일부 실시예에서, 저전압 전기천공 펄스는 700 V/cm 이하의 필드를 포함한다. 일부 실시예에서, 저전압 전기천공 펄스는 600 V/cm 이하의 필드를 포함한다. 일부 실시예에서, 저전압 전기천공 펄스는 500 V/cm 이하의 필드를 포함한다. 일부 실시예에서, 저전압 전기천공 펄스는 400 V/cm 이하의 필드를 포함한다.
- [0039] 일부 실시예에서, 각각의 저전압 전기천공 펄스는 1 ms 이상의 지속 시간을 정의한다. 일부 실시예에서, 각각의 저전압 전기천공 펄스는 1 ms 내지 1 초의 지속 시간을 정의한다.
- [0040] 일부 실시예에서, 저전압 전기천공 펄스는 600 V 이하의 전압을 정의한다. 일부 실시예에서, 저전압 전기천공 펄스는 600 V 내지 5 V의 전압을 포함한다.
- [0041] 일부 실시예에서, 애플리케이터는 제어부; 제어부에 연결된 삽입 관; 제어부와 맞물리는 액추에이터; 및 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함할 수 있다. 액추에이터의 적어도 일부분은 제어부 및 삽입 관에 대해 이동 가능할 수 있다. 일부 실시예에서, 복수의 전극은 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성될 수 있다. 제1 전극의 제1 팁과 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 후퇴된 위치에서보다 전개된 위치에서 더 클 수 있다. 일부 실시예에서, 발전기는 복수의 전극에 전기적으로 연결될 수 있고, 발전기는 전기 신호를 복수의 전극에 전달할 수 있다.
- [0042] 일부 실시예에서, 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 적어도 하나의 DNA 기반 치료제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계, 전기천공 애플리케이터 및 발전기를 사용하여 적어도 하나의 DNA 기반 치료제를 종양의 복수의 세포 내로 형질감염시키는 단계를 포함할 수 있으며, 여기서 상기 발전기는 전기천공 애플리케이터를 경유하여 고전압 전기천공 펄스를 종양에 적용하도록 구성되고; 여기서 적어도 하나의 DNA 기반 치료제의 8-10%가 종양의 세포 내로 형질감염된다.
- [0043] 일부 실시예에서, 비반응성 대상체에서 관문 억제제 비반응성을 조절하는 방법이 제공될 수 있다. 상기 방법은 적어도 하나의 관문 억제제를 비반응성 대상체에게 투여하는 단계; 사이토카인을 코딩하는 적어도 하나의 플라스미드의 유효 투여량으로 비반응성 대상체에서의 종양을 주사하는 단계; 및 전기천공 요법을 종양에 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0044] 상기 방법의 일부 실시예에서, 종양은 간 내에 있을 수 있다. 일부 실시예에서, 종양은 간세포 암종일 수 있다. 일부 실시예에서, 사이토카인은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: TNF α , IL-1, IL-10, IL-12, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-15, IL-15R α , IL-23, IL-27, IFN α , IFN β , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-21, TGF β , 및 TNF α , IL-1, IL-10, IL-12, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-15, IL-15R α , IL-23, IL-27, IFN α , IFN β , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-21, TGF β 의 임의의 2개의 조합. 일부 실시예에서, 사이토카인은 IL-12일 수 있다. 일부 실시예에서, CXCL9, 항-CD3 scFv, 또는 항-CTLA-4 scFv를 암호화하는 플라스미드는 간 종양에 투여될 수 있다.
- [0045] 일부 실시예에서, 전기천공을 위한 투관침 기반 시스템이 제공될 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 투관침 기반 시스템은 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 상기 제어부와 맞물리고, 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능한, 액추에이터; 및 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 상기 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되는, 상기 복수의 전극;을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 제1 전극의 제1 팁과 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 후퇴된 위치에서보다 전개된 위치에서 더 크다. 시스템은 작업 채널을 정의하는 투관침을 더 포함할 수 있으며, 여기서 애플리케이터의 삽입 관의 적어도 일부분은 작업 채널을 통과하도록 구성된다. 일부 실시예에서, 시스템은 복수의 전극에 전기적으로 연결된 발전기를 포함할 수 있으며, 발전기는 전기 신호를 복수의 전극에 전달하도록 구성된다. 시스템은 투관침의 작업 채널을 통해 하나 이상의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함할 수 있다.
- [0046] 일 측면에서, 본 발명은 조직의 전기천공을 위한 애플리케이터에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 애플리케이터는 제어부, 제어부에 연결된 삽입 관, 제어부와 맞물리는 액추에이터 및 복수의 전극을 포함한다. 복수의 전극은 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함한다. 복수의 전극은 액추에이터의 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성된다.

- [0047] 일부 실시예에서, 제1 전극의 제1 팁과 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 후퇴된 위치에서보다 전개된 위치에서 더 크다. 일부 실시예에서, 삽입 관은 내부에 배치된 약물 전달 채널을 포함하며, 약물 전달 채널은 적어도 하나의 치료제를 수용하도록 구성된다. 일부 실시예에서, 약물 전달 채널은 복수의 전극으로 후퇴하고 전개하도록 구성된다. 일부 실시예에서, 시스템은 상기 애플리케이션 및 별도의 약물 전달 애플리케이션을 포함한다. 일부 실시예에서, 시스템은 상기 애플리케이션 및 상기 애플리케이션에 작동적으로 연결된 저전압 발전기를 포함한다.
- [0048] 일 측면에서, 본 발명은 조직의 전기천공을 위한 시스템에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 시스템의 애플리케이션은 삽입 관을 갖는 바디부, 바디부와 맞물리는 액추에이터 및 적어도 하나의 전극을 포함한다. 적어도 하나의 전극은 제1 팁을 갖는 제1 전극을 포함한다. 적어도 하나의 전극은 액추에이터의 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성된다. 발전기는 저전압이고 적어도 하나의 전극에 전기적으로 연결된다.
- [0049] 일부 실시예에서, 시스템은 내부에 삽입 관을 폐기하도록 구성된 내시경을 포함한다. 일부 실시예에서, 애플리케이션은 내부에 배치된 약물 전달 채널을 포함하고, 약물 전달 채널은 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된다.
- [0050] 일 측면에서, 본 발명은 내장 병변과 같은 병든 조직을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 내시경의 원위 단부가 상기 병든 조직을 포함하는 표적 부위에 인접하게 배치될 때까지 내시경을 환자 내로 삽입하는 단계; 애플리케이션의 일부분을 상기 내시경의 작업 채널 내로 삽입해서, 애플리케이션의 일부분이 표적 부위에 인접하게 위치되며, 내시경이 표적 부위에 인접하게 위치되도록 하는 단계; 적어도 하나의 치료제를 상기 애플리케이션을 통해 상기 표적 부위에 투여하는 단계; 상기 애플리케이션을 작동시켜 상기 애플리케이션의 복수의 전극을 배치하는 단계; 및 하나 이상의 전기 펄스를 발전기로부터 전극으로 전달해서 표적 부위에서 조직을 전기천공하는 단계를 포함한다.
- [0051] 일부 실시예에서, 질환 조직을 치료하는 방법은 내시경의 원위 단부가 질환 조직을 포함하는 표적 부위에 인접하게 배치될 때까지 내시경을 환자 내로 삽입하는 단계; 약물 전달 디바이스의 일부분을 내시경의 작업 채널 내에 삽입해서, 약물 전달 디바이스의 일부분이 표적 부위에 인접하게 위치되며, 내시경이 표적 부위에 인접하게 위치되도록 하는 단계; 약물 전달 디바이스로부터 표적 부위로 적어도 하나의 치료제를 투여하는 단계; 약물 전달 디바이스의 일부분을 내시경에서 제거하는 단계; 애플리케이션의 삽입 관을 내시경의 작업 채널 내로 삽입해서, 복수의 전극을 포함하는, 삽입 관의 원위 단부가 표적 부위에 인접하게 위치되며, 내시경이 표적 부위에 인접하게 위치되도록 하는 단계; 하나 이상의 전기 펄스를 발전기로부터 전극으로 전달해서 표적 부위에서 조직을 전기천공하는 단계; 및 애플리케이션과 내시경을 환자로부터 제거하는 단계를 포함한다.
- [0052] 일부 실시예에서, 질환 조직을 치료하는 방법은 상기 약물 전달 디바이스의 일부분이 질환 조직을 포함하는 표적 부위에 인접하게 배치될 때까지 약물 전달 디바이스를 환자 내로 삽입하는 단계; 약물 전달 디바이스로부터 표적 부위로 치료제를 투여하는 단계; 약물 전달 디바이스를 환자에게서 제거하는 단계; 내시경의 원위 단부가 상기 병든 조직을 포함하는 표적 부위에 인접하게 배치될 때까지 내시경을 환자 내로 삽입하는 단계; 애플리케이션의 삽입 관을 상기 내시경의 작업 채널 내로 삽입해서, 복수의 전극을 포함하는, 삽입 관의 원위 단부가 표적 부위에 인접하게 위치되며, 내시경이 표적 부위에 인접하게 위치되도록 하는 단계; 하나 이상의 전기 펄스를 발전기로부터 전극으로 전달해서 표적 부위에서 조직을 전기천공하는 단계; 및 애플리케이션과 내시경을 환자로부터 제거하는 단계를 포함한다.
- [0053] 예시적인 실시예에서, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법에 비반응성이거나 비반응성인 것으로 예측되는 대상체의 폐에서 병변을 치료하는 방법은, IL-12를 코딩하는 적어도 하나의 플라스미드의 유효 투여량을 상기 병변에 투여하는 단계; 전기천공 요법을 상기 병변에 투여하는 단계; 및 적어도 하나의 관문 억제제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; 여기서 상기 전기천공 요법을 투여하는 단계는, 애플리케이션으로, 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고; 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 상기 애플리케이션을 포함하는, 전기천공 시스템을 사용하여 상기 병변에 전기 펄스를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 시스템은 복수의 전극에 전기적으로 연결된 발전기를 더 포함할 수 있으며, 상기 전기 펄스를 병변에 투여하는 것은 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극을 상기 병변 내로 또는 이에 인접하게 배치하고, 상기 발전기로부터 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극으로 상기 전기 펄스를 전달하는 것을 포함한다.

- [0054] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부는 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 한다.
- [0055] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 강성 투관침 또는 가요성 내시경 중 하나를 포함하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이션의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 병변에 접근하도록 구성된다.
- [0056] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 상기 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 플라즈마 또는 상기 적어도 하나의 관문 억제제 중 적어도 하나를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함한다.
- [0057] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 상기 적어도 하나의 플라즈마 또는 상기 적어도 하나의 관문 억제제 중 적어도 하나를 상기 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 추가로 정의한다.
- [0058] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 상기 적어도 하나의 플라즈마, 상기 적어도 하나의 관문 억제제, 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 더 포함한다.
- [0059] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 상기 적어도 하나의 플라즈마, 상기 적어도 하나의 관문 억제제, 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 전 또는 투여 중에 상기 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함한다.
- [0060] 일부 실시예에서, 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다. 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 가질 수 있다.
- [0061] 일부 실시예에서, 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다.
- [0062] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 플라즈마는 타보키노겐 텔세플라즈마(tavokinogene telseplasmid)를 포함한다.
- [0063] 일부 실시예에서, 관문 억제제는 전신 투여된다.
- [0064] 일부 실시예에서, 관문 억제제는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체이다.
- [0065] 일부 실시예에서, 관문 억제제는 니볼루맵, 펠브롤리주맵, 피딜리주맵 또는 MPDL3280A를 포함한다.
- [0066] 또 다른 예시적인 실시예에서, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법에 비반응성이거나 비반응성인 것으로 예측되는 대상체의 폐에서 병변을 치료하는 시스템은, 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고; 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 애플리케이션; 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결되고, 상기 제1 전극 및 제2 전극에 전기 펄스를 전달해서 상기 병변에 상기 전기 펄스를 투여하도록 구성되는, 발전기; 및 IL-12를 코딩하는 적어도 하나의 플라즈마의 유효 투여량 및 적어도 하나의 관문 억제제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 전달하도록 구성된 적어도 하나의 약물 전달 디바이스를 포함할 수 있다.
- [0067] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부는 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 한다.
- [0068] 일부 실시예에서, 시스템은 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 강성 투관침 또는 가요성 내시경 중 하나를 포함하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이션의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 병변에 접근하도록 구성된다.
- [0069] 일부 실시예에서, 시스템은 상기 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 플라즈마를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 포함할 수 있다.
- [0070] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 상기 적어도 하나의 플라즈마를 상기 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 추가로 정의한다.

- [0071] 일부 실시예에서, 시스템은 상기 적어도 하나의 플라즈미드 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 포함할 수 있다.
- [0072] 일부 실시예에서, 시스템은 상기 적어도 하나의 플라즈미드 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 전 또는 투여 중에 상기 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함할 수 있다.
- [0073] 일부 실시예에서, 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다. 일부 실시예에서, 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 갖는다.
- [0074] 일부 실시예에서, 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다.
- [0075] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 플라즈미드는 타보키노겐 텔세플라즈미드를 포함한다.
- [0076] 또 다른 예시적인 실시예에서, 대상체의 폐에서 병변을 치료하는 방법은, 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 상기 병변에 투여하는 단계; 전기천공 요법을 상기 병변에 투여하는 단계를 포함하되, 상기 전기천공 요법은, 애플리케이션으로, 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고; 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 상기 애플리케이션을 포함하는, 전기천공 시스템을 사용하여 상기 병변에 전기 펄스를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 시스템은 복수의 전극에 전기적으로 연결된 발전기를 더 포함할 수 있으며, 상기 전기 펄스를 병변에 투여하는 것은 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극을 상기 병변 내로 또는 이에 인접하게 배치하고, 상기 발전기로부터 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극으로 상기 전기 펄스를 전달하는 것을 포함한다.
- [0077] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부는 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 한다.
- [0078] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스를 더 포함할 수 있고, 여기서 상기 애플리케이션의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 병변에 접근하도록 구성된다.
- [0079] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 상기 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 삽입 디바이스는 기관지경을 포함할 수 있으며, 애플리케이션은 적어도 부분적으로 가요성이다.
- [0080] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 적어도 하나의 치료제를 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 추가로 정의한다.
- [0081] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 더 포함한다.
- [0082] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 전 또는 투여 중에 상기 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 더 포함한다. 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함할 수 있다.
- [0083] 일부 실시예에서, 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다. 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 가질 수 있다.
- [0084] 일부 실시예에서, 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다.
- [0085] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계는 사이토키인을 코딩하는 적어도 하나의 플라즈미드의 유효 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 적어도 하나의 플라즈미드는 타보키노겐 텔세플라즈미드를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계는 적어도 하나의 관문 억제제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 것을 더 포함할 수 있다.
- [0086] 일부 실시예에서, 상기 방법은 애플리케이션의 일부분을 상기 대상체의 식도를 경유하여 상기 대상체의 폐 내로

삽입하는 단계를 포함할 수 있다.

- [0087] 또 다른 예시적인 실시예에서, 대상체의 폐에서 병변을 치료하기 위한 시스템은, 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고; 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 애플리케이터; 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결되고, 상기 제1 전극 및 제2 전극에 전기 펄스를 전달해서 상기 병변에 상기 전기 펄스를 투여하도록 구성되는, 발전기; 및 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 전달하도록 구성된 적어도 하나의 약물 전달 채널을 포함한다.
- [0088] 일부 실시예에서, 애플리케이터는 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 한다.
- [0089] 일부 실시예에서, 시스템은 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이터의 적어도 일부분은 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 병변에 접근하도록 구성된다.
- [0090] 일부 실시예에서, 시스템은 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 포함할 수 있다. 삽입 디바이스는 기관지경을 포함할 수 있으며, 애플리케이터는 적어도 부분적으로 가요성이다.
- [0091] 일부 실시예에서, 애플리케이터는 적어도 하나의 치료제를 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 추가로 정의한다.
- [0092] 일부 실시예에서, 시스템은 적어도 하나의 치료제 또는 전기천공 요법 중 적어도 하나의 전달 중에 상기 애플리케이터의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이터와 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 포함할 수 있다.
- [0093] 일부 실시예에서, 시스템은 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 전달 전 또는 전달 중에 상기 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함할 수 있다.
- [0094] 일부 실시예에서, 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다. 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 가질 수 있다.
- [0095] 일부 실시예에서, 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다.
- [0096] 예시적인 실시예에서, 대상체의 횡장에서 내장 병변을 치료하는 방법은, 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계; 전기천공 요법을 상기 내장 병변에 투여하는 단계를 포함하되, 상기 전기천공 요법은, 애플리케이터로, 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고; 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 상기 애플리케이터;를 포함하는, 전기천공 시스템을 사용하여 상기 내장 병변에 전기 펄스를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 시스템은 복수의 전극에 전기적으로 연결된 발전기를 더 포함할 수 있으며, 여기서 내장 병변에 전기 펄스를 투여하는 것은 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극을 상기 내장 병변 내로 또는 이에 인접하게 배치하고, 상기 발전기로부터 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극으로 상기 전기 펄스를 전달하는 것을 포함한다.
- [0097] 일부 실시예에서, 애플리케이터는 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 한다.
- [0098] 일부 실시예에서, 시스템은 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이터의 적어도 일부분은 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 내장 병변에 접근하도록 구성된다. 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 상기 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 삽입 디바이스는 내시경을 포함하며, 애플리케이터는 적어도 부분적으로 가요성이다.
- [0099] 일부 실시예에서, 애플리케이터는 적어도 하나의 치료제를 내장 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 추가로 정의한다.

- [0100] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 더 포함한다.
- [0101] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 전 또는 투여 중에 상기 내장 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 더 포함한다. 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함할 수 있다.
- [0102] 일부 실시예에서, 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다. 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 가질 수 있다.
- [0103] 일부 실시예에서, 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다.
- [0104] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계는 사이토키인을 코딩하는 적어도 하나의 플라스미드의 유효 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 적어도 하나의 플라스미드는 타보키노겐 텔세플라스미드를 포함할 수 있다.
- [0105] 일부 실시예에서, 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계는 적어도 하나의 관문 억제제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 것을 더 포함한다.
- [0106] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 관통 팁을 더 포함한다. 상기 방법은 애플리케이션의 일부분을 대상체의 위 내로 삽입하는 단계; 상기 관통 팁으로 위 벽을 뚫는 단계; 및 상기 복수의 전극을 후퇴된 위치로부터 전개된 위치로 이동시키는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0107] 예시적인 실시예에서, 대상체의 체장에서 내장 병변을 치료하기 위한 시스템은, 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고; 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 애플리케이션; 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결되고, 상기 제1 전극 및 제2 전극에 전기 펄스를 전달해서 상기 내장 병변에 상기 전기 펄스를 투여하도록 구성되는, 발전기; 및 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 전달하도록 구성된 적어도 하나의 약물 전달 채널을 포함한다.
- [0108] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 한다.
- [0109] 일부 실시예에서, 시스템은 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이션의 적어도 일부분은 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 내장 병변에 접근하도록 구성된다. 일부 실시예에서, 시스템은 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 삽입 디바이스는 기관지경을 포함하고, 애플리케이션은 적어도 부분적으로 가요성이다.
- [0110] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 적어도 하나의 치료제를 내장 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 추가로 정의한다.
- [0111] 일부 실시예에서, 시스템은 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 전달 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 포함할 수 있다.
- [0112] 일부 실시예에서, 시스템은 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 전달 전 또는 전달 중에 상기 내장 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함할 수 있다.
- [0113] 일부 실시예에서, 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다. 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 가질 수 있다.
- [0114] 일부 실시예에서, 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다.
- [0115] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 체장 상의 내장 병변에 또는 이에 근접하여 상기 적어도 하나의 치료제 또는 전기 펄스 중 적어도 하나를 투여하기 위해 상기 대상체의 위 벽을 뚫도록 구성된 관통 팁을 더 포함한다.

- [0116] 예시적인 실시예에서, 대상체의 병변을 치료하는 방법은, 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계; 전기천공 요법을 상기 병변에 투여하는 단계를 포함하되, 상기 전기천공 요법은, 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하는 애플리케이터;를 포함하는, 전기천공 시스템을 사용하여 상기 병변에 전기 펄스를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 전기천공 시스템은 복수의 전극에 전기적으로 연결된 발전기를 더 포함할 수 있으며, 상기 전기 펄스를 상기 병변에 투여하는 것은 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극을 상기 병변 내에 또는 이에 인접하게 배치하고, 상기 발전기로부터 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극으로 상기 전기 펄스를 전달하는 것을 포함한다.
- [0117] 일부 실시예에서, 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고, 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 크다.
- [0118] 일부 실시예에서, 애플리케이터는 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 한다.
- [0119] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이터의 적어도 일부분은 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 병변에 접근하도록 구성된다.
- [0120] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함한다.
- [0121] 일부 실시예에서, 삽입 디바이스는 내시경을 포함하며, 애플리케이터는 적어도 부분적으로 가요성이다.
- [0122] 일부 실시예에서, 삽입 디바이스는 투관침을 포함하고, 애플리케이터는 실질적으로 강성이다.
- [0123] 일부 실시예에서, 애플리케이터는 적어도 하나의 치료제를 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 추가로 정의한다.
- [0124] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 중에 상기 애플리케이터의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이터와 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 더 포함한다.
- [0125] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템은 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 전 또는 투여 중에 상기 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 더 포함한다. 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함할 수 있다.
- [0126] 일부 실시예에서, 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다. 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 가질 수 있다.
- [0127] 일부 실시예에서, 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다.
- [0128] 일부 실시예에서, 병변을 치료하는 단계는 사이토카인을 코딩하는 적어도 하나의 플라스미드의 유효 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 사이토카인은 IL-12를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 플라스미드는 타보키노겐 텔세플라스미드를 포함한다. 일부 실시예에서, 병변을 치료하는 단계는 적어도 하나의 관문 억제제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 것을 더 포함한다.
- [0129] 일부 실시예에서, 치료제는 면역조절 폴리펩티드를 암호화하는 적어도 하나의 플라스미드를 포함한다. 일부 실시예에서, 면역조절 폴리펩티드는 사이토카인, 공동자극 분자, 유전자 보강제, 항원, 유전자 보강제-항원 융합 폴리펩티드, 케모카인, 또는 항원 결합 폴리펩티드를 포함한다.
- [0130] 예시적인 실시예에서, 대상체의 병변을 치료하기 위한 시스템은, 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하는 애플리케이터; 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결되고, 상기 제1 전극 및 제2 전극에 전기 펄스를 전달해서 상기 병변에 상기 전기 펄스를 투여하도록 구성되는, 발전기; 및 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 전달하도록 구성된 적어도 하나의 약물 전달 채널을 포함한다.
- [0131] 일부 실시예에서, 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고, 여기서 상기 제1

전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 크다.

- [0132] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부는 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 한다.
- [0133] 일부 실시예에서, 시스템은 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스를 포함하고, 여기서 상기 애플리케이션의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 병변에 접근하도록 구성된다.
- [0134] 일부 실시예에서, 시스템은 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 포함할 수 있다.
- [0135] 일부 실시예에서, 삽입 디바이스는 내시경을 포함하며, 애플리케이션은 적어도 부분적으로 가요성이다.
- [0136] 일부 실시예에서, 삽입 디바이스는 투관침을 포함하고, 애플리케이션은 실질적으로 강성이다.
- [0137] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 적어도 하나의 치료제를 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 추가로 정의한다.
- [0138] 일부 실시예에서, 시스템은 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 포함할 수 있다.
- [0139] 일부 실시예에서, 시스템은 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기 펄스 중 적어도 하나의 전달 전 또는 전달 중에 상기 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함할 수 있다.
- [0140] 일부 실시예에서, 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다. 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 가질 수 있다.
- [0141] 일부 실시예에서, 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성된다.
- [0142] 일부 실시예에서, 병변을 치료하는 단계는 사이토카인을 코딩하는 적어도 하나의 플라스미드의 유효 투여량을 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 플라스미드는 타보키노겐 텔세플라스미드를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 치료제의 유효량을 병변에 전달하는 단계는 적어도 하나의 관문 억제제의 유효량을 대상체에게 전달하는 것을 더 포함한다.
- [0143] 일부 실시예에서, 치료제는 면역조절 폴리펩티드를 암호화하는 적어도 하나의 플라스미드를 포함한다.
- [0144] 일부 실시예에서, 면역조절 폴리펩티드는 사이토카인, 공동자극 분자, 유전자 보강제, 항원, 유전자 보강제-항원 융합 폴리펩티드, 케모카인, 또는 항원 결합 폴리펩티드를 포함한다.
- [0145] 일부 실시예에서, 면역 조절 분자는 CXCL9, 항-CD3 scFv 또는 항-CTLA-4 scFv를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0146] 이와 같이 본 발명의 실시예들을 일반적인 용어로 설명하였으므로, 반드시 실제 축적대로 그려지지 않는 첨부 도면을 이제 참조할 것이다.

- 도 1은 일부 실시예에 따른 전기천공 시스템의 블록도를 도시하고;
- 도 2는 일부 실시예에 따른 애플리케이션의 일부분의 단면도를 도시하고;
- 도 3은 일부 실시예에 따른 발전기 및 단순화된 애플리케이션을 도시하고;
- 도 4는 일부 실시예에 따른 내시경을 도시하고;
- 도 5는 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치에 있는 애플리케이션의 삽입 관 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 6은 전개된 위치에 있는 도 5의 삽입 관 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 7은 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치에 있는 애플리케이션의 삽입 관, 전극 및 블래더의 일부분을 도시하고;
- 도 8은 전개된 위치에 있는 도 7의 삽입 관, 전극 및 블래더의 일부분을 도시하고;

- 도 9는 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치에 있는 애플리케이션의 삽입 관 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 10은 전개된 위치에 있는 도 9의 삽입 관 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 11은 일부 실시예에 따른 니티놀 슬리브를 갖는 전극을 도시하고;
- 도 12는 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치에 있는 애플리케이션의 삽입 관 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 13은 전개된 위치에 있는 도 12의 삽입 관 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 14는 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치에 있는 애플리케이션의 삽입 관, 캐리어, 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 15는 전개된 위치에 있는 도 14의 삽입 관, 캐리어 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 16은 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치에 있는 애플리케이션의 삽입 관, 캐리어, 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 17은 전개된 위치에 있는 도 16의 삽입 관, 캐리어, 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 18은 일부 실시예에 따른 예시적인 치료 방법의 흐름도를 도시하고;
- 도 19는 일부 실시예에 따른 애플리케이션의 측면도를 도시하고;
- 도 20은 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 전극을 갖는 애플리케이션의 사시도를 도시하고;
- 도 21은 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치에 있는 애플리케이션의 삽입 관 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 22는 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 전극을 갖는 애플리케이션의 측면도를 도시하고;
- 도 23은 일부 실시예에 따른 애플리케이션의 제어부 및 액추에이터의 부분도를 도시하고;
- 도 24는 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 있는 삽입 관 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 25는 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치에 전극을 갖는 애플리케이션의 사시도를 도시하고;
- 도 26은 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 있는 삽입 관 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 27은 일부 실시예에 따른 애플리케이션의 단면 평면도를 도시하고;
- 도 28은 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 전극을 갖는 애플리케이션의 측면도를 도시하고;
- 도 29는 일부 실시예에 따른 삽입 관, 캐리어 및 전극의 사시도를 도시하고;
- 도 30은 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 있는 삽입 관, 캐리어 및 전극의 부분 단면도를 도시하고;
- 도 31은 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 전극을 갖는 애플리케이션의 사시도를 도시하고;
- 도 32는 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치에 전극을 갖는 애플리케이션의 사시도를 도시하고;
- 도 33은 일부 실시예에 따른 삽입 관, 캐리어, 푸싱 요소, 와이어 및 내부 부재의 부분 단면도를 도시하고;
- 도 34는 일부 실시예에 따른 애플리케이션의 측단면도를 도시하고;
- 도 35는 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 전극을 갖는 애플리케이션의 측면도를 도시하고;
- 도 36은 일부 실시예에 따른 와이어, 푸싱 요소, 삽입 관, 및 중공형 맨드릴의 단면도를 도시하고;
- 도 37은 일부 실시예에 따른 제2 액추에이터를 도시하고;
- 도 38은 일부 실시예에 따른 삽입 관, 캐리어, 내부 부재, 전극, 푸싱 요소 및 와이어의 일부분의 단면도를 도시하고;
- 도 39는 일부 실시예에 따른 제어부 및 액추에이터의 부분 사시도를 도시하고;
- 도 40은 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치에 전극을 갖는 애플리케이션의 사시도를 도시하고;
- 도 41은 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 있는 삽입 관 및 전극의 일부분을 도시하고;

- 도 42는 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 있는 삽입 관 및 전극의 일부분을 도시하고;
- 도 43은 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치에 전극을 갖는 애플리케이션의 사시도를 도시하고;
- 도 44는 일부 실시예에 따른 케이블 및 커넥터를 도시하고;
- 도 45는 도 44의 케이블 및 커넥터를 도시하고;
- 도 46은 선 A-A를 따라 취한 도 44의 커넥터의 단면도를 도시하고;
- 도 47은 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치에 전극을 갖는 애플리케이션의 사시도를 도시하고;
- 도 48은 도 47의 애플리케이션의 확대 사시도를 도시하고;
- 도 49는 도 47의 애플리케이션의 또 다른 확대 사시도를 도시하고;
- 도 50은 도 47의 애플리케이션의 원위 단부의 사시도를 도시하고;
- 도 51은 도 47의 애플리케이션의 단면도를 도시하고;
- 도 52는 도 47의 애플리케이션의 다른 단면도를 도시하고;
- 도 53은 도 47의 애플리케이션의 삽입 관, 전극 및 푸싱 요소의 일부분의 단면도를 도시하고;
- 도 54는 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 전극을 갖는 도 47의 애플리케이션의 사시도를 도시하고;
- 도 55는 도 54의 애플리케이션의 확대 측면도를 도시하고;
- 도 56은 도 54의 애플리케이션의 원위 단부의 사시도를 도시하고;
- 도 57은 도 54의 애플리케이션의 단면도를 도시하고;
- 도 58은 도 54의 애플리케이션의 원위 단부의 단면도를 도시하고;
- 도 59는 일부 실시예에 따른 전기 펄스를 운반할 수 있는 푸싱 요소를 도시하고;
- 도 60은 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 있는 애플리케이션의 삽입 관, 전극 및 약물 전달 관의 일부분을 도시하고;
- 도 61은 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 있는 도 60의 애플리케이션의 삽입 관, 전극 및 약물 전달 관의 단면도를 도시하고;
- 도 62는 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 있는 애플리케이션의 삽입 관, 전극 및 약물 전달 관의 일부분을 도시하고;
- 도 63은 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 있는 도 62의 애플리케이션의 삽입 관, 전극 및 약물 전달 관의 단면도를 도시하고;
- 도 64는 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 있는 애플리케이션의 삽입 관, 전극 및 약물 전달 관의 일부분을 도시하고;
- 도 65는 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 있는 도 64의 애플리케이션의 삽입 관, 전극 및 약물 전달 관의 단면도를 도시하고;
- 도 66은 일부 실시예에 따른 전개된 위치에 있는 애플리케이션의 삽입 관, 캐리어, 내부 부재, 전극 및 약물 전달 관의 일부분을 도시하고;
- 도 67은 일부 실시예에 따른 예시적인 치료 방법의 다른 흐름도를 도시하고;
- 도 68은 일부 실시예에 따른 예시적인 치료 방법의 또 다른 흐름도를 도시하고;
- 도 69는 일부 실시예에 따른 체장에 접근하기 위해 위 내로 연장되는 예시적인 애플리케이션 및 내시경을 도시하고;
- 도 70은 도 69의 애플리케이션, 내시경, 위 및 체장의 절개도를 도시하고;
- 도 71은 도 69의 내시경 및 애플리케이션의 원위 단부의 확대 사시도를 도시하고;

- 도 72는 위 벽을 뚫는 도 69의 내시경 및 애플리케이터의 원위 단부의 확대 사시도를 도시하고;
- 도 73은 위 벽을 뚫는 도 69의 내시경 및 애플리케이터의 원위 단부의 다른 확대 사시도를 도시하고;
- 도 74는 체장을 관통하는 전개된 위치에 있는 전극 및 약물 전달 채널을 갖는 도 69의 내시경 및 애플리케이터의 원위 단부의 확대 사시도를 도시하고;
- 도 75는 일부 실시예에 따른 병변에 접근하기 위해 폐 내로 연장되는 예시적인 애플리케이터 및 기관지경을 도시하고;
- 도 76은 도 75의 애플리케이터, 기관지경 및 폐의 절개도를 도시하고;
- 도 77은 도 75의 애플리케이터 및 기관지경의 원위 단부의 확대 사시도를 도시하고;
- 도 78은 병변을 관통하는 전개된 위치에 전극 및 약물 전달 채널을 갖는 도 75의 기관지경 및 애플리케이터의 원위 단부의 확대 사시도를 도시하고;
- 도 79는 5개의 상이한 시험에 대한 시간 대비 종양 부피의 실험 결과를 보여주고;
- 도 80은 고전압 및 저전압 RFP-Luc에 대한 형질감염 속도의 플롯을 도시하고;
- 도 81은 성립된 B16-F10 종양으로의 전기천공에 의한 mIL-12p70의 발현을 보여주고;
- 도 82는 B16-F10 종양에서 Lax Z 발현 플라스미드의 전기천공 후의 LacZ 염색을 보여주고;
- 도 83은 B16-F10 종양에서 전기천공에 의한 삼량체 CD40L의 발현을 보여주고;
- 도 84는 B16-F10 종양에서 전기천공에 의한 삼량체 CD80의 발현을 보여주고;
- 도 85는 B16-F10 종양에서 전기천공에 의한 sdAb의 IT 발현을 보여주고;
- 도 86은 일부 실시예에 따른 애플리케이터의 사시도를 도시하고;
- 도 87은 일부 실시예에 따른 가요성 애플리케이터를 도시하고;
- 도 88은 일부 실시예에 따른 사용 중인 가요성 애플리케이터를 도시하고;
- 도 89는 일부 실시예에 따른 전극이 후퇴된 애플리케이터의 부분도를 도시하고;
- 도 90은 일부 실시예에 따른 전극이 전개된 애플리케이터의 부분도를 도시하고;
- 도 91은 일부 실시예에 따른 강성의 투관침 기반 애플리케이터를 도시한다.
- 도 92 내지 도 102는 본 개시의 일부 실시예에 따른 저전압 발전기용 디지털 보드의 개략도를 도시한다.
- 도 103은 본 개시의 일부 실시예에 따른 저전압 발전기용 전력 발생 보드의 블록도를 도시한다.
- 도 104 내지 도 109는 본 개시의 일부 실시예에 따른 저전압 발전기용 전력 발생 보드의 개략도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0147] 본 발명의 일부 실시예는 이제 본 발명의 일부이지만 모든 실시예가 도시되지 않은 첨부 도면을 참조하여 이하에서 더욱 완전하게 설명될 것이다. 실제로, 본 발명의 다양한 실시예는 다수의 상이한 형태로 구현될 수 있고, 본원에 기재된 실시예로 한정되는 것으로 해석되어서는 안 되며; 오히려, 이러한 실시예는 본 개시가 적용 가능한 법적 요건을 충족하도록 제공된다. 유사한 참조 번호는 전체적으로 유사한 요소를 지칭한다.
- [0148] 시스템 개요
- [0149] 다양한 전기천공 시스템, 장치 및 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 전기천공(electroporation) 시스템, 장치, 및 방법은 좁은 구멍을 경유하여 환자 내로 애플리케이터(applicator)의 부분을 삽입하는 것과, 일부 실시예에서, 이를 통해 다양한 요법 및 치료제를 투여하는 것을 포함하는 최소 침습(minimally-invasive) 절차와 관련하여 사용될 수 있다. 본원에 사용된 시스템, 장치, 및 방법은 임의의 치료제(예, 핵산-기반 요법)를 전달하고 임의의 전기천공 요법을 내장(viscerally)에 적용하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 전기천공 시스템, 장치, 및 방법은 삽입 디바이스와 관련하여 사용될 수 있다.
- [0150] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "삽입 디바이스"는 예를 들어 삽관(cannula) 또는 다른 작업 채널을 통해,

애플리케이션의 일부분이 환자에게 삽입될 수 있게 하는 임의의 장치 또는 구조를 의미한다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 전기천공 시스템, 장치, 및 방법은 내시경 디바이스 및 절차와 관련하여 사용되어 환자 내의 원격 조직(예, 종양과 같은 내장 병변)에 도달하고 치료할 수 있다. 일부 실시예에서, 기관지경 디바이스, 복강경 디바이스 또는 이러한 원격 조직에 대한 접근을 제공하기에 적합한 다른 삽관 디바이스와 같은, 다양한 유형의 내시경 디바이스가 원격 조직의 특정 위치에 따라, 본원에 개시된 전기천공 시스템, 장치 및 방법과 함께 사용될 수 있다. 이러한 내시경 디바이스는, 예를 들어, 예상된 시술 및/또는 원격 조직의 위치에 기초하여 선택될 수 있는, 가요성 내시경 기구 또는 강성 내시경 기구(예, 복강경 시술에 사용하기 위한 투관침(trocar))를 포함하는, 임의의 유형의 것일 수 있다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 전기천공 시스템, 장치, 및 방법은 소화관(alimentary canal) 내 또는 인접한 어느 곳에서나 병변에 접근하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 전기천공 시스템, 장치, 및 방법은 폐 내의 병변에 접근하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 전기천공 시스템, 장치, 및 방법은 최소 침습성 전기천공과 연결하여 사용될 수 있으며, 일례는 전술한 임의의 이러한 내시경 기구와 연결된다.

[0151] 다양한 의료 치료에서, 전기천공은 전기장을 사용하여 영구적인 손상을 유발하지 않고 생물학적 세포에 기공을 생성함으로써 세포의 투과성을 증가시키는 데 사용될 수 있다(예를 들어, 가역적 전기천공). 일부 경우에, 가역적 전기천공의 증가된 투과성은 약물 투여 또는 유전자 요법과 같은, 동시성 치료(contemporaneous treatment)가 더 효과적일 수 있게 할 수 있는데, 그 이유는 치료제가 더 우수하게 세포를 투과시킬 수 있기 때문이다. 전기천공 동안, 둘 이상의 전극에 걸쳐 전압이 인가되어 그 사이에 전기장을 생성할 수 있다. 일부 예에서, 전극들은 전기장을 받게 되는 세포 조직의 어느 한 면 상에 배치될 수 있거나, 내부에 내장될 수 있거나, 또는 그렇지 않으면 세포 조직에 대해 상대적으로 위치될 수 있다. 전기장은 세포 조직 내에 기공을 생성하고, 이어서 세포가 하나 이상의 치료제에 의해 투과될 수 있게 한다. 본원에서 설명되는 바와 같은 저전압 발전기를 이용한 전기천공의 성능은 가역적 전기천공을 달성하는 데 필요한 조건을 충족시키는 데 특히 유리하다. 표적 부위 주위의 조직이 다양한 전기장 임계값을 가질 수 있지만, 심지어 임계 값의 현존 범위 중에서도, 전기천공 절차 동안 조직에 대한 손상을 최소화하거나 피하기 위해 그러한 임계값 아래의 전압량을 인가하도록 저전압 인가가 의도된다.

[0152] 도 1 내지 도 3을 참조하면, 예시적인 전기천공 시스템(10)이 도시되어 있다. 도시된 바와 같은 실시예에서, 시스템(10)은 적어도 2개의 전극(100)에 전기 신호를 발생시키고 전달하기 위한 발전기(12) 및 적어도 2개의 전극을 포함하는 애플리케이션(14)을 포함한다. 참조 번호 14를 사용하여 본원에서 설명되는 애플리케이션(14)은 일반적으로 각각의 애플리케이션이 마치 개별적으로 논의된 것처럼 본원에서 설명되는 구체적인 애플리케이션들(14, 60, 70, 110, 1000)의 각각의 실시예를 나타낼 수 있다. 참조 번호 100을 사용하여 본원에서 설명되는 전극(100)은 일반적으로 각각의 전극이 마치 개별적으로 논의된 것처럼 본원에서 설명되는 전극들(100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800)의 각각의 실시예를 대표할 수 있다. 본 개시의 다양한 실시예에서 애플리케이션 및 전극의 다양한 실시예들 사이에 차이가 있는 정도까지, 이러한 차이들이 적용 가능한 것으로 설명된다. 일부 실시예에서, 전극(100)은 2개 이상의 전극을 포함할 수 있으며, 이들은 표적 부위에서 조직을 관통하기(piercing) 위해 원위 단부에 뾰족한 팁을 각각 정의할 수 있다. 일부 실시예에서, 전극의 팁은 노출되지만, 전극의 인접 표면은 전류가 팁 만을 통과하도록 절연된다. 일부 실시예에서, 팁으로부터 멀어지는 각각의 전극 상의 영역은 노출되지만, 주변 표면은 절연되고 전류는 전극들 사이의 이들 노출된 표면을 통해서만 유도된다. 노출 위치는 전극이 전개된 위치(deployed position)에 있을 때, 전극의 노출된 부분이 아래에 설명된 애플리케이션의 삽입관(15)의 외부에 있도록, 팁에 충분히 가까우며 그리고/또는 팁 위치일 수 있다. 일부 실시예에서, 이하에서 더욱 상세히 논의되는 바와 같이, 전극(100)의 팁은 환자에게 삽입하기 위해 (예를 들어, 작업 채널을 통해) 후퇴된 위치(retracted position)에서 함께 더 가까울 수 있고, 일단 제 위치에 있게 되면, 전극의 팁이 더 큰 치료 영역에 전기천공을 투여하기 위해 더 멀리 떨어져 확산되는 전개된 위치로 전극이 배치될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극들은, 전극이 후퇴된 위치 또는 전개된 위치에 있든지, 간격이 일정하게 유지되도록 소정의 간격을 가지고 애플리케이션의 일부로서 포함된다. 일 예에서, 이러한 실시예에서 전극들의 간격은 약 4mm이다. 전극들은 여전히 이들 실시예에서 튜브 또는 다른 전달 구조에 수용될 수 있다. 또 다른 예에서, 애플리케이션은 단일 전극(100)만을 포함할 수 있는 한편, 제2 전극은 예를 들어 하우징 튜브의 최원위부 또는 애플리케이션 본체 또는 유사한 구조부의 다른 부분에 의해 구성될 수 있다. 이러한 예에서, 애플리케이션은 원하는 조직에 전압을 제공하는 데 효과적이고 아크를 방지하기 위해 제2 전극을 구성하는 구조로부터 충분한 거리로만 이격될 필요가 있는 단일 바늘 (따라서 고정되거나 전개가능할 수 있음)만 가질 것이다.

[0153] 일부 실시예에서, 시스템(10)의 애플리케이션(14)은 하나 이상의 치료제(예, 약물 및/또는 플라스미드)를 투여하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 애플리케이션(14)은 치료제(들)에 대한 전달 경로로서 역할을 하는 삽입 관

(15)를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 그리고 본원의 다른 곳에서 더 상세히 설명되는 바와 같이, 지정된 약물 전달 채널(18)은 (예를 들어, 도 47 내지 도 67에 도시된 바와 같이) 치료제의 투여를 위해 삽입 관(15) 내에 포함될 수 있다. 약물 전달 채널(18)은 전극 및 치료제(들)의 공동-국소화(co-localization)를 위해 애플리케이션(14)을 통해 연장될 수 있다. 약물 전달 채널(18)은 전기천공 부위에 인접한 전극(100)에서 종결되어 하나 이상의 치료제를 전기천공되는 세포에 가능한 한 인접하거나 가깝게 투여할 수 있다. 일부 예에서, 약물 전달 채널은 전극 팁에 약간 근접하게 종단될 수 있다. 또 다른 예에서, 전달 채널은 또한 전달 채널이 전극 팁에서 또는 전극 팁의 원위에서 연장되도록, 바늘과 같은, 전기천공될 조직 내로의 삽입에 적합한 형상을 가질 수 있다.

[0154] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템(10)은 전기천공 부위에 하나 이상의 치료제(예를 들어, 약물 및/또는 플라스미드)를 투여하기 위한 약물 전달 디바이스(16)를 더 포함할 수 있다. 도 1은 약물 전달 디바이스(16)가 시스템에 위치할 수 있는 방법의 일부 예를 도시하며, 더 큰 맥락에서는 유체 유동 경로를 나타내는 파선 화살표 및 전기 연결을 나타내는 실선 화살표를 포함한다. 도 1을 참조하면, 약물 전달 디바이스(16)는 치료제를 투여하기 위한 원위 튜브 또는 바늘을 갖는 주사기를 정의할 수 있다. 일부 실시예에서, 약물 전달 디바이스(16)는 하나 이상의 치료제를 수용하도록 구성된 적어도 하나의 저장조, 및 상기 치료제를 전기천공 부위에 전달하도록 구성된 적어도 하나의 펌프를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 약물 전달 디바이스(16)는 하나 이상의 치료제를 표적 부위에 직접 투여하는 한편, 애플리케이션(14)은 표적 부위에서 전기천공을 수행하는 데 사용된다. 일부 실시예에서, 약물 전달 디바이스(16)는 하나 이상의 치료제를 애플리케이션(14)에 투여하고, 애플리케이션(14)이 이어서 상기 치료제를 표적 부위에 직접 투여한다. 이러한 방식으로, 애플리케이션(14)은 치료제 투여 및 전기천공 수행을 위해 사용된다. 일부 예에서, 치료제는 애플리케이션(14) 내의 약물 전달 채널(18)을 통해 전달된다.

[0155] 일부 실시예에서, 그리고 본원의 다른 곳에서 논의된 바와 같이, 하나 이상의 치료제는 도 1에 도시된 바와 같이, 애플리케이션(14)을 통해 투여되는 대신 별도의 약물 전달 애플리케이션(19)(예, 긴 원위 바늘, 내시경 기구를 통과하는 도관 등)를 통해 투여될 수도 있다. 또한, 약물 전달 애플리케이션(19)은 전기천공 부위로 직접 전달하기보다는 전신적으로 치료제(들) 중 적어도 하나를 전달할 수 있다. 별도의 약물 전달 애플리케이션(19) (또는 다른 투여 디바이스)를 전기천공 애플리케이션(14)과 순차적으로 사용하여 하나 이상의 치료제를 전기천공 부위에 투여할 수도 있다. 일부 예에서, 약물 전달 애플리케이션(19) 단독으로 사용하여 하나 이상의 치료제를 투여할 수도 있다. 다른 예에서, 약물 전달 디바이스(16)는 도 1에 도시된 바와 같이, 약물 전달 애플리케이션(19)과 함께 사용하여 하나 이상의 치료제를 투여할 수도 있다. 이들 예에서, 애플리케이션(14)은 별도로 전기천공을 수행한다.

[0156] 시스템 아키텍처 예

[0157] 일부 실시예에서, 발전기(12) 및 애플리케이션(14)은 적어도 프로세서(30) 및 메모리(36)를 포함하는 하나 이상의 제어기(24)에 의해 제어된다. 일부 실시예에서, 제어기(24)는 발전기(12) 내에 배치될 수 있고, 이와 함께 애플리케이션(14)을 제어할 수 있다. 약물 전달 디바이스(16)가 전자 제어를 필요로 하는 실시예에서, 하나 이상의 제어기는 약물 전달 디바이스를 작동할 수 있고, 약물 전달 디바이스(16)가 전자 제어를 갖지 않는 실시예에서, 약물 전달 디바이스는 (예를 들어, 주사기를 누름으로써) 수동으로 작동될 수 있다. 일부 실시예에서, 전자 제어는 본원의 다른 곳에서 기술된 로봇의 형태일 수 있다. 일부 실시예에서, 발전기(12), 애플리케이션(14), 및 약물 전달 디바이스(16) 각각은 그 자체의 제어기를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 제어기는 다른 제어기에 의해 (예를 들어, 주-종 관계로) 제어될 수 있다. 일부 실시예에서, 각각의 제어기(24)는 단일 디바이스로서 또는 분산형 처리 시스템으로서 실시될 수 있고, 이들 중 일부 또는 전부는 그것이 제어하는 각각의 디바이스로부터 멀리 떨어져 있을 수 있다. 전기천공 시스템 및 대응하는 전자 제어 방법, 신호 및 장치; 치료제; 및 요법의 예가 미국 특허 제7,412,284호 및 제9,020,605호 및 국제 출원 번호 W02016/161201에 설명되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0158] 도 1을 계속 참조하면, 일부 실시예에서, 발전기(12)는 본원에서 설명되는 바와 같이 전기천공 요법을 투여하고/하거나 전기화학 임피던스 분광법(EIS, electrochemical impedance spectroscopy)을 수행하기 위한 저전압 발전기일 수 있다. 일부 실시예에서, 발전기(12)는 전기천공 동안 전극의 여기(excitation)를 위한 파형을 생성하도록 구성된 펄스 회로(33)를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 발전기(12)는 전기천공 요법을 수행하기 위해 서만 구성된다. 일부 실시예에서, 발전기(12)는 전극(100)으로부터 신호(예를 들어, 본원에서 설명되는 EIS 신호)를 수신하고 표적 조직의 특성 분석을 용이하게 하도록 구성된 감지 회로(31)를 포함할 수 있다. 본원에서 설명되는 바와 같이, 일부 실시예에서, 발전기(12)는 감지 회로(31)에 의해 결정된 표적 조직 및 치료제의 감지된 파라미터에 응답하여 펄스 회로(33)로부터의 펄스 출력을 제어할 수 있다. 감지 회로(31)가 있는 시스템의 실시예에서, 회로는 시스템에 의해 수신된 EIS 신호의 분석에 기초하여 전기천공 요법의 파라미터의 제어를 할

성화 또는 비활성화하도록 토글(toggle)될 수 있다. 이러한 방식으로, 회로가 토글 오프되는 경우, 상기 요법은 센서에 의해 시스템에 보고된 임피던스의 임의의 변동에 관계없이 미리 설정된 전압 및 펄스 지속 시간(또는 미리 결정된 전압 및 펄스 지속 시간 패턴)을 유지할 것이다.

- [0159] 시스템의 발전기의 구조로 돌아가서, 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 디지털 보드 및 전력 발생 보드를 포함한다. 각각의 보드를 포함하는 저전압 발전기의 상체가 도 92-109에 도시되어 있다. 디지털 보드는 발전기에 대한 신호 처리, 주변기기 출력 및 안전 특징부가 구현되는 중앙 컴퓨팅 시스템을 제공하는 반면, 전력 보드에는 전기친공 치료 중 펄스 전달을 위한 모든 전기 구성부품이 포함되어 있다.
- [0160] 디지털 보드는 마이크로제어기(MC), 디지털-아날로그 컨버터(DAC), 2개의 아날로그-디지털 컨버터(ADC), 저항기 뱅크 회로(resistor bank circuit), 전치증폭기 회로(preamplifier circuit) 및 주변기기 회로를 포함한다. 이러한 각각의 구성부품은 EIS에 대한 디바이스의 출력 및 신호 처리에 기여한다. MC는 또한 안전하지 않은 요법의 전달을 방지하기 위해 소프트웨어 기반 안전 특징부를 연산한다.
- [0161] 전체 디지털 보드를 개략적으로 설명하는 개략도가 도 92에 나타나 있다. 고레벨 회로는 모두 회색 음영으로 표시된다. 각각의 고레벨 회로는 디지털 신호 처리 및 발전기 작동 중에 사용되는 주변 구성부품들의 작동을 위해 MC에 연결된다. 주변 구성부품들은 도 102에 도시된 것들을 포함한다.
- [0162] 도 93에 도시된 전력 회로는 MC 및 다양한 주변기기를 포함하는 디지털 보드 구성부품에 전압을 제공한다. 회로는 대부분의 디지털 보드에 3.3V를 분배하지만, 해당 구성부품 요구사항에 대해 최대 5V까지 단계적으로 올린다. 다양한 테스트 지점과 LED 조명으로 보드 문제를 해결할 수 있다.
- [0163] 도 101에 도시된, MC는 디지털 보드 및 전력 발생 보드 모두에 대한 제어를 제공하는 중앙 프로세서이다. 디지털 보드의 다른 요소로 돌아가서, DAC는 EIS 신호 발생을 제어한다. ADC에는 ADC_i 및 ADC_v가 포함된다. ADC_i는 저항기 뱅크에 걸친 전압을 측정하고 ADC_v는 전극 리드의 전압을 측정하며, 이들은 MC의 오른쪽을 따라 있다. 도 101에 보이는 SW 릴레이(Relay) 제어는 출력 펄스 전달을 위해 각각의 릴레이 스위치에 대한 정밀한 제어를 제공한다. I2C 버스는 I/O 포트, EEPROM 읽기/쓰기, Rheostat 및 비휘발성 메모리의 조율을 제공한다. 또한, 도 101에 도시된 것은 상이한 저항을 순환할 때 EIS 신호에 사용되는 특정 주파수 및 전압을 분리시키는 저항기 뱅크 로직이다. 저항기 뱅크 회로는 EIS 신호의 보정에도 사용된다.
- [0164] MC는 EIS 신호 처리를 통해 소프트웨어 기반 안전 특징부를 구현하는 데 사용된다. 전극 리드에 걸쳐 측정된 전압 및 전류 정보는 부하/조직 상태를 확인하는 데 사용되고 안전하지 않은 파라미터 검출시 치료 전달을 방지한다.
- [0165] 도 94에 도시된, DAC 회로는 MC 디지털 입력에 의해 정의되는, 특정 주파수 및 전압을 갖는 EIS AC 신호 발생을 허용한다. 고주파 차동 계측 증폭기를 2.5MHz로 설정된 고차 컷오프 주파수와 함께 사용해서 차동 출력을 유발하고 스위칭 잡음을 제거한다.
- [0166] 도 95에 도시된 ADC_i 회로는 전류에 대해 전극 리드를 통해 수신된 아날로그 신호를 처리하고 저항기 뱅크에 걸친 전압을 직접 측정하여 부하/조직 특성을 계산하기 위한 정보를 처리하는 외부 구성부품이다. 전류는 전류 감지 저항기에 걸친 전위 강하를 측정하여 계산되고 저항기/이득 값에 따라 보상된다. 고주파 차동 계측 증폭기는 2.5MHz로 설정된 고차 컷오프 주파수와 함께 사용된다. 계측 필터의 출력과 14-비트 ADC의 입력 사이에 추가적인 2차 저역 통과 안티-앨리어싱 필터(anti-aliasing filter)가 사용된다. 차동 계측 증폭기의 출력과 14-비트 ADC의 입력 사이에 15.9kHz의 컷오프 주파수를 갖는 추가 2차 저역 통과 안티-앨리어싱 필터가 사용된다.
- [0167] 도 96에 도시된 ADC_v 회로는 전압에 대해 전극 리드를 통해 수신된 아날로그 신호를 처리하고 전극 부하에 걸친 전압을 직접 측정하여 부하/조직 특성을 계산하기 위해 정보를 처리하는 외부 구성부품이다. 전압은 DAC 계측 증폭기의 포지티브 출력과 전류 감지 저항기의 하이-엔드에 걸친 전위 강하를 측정하여 연산된다. 고주파 차동 계측 증폭기는 2.5MHz로 설정된 고차 컷오프 주파수와 함께 사용된다. 계측 필터의 출력과 14-비트 ADC의 입력 사이에 추가적인 2차 저역 통과 안티-앨리어싱 필터링이 사용된다. 차동 계측 증폭기의 출력과 14-비트 ADC의 입력 사이에 15.9kHz의 컷오프 주파수를 갖는 추가 2차 저역 통과 안티-앨리어싱 필터가 사용된다.
- [0168] 도 97 및 98에 도시된 2개의 저항기 뱅크 회로가, EIS 신호 처리를 순환할 때 사용된다. 광학적으로 분리된 I/O 포트 PG0-PG12를 통해 MCU에 의해 가능해지는 0.1%의 공차를 갖는 10Ω 내지 10MΩ 범위의 13가지 상이한 전류 감지 저항기 세트가 있다. 저항기는 DAC와 연결된 계측 증폭기의 리턴 경로에 연결된다. 저항기는 10.0Ω, 47.0Ω, 100Ω, 470Ω, 1.00kΩ, 4.70kΩ, 10.0kΩ, 47.0kΩ, 100kΩ, 470kΩ, 1.00MΩ, 4.7MΩ, 10.0MΩ으로 선택된다. 이 저항기들은 각각 SW_GAIN0 내지 SW_GAIN12를 사용하여 설정된다. 이 저항기들의 병렬 조합을 사용해서

다음 표를 생성한다:

Idx	SW_GAIN #												저항	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12
1	■													10.0 Ω
2		■												28.8 Ω
3			■											47.0Ω
4				■										74.2 Ω
5					■									100 Ω
6						■								288 Ω
7							■							470 Ω
8								■						742 Ω
9									■					1.00 kΩ
10										■				2.88 kΩ
11											■			4.70 kΩ
12												■		7.42 kΩ
13													■	10.0 kΩ
14														28.8 kΩ
15														47.0 kΩ
16														74.4 kΩ
17														100 kΩ
18														291 kΩ
19														470 kΩ
20														762 kΩ
21														1.00 MΩ
22														3.20 MΩ
23														4.70 MΩ
24														10.0 MΩ

[0169]

[0170]

100k 옴의 하드 세트 값을 갖는, 도 99에 도시된 내부 보정 저항기는 출력 및 입력 값의 크기를 결정하는 데 사용되는 기준 신호를 제공하기 위해 EIS 신호를 보정하는 데 사용된다.

[0171]

도 100에 도시된 전치증폭기 회로는 DAC의 증폭기 회로에서 부하를 통과하고 다시 리턴 라인을 통과하는 EIS 신호 발생 경로의 개요를 보여준다. 리턴 신호는 ADC를 통해 처리된다. 이러한 처리를 통해 얻어진 데이터(예를 들어, 전압 및 전류 응답과 같은, 신호 값)는 단락 회로 전달을 방지할 수 있는 안전 특징부를 결정하기 위한 부하/조직 분석을 위한 회로 모델 연산에 사용된다. 부하/조직 분석은 조직 특성 식별 및 전기 출력 최적화를 포함하여 상당한 이점을 제공한다.

[0172]

전력 발생 보드로 돌아가서, 도 103 및 도 104는 보드의 상세를 각각 블록도 및 개략도로 도시한다. 전력 발생 보드는 여러 개의 다른 하위 보드 간에 조직적으로 분할될 수 있으며, 이들 각각은 고유한 기능을 나타낸다. 예를 들어, 전력 발생 보드는 메인 충전 회로, 격리 벽, 릴레이 제어 회로, 요법 출력 회로, 및 크로우바(crowbar) 및 감시(watchdog) 회로를 포함할 수 있다. 메인 충전 회로는 플라이백(flyback) 컨버터 회로 및 10 밀리파라드(millifarad) 커패시터를 통해 요법 전압을 공급할 수 있다. 격리 벽은 임의의 디지털 신호를 PCBA의 아날로그 측에 버퍼링하는 다수의 솔리드 스테이트(solid state) 디지털 아이솔레이터(isolator)를 포함할 수 있다. 릴레이 제어 회로는 저전압 펄스의 전달을 제어할 수 있고, 여러 모니터링 피드백 루프를 포함한다. 감시 및 크로우바 회로는 감시 타이머 및 고전압 라인으로 트리거 및 비활성화하는 메커니즘과 같은 여러 기능을 포함할 수 있다.

[0173]

전력 발생 보드의 메인 충전 회로가 도 105에 도시되고 있다. 회로의 코어는, DA2034 플라이백 변압기(Flyback Transformer), STB42N60M2 파워 MOSFET, 및 MURS160T3G 파워 정류기 다이오드(Power Rectifier Diode)와 함께, 필수 플라이백 컨버터 커패시터 충전 회로(본원에서 "플라이백 회로"로도 지칭됨)를 형성하는, LT3750 커패시터 충전기 제어기(Capacitor Charger Controller) 내에 놓여있다. LT3750 커패시터 충전기 제어기는 예를 들어 Linear Technologies, Inc.에서 공급될 수 있다.

[0174]

플라이백 컨버터 커패시터 충전 회로의 작동은 에너지 저장 및 플라이백의 2가지 작동 단계를 포함한다. 에너지 저장 단계에서, NMOS는 활성 모드이고 일차 전류는 램프된다. 에너지가 변압기에 저장되고 있다. 이차 전압은 음이므로 D1은 역 바이어스되어 커패시터를 분리시킨다. 도시된 실시예에서, D1은 정류기 다이오드이다. D1은 플라이백 컨버터 회로의 맥락에서 동작할 수 있고, MOSFET이 OFF일 때 에너지가 커패시터로 전달되는 것을 방지할 수 있다. 전류가 플라이백 컨버터 회로의 이차 루프에서 흐르도록 허용되면 변압기에 에너지가 저장되지 않는다. 플라이백 단계에서, NMOS는 차단 모드(cut-off-mode)에 있고 일차 전류가 떨어지고 있다. 플라이백 단계에서, 저장된 에너지는 이제 커패시터를 충전한다. 이 회로에는 게이트 전압(전류 제한 기능)을 조절하는 추가 피드백 루프와 부하(진폭 변조)의 요구를 충족시키기 위해 주 전류 진폭을 변조하는 DCM(불연속 모드) 기능이 있다. DCM을 달성하기 위해, LT3750 제어기는 플라이백 단계에서 에너지 저장 단계로 전환(NMOS를 다시 켜는

것)하기 전에 드레인-소스 전압이 입력 전압과 동일한 시점을 결정하기 위해 NMOS 드레인-소스 전압을 연구하며, 이에 따라 주 전류가 없음을 보장함으로써 NMOS에 걸친 에너지 손실을 최소화한다.

- [0175] 또한 AD5274BRMZ(U11 및 U2)에는 LT3750 제어기 상에 출력 전압 감지 핀(Output Voltage Sense Pin)(RBG)을 설정하도록 설계된 디지털 가감저항기(digital rheostat)가 포함되어 있다. 플라이백 컨버터 충전 회로에는 출력 커패시터에서 다양한 전압 (0-300V)을 발생시킬 수 있는 가감저항기가 포함되어 있다. 모니터링 신호 VOUT_SENSE가 버퍼/대조기(U7A/U7B)에 피드된다. 아날로그 신호가 디지털 보드로 필터링되어 STM32 메인 마이크로제어기에 피드된다.
- [0176] 본 개시에서, 전력 발생 보드는 히트싱크를 갖는 3개의 470 옴, 100W 저항기를 갖는다. 효과는 전류가 약 14초 만에 빠르게 방전되어(예를 들어, $1410 \text{ 옴} * 10\text{mF} = 14.1\text{초}$), 더 높은 속도에서 가능한 위험 인자를 제거한다는 것이다. 전력 발생 보드에는 크로우바 과전류 회로에 잠재적으로 사용할 수 있는 2차 전류 감지를 위한 홀 이펙트(Hall Effect) 센서 U27이 포함되어 있다. 또한, 크로우바 과전압에 사용할 수 있는 전압 모니터 U23이 포함되어 있다. 마이크로제어기, 5V, +12V 및 9V 레일을 모니터링하기 위해 감시 회로 U22(및 지원 부품)가 포함되어 있다.
- [0177] 회로는 DA2034 변압기의 포함이 수납땜(hand-soldering) 및 초음파 세정에 대한 개선된 반응성을 갖는 것으로 밝혀졌다는 점에서 유리하다. 또한, 변압기의 주 전류(T1)는 78 V/R 감지의 전류 한계를 갖는 R14 감지 저항기를 갖는 5.2 암페어이다. 전류 감지 회로는 고전압 선 상에 전류를 제한함으로써 추가적인 안전 층을 제공한다. 전류 감지 회로는 장치의 출력에 대한 고전압 커패시터 선을 모니터링한다. 전류 감지 회로는 감지된 전류에 비례하는 전압(VIOUT)을 발생시키며, 이는 필터링되어 STM32 메인 마이크로제어기로 전송된다.
- [0178] 또 다른 이점은 도 109에 도시된, 크로우바 보호 회로인, 사이리스터(thyristor) Q12 (Q6N3RP)에서 비롯된다. 사이리스터는 +5V 파워 레일과 접지를 통해 연결된다. 적절한 전류/전압-감지 아날로그/디지털 신호에 의해 활성화되면, 사이리스터가 전도 상태로 래치된다. +5V 파워 레일은 이제 20 옴을 나타내는 R76 및 R77에 걸쳐 전도되고 있다. 이러한 증가된 전류는 500mA 전류 한계가 있는 도 105 (XF3)의 퓨즈 F3를 끊는다. 그 결과, 전체 +5V 파워 레일을, 고전압 회로를 효과적으로 차단하고 가장 중요하게는, 릴레이 REL1B(G2RL-1-E DC5)를 고전력 저항기 R4, R7 및 R12를 통해 접지로 직접 고전압 선을 전도하는 정상 상태로 리셋하는, 그 공급부(L7805CD2T 전압 조절기(U5))로부터 분리시킨다. 그 결과 고전압 커패시터가 신속하게 접지로 방전되어 가능한 위험 요인이 사라지게 된다.
- [0179] 도 106은 디지털 보드로부터 나오는 3.3V 신호를 전력 보드 상의 논리 회로(도 107 참조)에 전력을 공급하는 데 사용되는 5V로 버퍼링하고 구동하는 격리 벽을 상세히 설명한다.
- [0180] 도 107은 격리 회로로부터 디지털 신호를 릴레이 제어 신호로 버퍼링하고 구동하는 릴레이 제어 회로를 상세히 설명한다. NOR 게이트 U18A, U18B, U19A, U19B는 펄스화를 가능하게 하기 위해 미리 결정된 파이어링(firing) 패턴으로 릴레이를 개폐하도록 동기화된다.
- [0181] 도 108은 본 개시의 디바이스의 치료 출력에 대한 릴레이를 통한 고전압 선의 적용을 상세히 설명한다. 그림의 좌측으로부터 시작하여, PULSE_P 신호는 ACS710 홀 효과 전류 센서(U27)를 통과하며, 여기에서 고전압 선의 커패시터 전류를 모니터링하고 (도 105의 U1 외에) 신호 (OVER_CURRENT)를 크로우바 회로로 전송할 수 있다. 고전압 선이 요법 출력에 연결되기 전에 고전압 선은 릴레이 SSR5와 퓨즈 F1, 2개의 안전 조치를 통과한다. 또한, R74는 파워 MOSFET Q6의 피드백 루프에서 사용되는 전류 감지 저항기이다. Q6의 목적은 선형 영역에서 작동하여 전류 출력(R74에 의해 정의됨)을 제한하는 것이다. 이 능동 회로는 Q6에 걸친 전압을 강하시켜 치료 전류를 설정 값으로 제한한다. Q6의 게이트는 BUFF_HV_APPLY에 의해 구동되는 Q8에 의해 활성화된다. 이 신호는 고전압 치료 펄스의 적용을 가능하게 한다. Q9는 펄스 활성화 신호가 C40 커패시터의 방전 시간보다 더 오래 켜진 경우 펄스 활성화 신호를 자동으로 비활성화하는 추가 안전 특징이다. 마지막으로, 파이어링 패턴을 지시하는 릴레이를 보면, EIS 신호와 고전압 신호는 동일한 두 전극에서 일치한다는 점에 유의한다. 릴레이의 동기화를 통해 고전압 신호와 EIS 신호가 회로를 통해 적절히 전달되도록 한다.
- [0182] 도 109는 전력 발생 보드의 감시 회로 및 크로우바 회로를 상세히 설명한다. 크로우바 회로는 여러 신호가 Q12 사이리스터를 트립할 수 있게 하여 고전압 선을 효과적으로 "크로우바(crowbar)"하는 이벤트 체인을 자극한다. TPS386000 전압 감독자(Voltage Supervisor)(U22)를 통해, 감시 회로는 파워 레일을 모니터링하고 소프트웨어 중단을 감지하여 리셋 신호를 메인 마이크로제어기로 전송할 수 있다. 메인 마이크로제어기는 U22의 상태도 확인한다.

- [0183] 결합된, 디지털 보드는 두 데이터 획득 구성부품을 마이크로제어기 유닛과 통합하여 두 보드 사이에 케이블 어셈블리를 제거함으로써 신호 무결성을 높인다.
- [0184] 일부 실시예에서, 발전기(12)는 주 전원으로부터 전력을 수신하고 시스템(10)에 전기 에너지를 공급하도록 구성된 전력 공급부(29)를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 발전기(12)는 도 51에 도시되고 본 개시의 다른 곳에서 설명된 케이블(136)과 같은 유선 연결을 통해 애플리케이션에 연결된다. 일부 실시예에서, 발전기(12)와 애플리케이션 사이의 연결은 무선 연결이다. 일부 예에서, 무선 연결은 신호를 송신하고 수신하도록 구성된 각각의 요소와 저에너지 통신을 이용할 수 있다. 저에너지 통신 기술은 Bluetooth®일 수 있다. 일부 실시예에서, 발전기는 고전압 발전기일 수 있다.
- [0185] 프로세서(30)는 다수의 상이한 방식으로 구현될 수 있다. 예를 들어, 프로세서(30)는 마이크로프로세서 또는 다른 처리 요소, 보조 프로세서, 제어기, 또는 예를 들어 ASIC(애플리케이션 특정 집적 회로) 같은 집적 회로, FPGA(필드 프로그램 가능 게이트 어레이) 등을 포함하는 다양한 다른 연산 또는 처리 디바이스 중 하나 이상과 같은 다양한 처리 수단으로 구현될 수 있다. 단일 프로세서로서 도시되어 있지만, 프로세서(30)는 시스템의 각각의 디바이스에 복수의 프로세서를 포함하거나 다수의 디바이스에 대한 단일 또는 복수의 중앙 집중식 프로세서를 포함할 수 있음을 이해할 것이다. 프로세서는, 본원에서 설명하는 바와 같이 전기전공 시스템(10)의 디바이스에 대해 하나 이상의 기능을 수행하도록 구성될 수 있고, 이들과 작동 통신할 수 있다. 프로세서는, 단일 연산 디바이스 상에 구현될 수도 있고, 제어기(24)로서 기능하도록 집합적으로 구성된 복수의 연산 디바이스들에 걸쳐 분산될 수도 있다. 예를 들어, 스마트폰, 태블릿, 개인용 컴퓨터 등과 같은 사용자 디바이스는, Bluetooth™ 통신 또는 근거리 통신망 같은 수단을 통해 프로세서와 링크된 감지 장치와 통신하도록 구성될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 원격 서버 디바이스는, 임의의 센서에 의해 수집된 데이터를 처리하고 그에 따라 결과 데이터를 다른 디바이스에 제공하거나 통신하는 것과 같이 본원에서 설명되는 동작들 중 일부를 수행할 수 있다.
- [0186] 일부 예시적인 실시예에서, 프로세서(30)는 메모리(36)에 저장되거나 그렇지 않으면 프로세서에 접근 가능한 명령어를 실행하도록 구성될 수 있다. 이와 같이, 하드웨어에 의해 구성되든지 하드웨어와 소프트웨어의 조합에 의해 구성되든지 간에, 프로세서(30)는, 이에 따라 구성되긴 하지만 본 발명의 실시예에 따른 동작을 수행할 수 있는 엔티티(예를 들어, 회로로 물리적으로 구현된 - 처리 회로의 형태로)를 나타낼 수 있다. 따라서, 예를 들어, 프로세서(30)가 ASIC, FPGA 등으로 구현될 때, 프로세서(30)는 본원에서 설명되는 동작을 수행하기 위해 특별히 구성된 하드웨어일 수 있다. 대안적으로, 다른 예로서, 프로세서(30)가 소프트웨어 명령어의 실행자로서 구현될 때, 명령어는 구체적으로 본원에서 설명되는 하나 이상의 동작을 수행하도록 프로세서(30)를 구성할 수 있다.
- [0187] 일부 실시예에서, 애플리케이션(14)은 애플리케이션에 관한 정보를 저장하는 메모리(38)를 더 포함할 수 있다. 제어기(24)는 애플리케이션의 메모리(38)를 조사하고, 애플리케이션 및 메모리(38)에 저장된 데이터에 기초하여 전기전공을 실행하는 데 필요한 임의의 단계 또는 명령을 식별할 수 있다. 이러한 방식으로, 제어기(24)는 전기전공을 시작하기 전에 애플리케이션(14)을 식별할 수 있다. 일부 실시예에서, 메모리(38)는 케이블 조립체(예를 들어, 케이블(76) 및 도 19에 도시된 커넥터(78))에 배치될 수 있다.
- [0188] 일부 예시적인 실시예에서, 발전기 및 애플리케이션의 메모리(36, 38)는, 각각, 예를 들어 고정되거나 제거 가능할 수 있는 휘발성 및/또는 비휘발성 메모리와 같은 하나 이상의 비일시적 메모리 장치를 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 각각의 메모리(36, 38)는 비일시적 컴퓨터 판독가능 저장 매체를 포함할 수 있다. 각각의 메모리(36, 38)가 각각의 디바이스에서 단일 메모리로서 도시되어 있지만, 각각의 메모리(36, 38)는 하나 이상의 디바이스에 복수의 메모리 또는 다수의 디바이스에 단일 메모리 또는 중앙 집중식 메모리 또는 복수의 메모리를 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 중앙 집중식 메모리는 단일 컴퓨팅 디바이스 상에 구현될 수 있거나, 복수의 컴퓨팅 장치에 걸쳐 분산될 수 있다. 각각의 메모리(36, 38)(또는 중앙 집중식 메모리(들))는, 전기전공 시스템(10)이 하나 이상의 예시적인 실시예에 따라 다양한 기능을 수행할 수 있도록 하기 위한 정보, 데이터, 애플리케이션, 컴퓨터 프로그램 코드, 명령어 등을 저장하도록 구성될 수 있다.
- [0189] 각각의 메모리(36, 38)(또는 임의의 중앙 집중식 메모리 등)는 프로세서(30)에 의한 처리를 위해 입력 데이터를 버퍼링하도록 구성될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 이러한 메모리는 프로세서(30)에 의한 실행을 위한 명령어를 저장하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 이러한 메모리는 다양한 파일, 콘텐츠 또는 데이터 세트를 저장할 수 있는 하나 이상의 데이터베이스를 포함할 수 있다. 예를 들어, 각각의 메모리(36, 38)의 콘텐츠 중에서, 애플리케이션은 각각의 애플리케이션과 연관된 기능을 수행하기 위해 프로세서(30)에 의해 실행되도록

저장될 수 있다. 추가 예로서, 각각의 메모리(36, 38)는, 예시적인 실시예에 따라 검출 디바이스의 센서(들)에 의해 검출된 데이터 및/또는 이러한 데이터를 처리하기 위한 애플리케이션 코드를 저장할 수 있다. 일부 경우에, 각각의 메모리(36, 38)는 프로세서(30), 전극(100), 발전기(12), 약물 전달 디바이스(16) 및/또는 다른 장치 및 센서 중 하나 이상과 통신할 수 있다. 일부 실시예에서, 각각의 메모리(36, 38)는 프로세서에 의해 실행될 수 있는 특정 수술 절차에 대한 단계별 명령을 저장할 수 있다. 예를 들어, 여기에는 기관지경술을 위해 애플리케이션을 표적 부위로 탐색하기 위한 세부사항이 포함될 수 있다. 또 다른 예에서, 이러한 세부사항은 로봇이 애플리케이션을 표적 부위로 이동시키고/하거나 절차를 수행하기 위한 명령으로서 사용될 수 있다(이러한 경우, 중앙 집중식 메모리 또는 메모리들이 선호될 수 있고, 이러한 메모리는 로봇 자체에 포함될 수도 있다). 이러한 유형의 저장은 또한 본 개시의 다른 곳에서 설명되는 바와 같은 다른 절차에 대해서도 고려된다. 일부 실시예에서, 메모리(36, 38) 중 하나 이상은 전기적으로 소거 가능한 프로그램 가능한 읽기 전용 메모리(EEPROM)를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 애플리케이션(14) 메모리(38)는 EEPROM 칩을 포함할 수 있다.

[0190] 도 3을 참조하면, 예시적인 발전기(12) 및 단순화된 애플리케이션(14)이 도시되어 있다. 발전기는 표적 조직을 전기 천공하기 위해 전기 신호를 발생할 수 있다. 발전기(12)는 전기 신호의 특성(예를 들어, 전압, 진폭, 주파수, 지속 시간 등)을 조절하여 표적 조직을 손상시키지 않고 조직의 가역적 전기천공을 야기할 수 있다. 일부 실시예에서, 발전기(12)는 사용자가 발전기 및 전기천공을 작동시키고 동작할 수 있게 하는 풋 페달(foot pedal, 58)을 포함할 수 있다. 풋 페달(58)은 유선 연결을 통해 또는 저에너지 무선 연결, 예컨대 Bluetooth®를 통해 발전기에 연결될 수 있다. 무선 연결이 사용되는 경우, 풋 페달(58) 및 발전기 각각은 풋 페달(58)의 상태 변화를 전달하는 신호를 송신 및 수신하는 센서를 포함할 수 있다. 발전기의 작동은 로봇 시스템에 의해 보조되거나 완전히 제어될 수 있다. 예를 들어, 로봇 암은 전기천공을 위한 원하는 전기 파라미터를 달성하기 위해 발전기를 제어하도록 구성될 수 있다. 전기천공 시스템 및 대응하는 전자 제어 방법, 신호 및 장치의 예는 미국 특허 제7,412,284호 및 제9,020,605호 및 국제 출원 번호 WO2016/161201에 설명되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0191] 전기천공 애플리케이션 예

[0192] 일부 실시예에서, 전기천공 시스템(10)은 내시경 등과 같은 접근 기구와 함께 사용하도록 작동할 수 있다. 내시경술은 환자의 공동 내로 내시경을 삽입하고 내시경(예를 들어, 도 4에 도시된 내시경(52))을 사용하여 적어도 일부 치료제를 국소적으로 투여하는 것을 포함한다. 내시경은 강성(예를 들어, 투관침) 또는 가요성일 수 있고, 외과의의 내시경술을 보조하기 위한 이미징, 조명 또는 수술 피쳐부를 포함할 수 있다. 전기천공 시스템(10)에 포함될 수 있는 내시경의 일례는 미국 특허 제6,181,964호에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 도 4를 참조하면, 일부 실시예에서, 내시경(52)은 내시경의 상부 또는 근위 단부(예를 들어, 사용자에 의해 작동되는 컨트롤 섹션)로부터 내시경의 원위 단부(56)까지 연장되는 작업 채널(54)을 또한 포함하며, 이를 통해 하나 이상의 기구, 예컨대 애플리케이션(14)이 삽입되어 내시경 절차를 수행할 수 있다. 일부 경우에, 가요성 내시경은 강성 내시경보다 좁은 작업 채널을 가질 수 있다. 당 기술분야에 공지된 바와 같이, 가요성 내시경은 전형적으로 접근 경로가 폐에 도달하기 위한 식도 접근법에서와 같이 도관을 통과하는 절차에 사용되는 반면, 강성 내시경은 전형적으로 접근 경로가 환자 및 특정 조직으로의 "시선(line of sight)"인 절차에 사용되며, 예를 들어 많은 복부 절차에 사용된다.

[0193] 내시경 전기천공은, 애플리케이션의 원위 단부에 전극(예, 전극(100))이 있는 애플리케이션의 적어도 일부(예를 들어, 도 2에 도시된 애플리케이션(60)의 삽입 관(15); 도 19에 도시된 애플리케이션(70)의 삽입 관(15); 또는 도 47에 도시된 애플리케이션(110)의 삽입 관(15))을 삽입하여, 내시경의 작업 채널을 통해 전기장을 내시경의 원위 단부에 인접한 조직에 적용하는 것을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 애플리케이션 및 내시경을 함께 유지하는 슬라이딩가능 연결부는, 일단 내시경이 전기천공 요법을 위해 표적 부위에 접근하는 신체 내의 위치로 전진되면, 내시경이 표적 부위에 대해 상대적으로 거리를 유지하면서도 애플리케이션의 원위 단부가 표적 부위에 도달하도록, 애플리케이션이 내시경에 대해 제어가능하게 전진될 수 있도록 제어할 수 있다. 본원의 다른 곳에서 논의된 바와 같이, 애플리케이션의 실시예들은 팁(tip)이 애플리케이션의 핸들에서 또는 그에 근접하여 제어를 통해 표적 부위로 조종될 수 있도록 기계적으로 조종 가능할 수 있다. 제어 메커니즘은 직접 시각화(예를 들어, 내시경과 연관된 카메라), 수술용 내비게이션, 애플리케이션 표면과 내시경의 내부 표면 사이의 예상되는 마찰에 기초한 수동 안내, 또는 시스템에 포함된 특정 구조에 적용될 수 있는 다른 파라미터에 기초하여 확립될 수 있다. 내시경에 대한 애플리케이션의 이러한 제어 가능한 전진은, 표적 부위에 대한 접근이 직경이 작은 내부 혈관을 통과하는 것을 포함하는 경우 특히 유리하다. 이러한 상황에서, 내시경에 비해 애플리케이션의 직경이 작을수록 애플리케이션이 독립적으로 전진될 수 있고 환자에게 덜 위험할 수 있다. 예를 들어 치료해야 할

종양이 대뇌에 있고 종양에 도달하기 위해 두개내 혈관을 통과해야 하는 경우 이러한 상황이 발생할 수 있다.

- [0194] 전기천공 시스템(10)은 그 용도 및 목적을 달성하기 위해 원하는 임의의 내시경 접근 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 전기천공 시스템(10)은 기관지경술을 수행하기 위해 Olympus® EBUS 기관지경과 함께 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 가요성 복강경 기구는 그 안에 배치된 애플리케이션의 삽입 관과 함께 사용될 수 있다. 또한, 일부 실시예에서, 애플리케이션은 환자의 키홀 개구 내로 직접 삽입될 수 있다(예를 들어, 도 86에 도시된 복강경 장치를 사용하여). 이 배열에서, 환자의 신체 내의 키홀 개구는 전기천공 절차 동안 작업 채널로서 작동한다. 따라서, 일부 예에서, 시스템은 삽입 디바이스에 의해 폐쇄되지 않은 표적 부위로 전진되도록 구성된 삽입 말단을 갖는 애플리케이션을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 삽입 관의 특성 및 구조는 절차에서 독립형 접근 요소로서 애플리케이션의 사용을 수용하도록 변형될 수 있다. 전술한 예에서, 시스템은 원하는 임의의 유형의 내시경 기구와 함께 사용될 수도 있지만, 내시경 없이 완성된다. 또한, 전술한 시스템의 일부 예에서, 애플리케이션(14, 60, 70, 110, 1000)은 시스템의 애플리케이션일 수 있다.
- [0195] 일부 예에서, 전기천공 시스템(10)은 내시경, 약물 전달 채널 또는 애플리케이션, 전기천공 애플리케이션, 조향 시스템, 비전 시스템, 및/또는 이미징 시스템(예를 들어, 초음파) 중 하나 이상의 임의의 조합을 갖는 일체형 "올인원" 시스템을 포함할 수 있다. 전술한 구성부품들의 각각의 실시예는 본원의 다른 곳에서 논의된 것들을 포함할 수 있다. 이러한 실시예에서, (예를 들어, 전극 및/또는 약물 전달 채널을 포함하는) 애플리케이션은 본원에 개시된 애플리케이션(14, 60, 70, 110, 1000) 중 임의의 것일 수 있다. 일부 실시예에서, 애플리케이션은 올인원 시스템의 인입식 부분일 수 있다.
- [0196] 이제 도 2를 참조하여 애플리케이션 자체의 구조를 살펴보면, 삽입 관(15), 액추에이터(42), 및 제어부(48)를 갖는 예시적인 애플리케이션(60)이 도시되어 있다. 삽입 관(15)은 내시경의 작업 채널(예를 들어, 도 4에 도시된 내시경(52)의 작업 채널(54))의 내경보다 작은 직경을 가질 수 있어서, 삽입 관이 작업 채널 내로 삽입될 수 있고 외부 단부(예를 들어, 환자 외부 단부)에서 내시경 외부의 제어부(48)로부터 내시경의 원위 단부에서 환자 내의 내시경 부위([g1]예를 들어[g2], 환자 외측 단부)까지 연장될 수 있다. 삽입 관(15)은 내시경의 작업 채널보다 길 수 있다. 삽입 관(15)은 또한 본원에서 설명되는 다양한 구성부품이 치료를 위해 환자 내로 연장될 수 있도록 이를 통해 연장되는 하나 이상의 채널을 포함할 수 있다. 예를 들어, 액추에이터(42)는 제어부(48)의 적어도 일부와 이동 가능하게 맞물릴 수 있고, 본원에서 설명되는 바와 같이 전극을 삽입 관(15)의 원위 단부에 배치하기 위해 사용자가 트리거(44)로부터 힘을 가할 수 있게 하기 위해 전극과 상호 작용하도록 삽입 관(15)을 통해 연장될 수 있다. 도 2에 도시된 실시예에서, 액추에이터(42)는 제어부(48)에 피벗식으로 부착된 트리거(44) 및 트리거(44)를 전극에 연결하는 푸싱 요소(46)를 포함하여, 푸싱 요소(46)가 삽입 관(15)을 따라 축방향으로 이동하여, 트리거가 작동될 때 전극을 이동시킨다.
- [0197] 일부 실시예에서, 전극은 트리거(44)에 힘이 가해지지 않을 때, 전극이 후퇴된 위치에 있도록 바이어스된다. 일부 예에서, 트리거(44)는, 트리거가 해제될 때마다 전극이 그의 후퇴된 상태로 복귀하도록 전극의 배치를 유지하도록 유지되어야 한다. 일부 예에서, 액추에이터는 작동된 위치에 트리거를 유지하기 위한 잠금 장치를 포함하거나, 트리거에 인가된 힘이 중단된 후에 전극의 후퇴가 지연 및/또는 제어되도록 느린 릴리스를 포함하도록 변형될 수 있다. 이들 원리는 물리적 이동을 필요로 하는 것 및 전기 연결부의 제어에 의해서만 작동하는 것 둘다, 다른 액추에이터에도 적용될 수 있음이 고려된다. 일부 실시예에서, 제어부(48), 삽입 관(15) 및 액추에이터(42) 각각은 별도의 요소이다. 다른 실시예에서, 제어부, 삽입 관 및 액추에이터 중 둘 이상은 서로 일체형이다.
- [0198] 도 19를 참조하면, 삽입 관(15), 액추에이터(74), 및 제어부(72)를 갖는 다른 예시적인 애플리케이션(70)이 도시되어 있다. 삽입 관(15)은 내시경의 작업 채널(예를 들어, 도 4에 도시된 내시경(52)의 작업 채널(54))의 내경보다 작은 직경을 가질 수 있어서, 삽입 관이 내시경의 작업 채널 내로 삽입될 수 있고, 외부 단부(예를 들어, 환자 외부 단부)에서 내시경 외부의 제어부(72)로부터 내시경의 원위 단부에서 환자 내의 내시경 부위까지 연장될 수 있다. 삽입 관(15)은 내시경의 작업 채널보다 길 수 있다. 또한, 삽입 관(15)의 적어도 일부는, 예를 들어 코 또는 입으로부터 폐로의 구불구불한 경로를 통해 이미 위치한 가요성 내시경을 통과하도록 허용하기 위해 가요성일 수 있거나, 강성 캐놀라를 통과하는 데 더 적합하거나, 또한 어떤 종류의 접근 기구 없이 또는 물론 강성 내시경과 함께 사용하기 위해 환자의 신체로 통과하는 데 더 적합하도록 강성일 수 있다. 삽입 관(15) 및 접근 기구의 이러한 구성은, 물론, 가요성 삽입 관(15)을 갖는 구성이 강성 내시경과 같은 강성 캐놀라와 함께 사용될 수 있기 때문에 단지 예일 뿐이다. 삽입 관(15)은 또한 본원에서 설명되는 다양한 구성부품이 치료를 위해 환자 내로 연장될 수 있도록 이를 통해 연장되는 하나 이상의 채널을 포함할 수 있다. 예를 들어, 액추에이터(74)는 제어부(72)의 적어도 일부와 이동 가능하게 맞물릴 수 있고, 삽입 관(15)을 통해 연장되어 사

용자가 제어부(72)로부터(예를 들어, 스위치(80)를 통해) 수동 힘을 인가하여 본원에서 설명되는 바와 같이 삽입 관(15)의 원위 단부에 전극을 배치할 수 있도록 할 수 있다. 제어부(72)는 본체(90) 및 적어도 하나의 단부 캡(88)을 포함할 수 있으며, 이는 삽입 관(15) 및/또는 그 내부의 케이블(76)을 지지할 수 있다. 도 19, 도 27 및 도 34에 도시된 실시예에서, 액추에이터(74)는 제어부(72)에 슬라이딩식으로 부착되고 커넥터(84)를 통해 중공형 맨드릴(86)과 맞물리는 엄지 스위치(80)를 포함한다. 도 36에 기재된 바와 같이, 맨드릴(86)은 (예를 들어, 크립핑에 의해), 푸싱 요소(92)에 부착될 수 있어서, 액추에이터(74)가 사용자 슬라이딩 스위치(80)에 의해 제어부(72) 상에서 전방으로 슬라이딩될 때, 스위치(80)는 중공형 맨드릴(86)을 축 방향으로 전방으로 밀고, 푸싱 요소(92)를 축 방향으로 전방으로 구동시켜 전극(100)을 삽입 관(15)으로부터 연장시킨다 (예를 들어, 직접 또는 전극 캐리어(206, 602, 802) 또는 풍선 (302)과 같은 다른 중간 구성부품을 구동함으로써). 전극 배치를 위한 이러한 수동 작동 메커니즘은 도시된 엄지 스위치(80) 이외의 원하는 임의의 구조일 수 있으며, 예를 들어, 스위치(80)는 엄지 휠, 푸시 버튼, 트리거 메커니즘 등일 수 있다.

[0199] 도 47을 참조하면, 또 다른 예시적인 애플리케이션(110)이 삽입 관(15), 액추에이터(112), 및 제어부(114)를 갖는 것으로 도시되어 있다. 일부 예에서, 삽입 관(15)은 내시경과 같은 캐논러 접근 기구의 작업 채널(예를 들어, 도 4에 도시된 내시경(52)의 작업 채널(54))의 내경보다 작은 직경을 가질 수 있어서, 삽입 관이 작업 채널 내로 삽입될 수 있고, 외부 단부(예를 들어, 환자 외부 단부)에서 내시경 외부의 한 위치로 제어부(114)로부터 내시경의 원위 단부에서 환자 내의 내시경 부위까지 연장될 수 있다. 삽입 관(15)은 내시경의 작업 채널보다 길 수 있다. 삽입 관(15)은 또한 본원에서 설명되는 다양한 구성부품이 치료를 위해 환자 내로 연장될 수 있도록 이를 통해 연장되는 하나 이상의 채널을 포함할 수 있다. 예를 들어, 액추에이터(112)는 제어부(114)의 적어도 일부와 이동 가능하게 맞물릴 수 있고, 액추에이터의 일부는 사용자가 스위치(116)로부터 힘을 인가하여 본원에서 설명되는 바와 같이 삽입 관(15)의 원위 단부(118)에 전극을 배치할 수 있도록 삽입 관(15) 내로 연장될 수 있다. 제어부(114)는 본체(120) 및 적어도 하나의 단부 캡(122)을 포함할 수 있으며, 이는 내부에 삽입 관(15)을 지지할 수 있다. 도 47, 51, 52 및 57에 도시된 실시예에서, 액추에이터(112)는 제어부(114)에 슬라이딩식으로 부착되고 커넥터(126)(예를 들어, 루어 락)를 통해 액추에이터의 중공형 맨드릴(124)과 맞물리는 엄지 스위치(116)를 포함한다. 맨드릴(124)은 (예를 들어, 도 36의 실시예에 도시된 바와 같이 크립핑에 의해) 푸싱 요소(128)에 부착될 수 있어서, 액추에이터(112)가 사용자 슬라이딩 스위치(116)에 의해 제어부(114) 상에서 전방으로 슬라이딩될 때, 스위치(116)는 중공형 맨드릴(124)을 축 방향으로 전방으로 밀고, 푸싱 요소(128)를 축 방향으로 전방으로 구동시켜 전극(100)을 삽입 관(15)으로부터 연장시킨다 (예를 들어, 직접 또는 전극 캐리어(206, 602, 802) 또는 풍선 (302)과 같은 다른 중간 구성부품을 구동함으로써). 이러한 방식으로, 스위치(116), 맨드릴(124), 및 푸싱 요소(128)를 포함하는 액추에이터(112)는 적어도 부분적으로 삽입 관(15) 내로 연장되어 전극(예를 들어, 전극(100))을 구동할 수 있다.

[0200] 애플리케이션(14, 110)은, 본 개시의 다른 곳에서 더욱 상세히 설명된 액추에이터(42, 74 구조), 제2 액추에이터(94)(도 35), 이차 버튼(82), 및/또는, 마치 각각의 개별 특징부가 각각의 실시예에 대하여 설명된 것처럼 본원에서 설명된 애플리케이션(14, 60, 70, 1000)로부터의 다른 특징부들 중 임의의 것을 더 포함할 수 있고, 이러한 특징부들은 이러한 조합된 실시예에서 의도된 목적에 따라 작동할 수 있다. 유사하게, 일부 실시예들에서, 임의의 하나의 애플리케이션(14, 60, 70, 110, 1000)의 특징부는 다른 애플리케이션들 중 하나에 포함될 수 있다.

[0201] 도 49, 도 50 및 도 56을 참조하면, 애플리케이션(110)은 삽입 관(15)의 원위 단부(118)에서 관통 팁(130)을 정의할 수 있다. 관통 팁(130)은 뾰족한 단부(132) 및 중공형 코어를 갖는 대체로 바늘 형상의 돌출부를 정의할 수 있으며, 이를 통해 전극(예를 들어, 전극(100)) 및/또는 약물 전달 채널(18)이 통과할 수 있다. 관통 팁(130)은 전극(예를 들어, 전극(100)) 및/또는 치료제를 배치하기 전에 표적 부위에 도달하기 위해 신체 조직을 뚫도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 천공 팁(130)은 채장 또는 간과 같은 인접 기관에 도달하기 위해 환자의 위 라이너를 뚫는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 원위 단부(118)는 도 5 및 도 6에 도시된 바와 같이, 본원에서 논의된 다른 실시예에 따른 평평한 비-천공 팁을 포함할 수 있다.

[0202] 도 53, 58, 59를 참조하면, 일부 실시예에서, 푸싱 요소(128)는 전극을 위한 배선의 일부를 포함할 수 있다. 발전기(예를 들어, 도 1에 도시된 발전기(12))는 도 51 및 도 57에 도시된 바와 같이, 케이블 개구(134)를 통해 제어부(114)의 본체(120)로 진입하는 케이블을 통해 전기 임펄스를 공급할 수 있다. 도 51을 참조하면, 케이블(136)은 케이블 개구(134)를 통과하여 그 안에 있는 하나 이상의 와이어(예를 들어, 도 36에 도시된 와이어(17))에 연결될 수 있다. 와이어는 도 53에 도시된 바와 같이, 케이블(136)로부터 푸싱 요소(128)로, 그리고 푸싱 요소(128)로부터 전극(500)으로 전기 임펄스를 전달할 수 있다.

[0203] 도 59에 도시된 실시예를 참조하면, 푸싱 요소(128)는 2개의 각각의 전극(예를 들어, 본원에서 논의된 전극(100))으로 향하는 임펄스를 운반하는 2개의 코일형 및 전기적으로 절연된 와이어(138, 140)를 포함할 수 있다. 코일형 와이어(138, 140)는, 예를 들어 절연 케이싱(예를 들어, 폴리에틸렌, PVC, 고무 같은 중합체 등으로 제조됨)으로 절연될 수 있고, 이를 통과하는 전도성 코어를 가질 수 있다. 코일형 와이어(138, 140)는 전극(예를 들어, 양극 및 음극 전기 접점)의 각각의 대향 신호가 단락되지 않도록 절연될 수 있다. 푸싱 요소(128) 및 맨드릴(124)은 약물 전달 채널(예를 들어, 약물 전달 채널(18)) 또는 추가적인 치료 관련 디바이스가 통과할 수 있는 중앙 공동(142)을 정의할 수 있다. 애플리케이션의 제어부(114)에 가장 가까운 코일형 와이어(138, 140)의 단부는 대응하는 전기 와이어(예를 들어, 케이블(136)의 와이어)에 전기적으로 연결될 수 있다. 케이블(136)의 이러한 대응하는 전기 와이어는 맨드릴(124)을 따라(예를 들어, 맨드릴의 외부에 떠 있음) 코일형 와이어(138, 140)로부터 그리고 케이블 개구(134)를 통해 애플리케이션 밖으로 나갈 수 있다.

[0204] 도 1, 51-53 및 56-58로 돌아가서, 애플리케이션(110)은 (도 1에 도시된) 약물 전달 디바이스(16)로부터 환자 내의 표적 부위(예, 종양 또는 병변)로 유체를 유도하도록 구성된 약물 전달 채널(18)을 포함할 수 있다. 약물 전달 디바이스(16)(도 1에 도시됨)는 (예를 들어, 나사 연결부(146)를 통해) 애플리케이션(110)의 덮개(144)에 결합될 수 있으며, 덮개(144)는 약물 전달 채널(18)의 제2 원위 단부(148)와 맞물릴 수 있다. 시스템의 대안적인 구성에서, 치료제는 제2 원위 단부(148)를 통해 약물 전달 채널(18) 내로 직접 공급될 수 있다. 약물 전달 채널(18)은 덮개(144)에 있는 제2 원위 단부(148)로부터 하나 이상의 치료제가 전달될 수 있는 제1 원위 단부(164)까지 연장될 수 있다. 약물 전달 채널(18)은 커넥터(126), 맨드릴(124), 및/또는 푸싱 요소(128)에서 액추에이터(112)에 결합될 수 있고, 약물 전달 채널(18)은 삽입 관(15)에 대해 액추에이터(112)와 축 방향으로 이동할 수 있다. 일부 실시예에서, 약물 전달 채널(18)은 푸싱 요소(128)에 접합될 수 있다. 일부 실시예에서, 예를 들어 도 51 내지 도 53 및 도 56 내지 도 58에 도시된 바와 같이, 덮개(144)는 약물 전달 채널(18)에 부착되고 그와 함께 이동할 수 있다. 일부 실시예에서, 약물 전달 채널(18)은 맨드릴 및 푸싱 요소(128)의 중앙 공동(142) 내에 배치될 수 있다. 약물 전달 채널(18)은 도 52 내지 도 53에 도시된 바와 같이, 제1 원위 단부(164)로부터 제2 원위 단부(148)로 연장되는 전달 채널(166)을 포함할 수 있으며, 이를 통해 하나 이상의 치료제가 덮개(144)로부터 처리 부위로 전달될 수 있다. 약물 전달 채널(18)의 제1 원위 단부(164)는 표적 부위에서 조직을 관통하도록 biased할 수 있거나, 대안적으로 표적 부위에서 조직으로의 비외상성 전달을 위한 무딘 말단을 가질 수 있다. 약물 전달 튜브(18)는 튜브가 원하는 임의의 방향으로 제어부(114)로부터 표적 조직 내로 아래로 연장될 수 있도록 가요성일 수 있다.

[0205] 일부 실시예에서, 약물 전달 채널은 비-원형 단면 형상을 가질 수 있다. 예를 들어, 형상은 다각형, 직사각형, 장방형, 타원형 등일 수 있다. 일부 실시예에서, 전달 채널(18)은 삽입 관(15)을 통과하는 경로의 주변부 상에 위치될 수 있다. 일부 실시예에서, 전달 채널(18)은 전극의 경로의 외부에 위치될 수 있다. 일부 실시예에서, 전달 채널(18)은 삽입 관(18)의 내부 벽과 접경한다. 일부 실시예에서, 전달 채널(18)은 삽입 관(18)의 내부 벽과 함께 형성되고, 상기 방법의 수행 동안 약물 전달을 위해 삽입 관 밖으로 전진하기 위해 그것을 통과하는 추가 튜브를 포함한다. 일부 실시예에서, 약물 전달 채널(18)은 하이포튜브일 수 있다.

[0206] 일부 실시예에서, 약물 전달 채널(18)은 비전도성 물질로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 약물 전달 채널(18)은 세라믹 재료로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 약물 전달 채널(18)은 스테인리스 스틸로 제조될 수 있다. 전도성 실시예(예를 들어, 스테인리스 스틸)에서, 전극에 인접한 약물 전달 채널(18)의 원위 단부는 비전도성 물질(예를 들어, 비전도성 세라믹)로 코팅될 수 있다. 일부 실시예에서, 약물 전달 채널(18)은 플라스틱으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 약물 전달 채널은 약 0.025인치의 직경을 정의할 수 있다. 약물 전달 채널(18)은 치료제를 전달하기 위해 애플리케이션 내에 보호 구조를 제공한다는 점에서 유리하다. 따라서, 전기천공용 전극 및 치료제는 모두 하나의 구조로 안전하게 운반될 수 있어서, 수술 절차를 단순화한다.

[0207] 도 53, 도 56 및 도 58을 참조하면, 전극(500)(예를 들어, 본원에서 논의된 임의의 전극(100)) 및 약물 전달 채널(18)은 둘 다 액추에이터(112)에 의해 동시에 작동될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극(500)(예를 들어, 본원에서 논의된 전극(100, 200, 300, 400, 600, 700, 800) 중 임의의 것) 및 약물 전달 채널(18)은 단일 유닛으로서 이동할 수 있다. 일부 예에서, 전극 및 약물 전달 채널은 전극이 약물 전달 채널(18)에 대해 고정된 단일 유닛으로서 이동한다. 다른 예에서, 약물 전달 채널은 전극과 독립적으로 이동 가능할 수 있고, 애플리케이션은 약물 전달 채널 및 전극 각각에 대해 사용자가 접근 가능하거나 그렇지 않으면 제어 가능한 별도의 작동 메커니즘을 포함할 수 있다(그리고 유사하게, 전극은 집합적으로 그리고 동시에 작동되거나 별도의 작동 동작에 의해 개별적으로 작동될 수 있다). 이러한 방식으로, 애플리케이션은, 약물 전달 채널의 배치가 전극의 배치와 독립적으로 발생할 수 있도록 구성될 수 있어서, 사용자가 동시에 또는 순차적으로 둘 모두를 작동시키기로 결정할

수 있다. 약물 전달 채널(18)의 제1 원위 단부(164)는 전극의 팁(501)으로부터 오프셋되어서, 평평한 평면 표적 부위가 주어지면, 전극이 약물 전달 채널(18) 전에 표적 부위를 뚫도록 할 수 있다. 다른 예에서, 약물 전달 채널(18)의 제1 원위 단부(164)는 전극(500)의 팁(501)에 가까울 수 있다. 일부 실시예에서, 약물 전달 채널(18)의 제1 원위 단부(164)는 단부 캡(510)의 외측 면의 바로 내측에 위치되고 전극(500)이 배치될 때 고정된 상태로 유지된다.

[0208] 대안적인 실시예에서, 약물 전달 채널은 전극(들) 중 하나 이상과 일체형일 수 있어서, 전극(들)은 치료 제제(들)에 대한 흐름 경로를 제공하도록 삽관된다. 이러한 대안적인 구성에서, 전극(들)은 먼저 표적 조직 내에 위치되고, 이어서 치료제(들)은 전극(들)을 통해 삽관된 경로를 통해 조직으로 전달될 것이다.

[0209] 도 61을 참조하면, 삽입 관(15)의 원위 단부(118)는 정렬 채널(168) 및/또는 정렬 개구(512)를 포함하는 단부 캡(510)을 포함할 수 있으며, 각각의 경우 작동 중에 약물 전달 채널(18)을 정렬하고 위치시키기 위한 것이다. 도 53에 도시된 바와 같이, 정렬 채널(168)은 오정렬을 방지하기 위해 전체 주행 범위에 걸쳐 약물 전달 채널(18)과 맞물릴 수 있다. 유사하게, 정렬 채널(168)은 삽입 관(15)의 단지 일부분을 나타내는 길이를 가질 수 있거나, 또는 길이의 상당 부분에 걸쳐 연장될 수 있다. 일부 실시예들에서, 정렬 채널(168) 및/또는 단부 캡(510)은 삽입 관(15)의 말단을 밀봉하여 치료제 또는 체액이 애플리케이터(110)로 들어가는 것을 방지할 수 있다.

[0210] 도 86으로 돌아가서, 조종가능 삽입 관(1015)을 갖는 다른 예시적인 애플리케이터(1000)가 도시되어 있다. 애플리케이터(1000)는 특히 애플리케이터가 가요성 몸체를 갖는 경우에 애플리케이터의 추가 제어를 제공하는 조항 기구를 포함한다. 예를 들어, 애플리케이터(1000)는, 사용자가 원위 단부(1018), 전극(500), 및 전달 채널(18)을 환자 내의 표적 부위로 조종할 수 있도록 제어부(1014)로부터 삽입 관(1015)의 원위 단부(1018)까지 연장되는 하나 이상의 케이블을 포함할 수 있다. 삽입 관(1015)은, 애플리케이터의 원하는 부분만이 조종 중에 구부러질 수 있도록 가요성 부분(1005) 및 강성 부분(1010)을 포함할 수 있다(예를 들어, 케이블은 하나 이상의 케이블에 힘을 가하면 가요성 부분(1005)을 케이블(들)의 방향으로 구부러지게 하도록 삽입 관의 축방향 중심으로부터 오프셋될 수 있다). 케이블은 제어부(1014)에서 또는 그 근처에서 그리고 강성부(1010)와 제1 원위 단부(1018) 사이에서 애플리케이터에 부착되어 제어부로부터 케이블에 힘을 가할 때 가요성 부분(1005)을 구부릴 수 있다.

[0211] 애플리케이터(1000)는 전극(500), 전달 채널(18), 제어부(1014), 및 액추에이터(1012)를 포함할 수 있으며, 이는 본원에서 설명된 전극, 제어부, 액추에이터 및 전달 채널 중 임의의 것의, 예컨대 애플리케이터(14, 60, 70, 110)의 그것들의 특징, 구조, 및 작동을 포함할 수 있고, 발전기 및 약물 전달 디바이스를 포함하여 본원에 개시된 전기천공 시스템의 다른 구성부품과 협력할 수 있다. 삽입 관(1015) 및 조종가능 구성부품은 마치 각각의 개별 특징부가 각각의 실시예에 대해 설명된 것처럼 본원에서 논의된 임의의 다른 실시예의 삽입 관(15)을 대체할 수 있고, 이러한 특징부는 이러한 조합된 실시예에서 의도된 목적에 따라 작동할 수 있다. 삽입 관(1015)은 조종가능 구성부품의 추가와 함께 본원에서 설명되는 삽입 관(15)의 치수 또는 구성 중 임의의 것을 포함할 수 있다.

[0212] 일부 실시예에서, 애플리케이터(1000)는 조종 가능한 복강경 애플리케이터일 수 있다. 본원에서 설명되는 바와 같이, 조종 가능한 복강경 애플리케이터는 내시경 애플리케이터에 대한 대안이 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 애플리케이터(1000)는 투관침을 통해 내부 해부체에 접근할 수 있다. 삽입 관(1015)의 강성 부분(1010)은 용이한 조작성을 허용할 수 있는 한편, 가요성 부분(1005)은 케이블을 통한 조종을 가능하게 한다. 애플리케이터(1000)는 각각의 방향으로의 강성 부분(1010)에 대해 120도 이하까지 애플리케이터 팁의 위아래로의 이동을 트리거하는 회전될 수 있는 노브를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 조종 가능한 팁은 2개 이상의 방향(예, 위아래)으로 90도 이상 이동할 수 있다.

[0213] 일부 실시예에서, 본원에서 논의된 바와 같이, 내시경은 투관침, 가요성 캐놀라, 또는 환자에게 삽입하기 위한 다른 삽입 기구일 수 있다. 일부 실시예에서, 애플리케이터(14)는 별도의 삽입 디바이스 없이 환자에게 삽입될 수 있는 조종 가능한 디바이스(예를 들어, 도 86에 도시된 복강경 애플리케이터(1000))일 수 있다. 일부 실시예에서, 애플리케이터는 원위 단부에서 방사선 불투과성일 수 있다.

[0214] 다양한 내시경에 사용되는 내시경의 작업 채널(예를 들어, 도 4에 도시된 내시경(52)의 작업 채널(54))은 전기천공 시스템(10)의 하나 이상의 부분이 내시경 부위(예를 들어, 도 4에 도시된 내시경(52)의 인접한 원위 단부(56))에 도달하도록 삽입될 수 있는 제한된 직경을 가질 수 있다. 시스템의 일부로서 내시경을 포함하는 실시예에서, 내시경 내로 연장되는 전기천공 시스템(10)의 부분은 내시경의 작업 채널 내에 끼워 맞춰져야 한다. 예를

들어, 기관지경술과 같은 일부 경우에, 내시경의 작업 채널은 직경이 2.2 mm 이하일 수 있고, 내시경에 들어가는 전기천공 시스템(10)의 부분(예를 들어, 삽입 관(15))은 직경이 2.0mm 이하일 수 있다. 일부 실시예에서, 내시경의 작업 채널은 직경이 4 mm 이하일 수 있다. 일부 실시예에서, 삽입 관(15)은 내시경의 작업 채널 내의 임의의 곡선 또는 굽힘을 따르도록 가요성이다.

[0215] 일부 실시예에서, 애플리케이션(14)은 삽입 관(15)의 원위 단부(예를 들어, 제어부(48, 72, 114) 반대편 단부)에 적어도 2개의 전극(100)을 포함할 수 있으며, 하나 이상의 와이어 또는 다른 전도성 재료가 발전기(12) (도 1에 도시됨)로부터 삽입 관(15)을 통해 전극(100)으로 연장된다. 일부 실시예에서(예를 들어, 도 47 내지 도 67과 관련하여 후술하는 바와 같이), 애플리케이션(14)은 또한 약물 전달 디바이스(16)(도 1에 도시됨)로부터 삽입 관(15)의 원위 단부까지 삽입 관(15)을 통해 연장되는, 약물 전달 채널(18)과 같은 다른 구성부품을 포함할 수 있다. 이러한 실시예에서, 전극(100) 및 약물 전달 채널(18)을 위한 배선은 애플리케이션(14)의 제어부(예를 들어, 도 2에 도시된 제어부(48); 도 19에 도시된 제어부(72); 또는 도 47에 도시된 제어부(114))로부터 원위 단부까지 삽입 관(15) 아래로 서로 평행하게 진행할 수 있다. 일부 실시예에서, 애플리케이션(60, 70, 110, 1000)은 전술한 특징부를 포함할 수 있다.

[0216] 일부 실시예에서, 애플리케이션(14)은 삽입 관(15)을 통해 원위 단부까지 연장되는 적어도 2개의 전극(100)을 포함할 수 있고, 별도의 약물 전달 애플리케이션(19)은 플라즈마, 약물 및/또는 다른 치료제를 전기천공 부위에 전달할 수 있다. 약물 전달 애플리케이션(19)은 하나 이상의 치료제를 전기천공과 순차적으로 또는 상이한 채널 또는 벡터를 통해 동시에 투여할 수 있다. 일부 실시예에서, 애플리케이션(60, 70, 110, 1000)은 전술한 특징부를 포함할 수 있다.

[0217] 예를 들어, 내시경을 갖는 시스템에서, 내시경이 환자 내에 위치되면, 약물 전달 애플리케이션(19)은 약물 전달 애플리케이션(19)의 원위 단부가 내시경의 원위 단부에서 또는 그에 인접하게 표적 전기천공 부위(예, 종양 또는 다른 내장 병변)에 도달할 때까지 먼저 내시경 내로 삽입될 수 있고, 그 후에 치료 제제(들)가 투여될 수 있다. 이어서, 약물 전달 애플리케이션(19)은 전기천공을 위해 애플리케이션(14)에 의해 내시경에서 제거되고 교체될 수 있고, 표적 전기천공 부위는 세포 내로의 치료제(들)의 투과를 용이하게 하도록 전기천공될 수 있다.

[0218] 일부 실시예에서, 하나 이상의 치료제는 내시경 또는 약물 전달 애플리케이션(19)을 통해 치료제(들)를 투여하는 것 대신에 또는 이에 추가하여 다른 수단을 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 치료제는 전기천공 전, 도중 또는 후에 근육내(IM), 경막내(IT), 또는 정맥내(IV) 주사를 통해 투여될 수 있다.

[0219] 도 44 내지 도 46을 참조하면, 애플리케이션(14, 60, 70, 110, 1000)을 발전기(12)에 연결하기 위한 케이블(76) 및 대응하는 커넥터(78)가 도시되어 있다.

[0220] 일부 실시예에서, 애플리케이션(14)은 작동될 때 물리적으로 고정된 상태로 유지되는 액추에이터를 포함할 수 있다. 예를 들어, 액추에이터는 삽입 관 내의 전극 배치를 제어하도록 작동 가능한 터치스크린 디스플레이 상의 버튼일 수 있다. 터치스크린은 스크린과의 접촉을 검출하고, 그럼으로써 애플리케이션 내의 제어 요소에 연결된 회로가 회로의 개폐에 응답하여 제어 요소가 축방향으로 이동하게 하기 위한 센서(예를 들어, 압력, 정전용량 터치, 및/또는 제스처 센서)를 포함할 수 있다. 요소는 제어 요소의 축 방향 이동이 전극의 축 방향 이동과 함께 발생하도록 전극과 물리적으로 연관될 수 있다. 일부 예에서, 회로는 전극이 회로의 개폐에 응답하여 직접 이동하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 애플리케이션의 작동은 무선 연결을 통해 애플리케이션에 연결된 원격 장치에서 발생할 수 있다. 이러한 배열에서, 액추에이터로부터의 신호가 전극의 움직임을 제어하기 위해 애플리케이션에서 수신된다. 일부 예에서, 전극에 대해 축 방향으로 고정된 약물 전달 채널은 이러한 전자 작동 수단을 통해 동시에 제어될 수 있다. 다른 예에서, 전극과 별도로 약물 전달 채널의 배치를 제어하기 위해 제2 전기 제어부(예를 들어, 터치스크린)가 포함될 수 있다.

[0221] 전극 전개(Electrode Deployment)

[0222] 전기천공 동안, 전극들(예를 들어, 전극들(100)) 사이의 거리는 치료 영역의 크기와 전기천공에 필요한 전기 신호의 필요한 진폭, 주파수 및/또는 파장에 영향을 미칠 수 있다. 내시경 또는 애플리케이션의 삽입 관 내 작업 채널 크기는 전극이 작업 채널 내에 맞아야 하기 때문에 전극 사이의 간격을 제한할 수 있으며, 따라서 내시경 치료 중에 전기천공 치료 부위의 크기는 비내시경적 방법 및 장치 또는 비-최소 침습 절차에 요구되지 않는 방식으로 제한될 수 있다.

[0223] 본 개시의 일부 실시예에서, 애플리케이션(14) 및 전극(100)은 전극이 내시경의 원위 단부를 지나칠 수 있는 경우에 전극이 작업 채널보다 넓은 간격으로 전개될 수 있도록 구성될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극(100)은 환

자의 접근 지점에서 개구(예를 들어, 키홀 개구)보다 더 넓게 확장할 수 있다. 일부 실시예에서, 전극(100)은 삽입 관(15)의 원위 단부보다 더 넓게 확장할 수 있다. 일부 실시예에서, 전극(100)은 삽입 관(15) 내의 하나 이상의 채널(예, 채널(204, 404) 등)보다 더 넓게 확장할 수 있다. 일부 실시예에서, 전극은 삽입 관(15)의 원위 단부와 대략 동일한 간격 또는 하나 이상의 채널의 폭과 대략 동일한 간격으로 확장할 수 있다. 일부 실시예에서, 전극은 삽입 관(15)의 원위 단부보다 작은 간격으로 확장할 수 있다. 일부 실시예에서, 액추에이터(42, 74, 112)는 애플리케이션(14)의 삽입 관(15)을 통해 또는 그 위로 연장될 수 있고, 전극(100)에 축방향 힘(예를 들어, 삽입 관(15)의 길이방향 축을 따라 구성부품을 갖는 힘)을 인가하도록 구성될 수 있다. 이러한 축방향 힘은 전극이 애플리케이션(14)의 삽입 관(15)의 원위 단부로부터 축방향으로 및/또는 반경 방향 외측으로 연장되어 전기천공 부위에서 표적 조직을 전기천공하게 할 수 있다. 일부 예에서, 전극의 확장 방식은 삽입 관의 단면 크기 및 후퇴된 위치에서 관 내의 전극 위치를 고려하여 이용 가능한 공간의 함수일 수 있다. 하나의 특정 예에서, 후퇴된 위치에서 전극들이 함께 매우 가까이 있는 애플리케이션은, 전극 팁이 전개시 애플리케이션의 안전하고 효과적인 작동에 필요한 간격에 도달하도록(예를 들어, 전극들 사이의 전기 아크발생 가능성을 최소화하도록) 이러한 전극들이 반경 방향으로 확장하는 전개를 포함할 수 있다.

[0224] 일부 실시예에서, 삽입 관(15)은 약 2 mm의 직경을 정의할 수 있다. 후퇴된 위치에서, 삽입 관(15) 내에 저장되어, 전극(100)의 팁은 약 1.8 mm 이격될 수 있다. 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 약 3mm 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 삽입 관의 원위 단부의 외경보다 더 크게 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 삽입 디바이스(예를 들어, 내시경)의 원위 단부의 외경보다 더 크게 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 2 mm 초과로 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 3 mm 초과로 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 2 mm 내지 3 mm로 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 약 4 mm 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 4 mm 초과로 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 4 mm 미만으로 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 5 mm 초과로 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 3 mm 내지 5 mm로 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 2 mm 내지 5 mm로 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 약 5 mm 이격될 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치에서, 전극(100)의 팁은 5 mm 미만으로 이격될 수 있다. 하나의 특정 예에서, 전극 간격은 바람직하게는 저전압 발전기 전기천공과 관련하여 설명된 애플리케이션에 대해 약 5 mm 이하일 수 있다. 상기 구성들 중 어느 하나에서, 저전압 또는 고전압 전기천공이 수행될 수 있다.

[0225] 일부 실시예에서, 전극(100)은 스테인리스 스틸로 만들어지고 금으로 코팅될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극(100)은 침술 바늘과 유사한 구조를 갖는 실질적으로 가요성일 수 있다. 전극(100)은 일부 실시예에서 직경이 0.25 mm일 수 있다. 전극(100)은 일부 실시예에서 길이가 약 6 mm 연장될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극의 직경 및 길이는 본원에서 설명되는 특정 치수로부터 가변될 수 있다. 일부 실시예에서, 액추에이터(42, 74, 112) 및 본체(90, 120) 및 단부 캡(88, 122)과 같은 애플리케이션(14, 60, 70, 110, 1000)의 나머지 비금속 구성부품은 플라스틱 재료(예를 들어, 고밀도 폴리에틸렌, 편조 폴리우레탄(FEP, PEEK 등) 등)로 제조될 수 있다.

[0226] 도 2, 도 19, 도 47 및 도 86을 참조하면, 전술한 바와 같이, 애플리케이션(14, 60, 70, 110, 1000)은 삽입 관(15, 1015), 제어부(48, 72, 114, 1014), 및 액추에이터(42, 74, 112, 1012)를 포함할 수 있다. 액추에이터(42, 74, 112, 1012)는 트리거(44), 스위치(80, 116) 또는 다른 작동 요소 및 일부 실시예에서 강성일 수 있고 일부 실시예에서 가요성 내시경으로 구부러지기에 충분히 가요성일 수 있는 푸싱 요소(46, 92, 128)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 후두 적용예에서, 삽입 관(15) 및 액추에이터(42, 74, 112)는 강성일 수 있다. 도 2를 참조하면, 트리거(44)는 제어부(48) 및 푸싱 요소(46)에 피봇식으로 부착될 수 있어서, 트리거를 당기면 푸싱 요소(46)가 애플리케이션(60)의 삽입 관(15)을 따라 삽입 관(15)의 원위 단부에 있는 내시경 부위를 향해 힘을 가하고, 트리거(44)를 연장시키면(예를 들어, 트리거를 도 2에 도시된 위치로 다시 이동시키면), 푸싱 요소(46)가 제어부(48)를 향해 뒤로 후퇴하게 된다. 도 19를 참조하면, 스위치(80)는 중공형 맨드릴(86)을 통해 제어부(72) 및 푸싱 요소(92)에 슬라이딩식으로 부착될 수 있어서, 스위치를 슬라이딩하면 푸싱 요소(92)가 애플리케이션(70)의 삽입 관(15)을 따라 삽입 관(15)의 원위 단부에 있는 내시경 부위를 향해 힘을 가하고, 스위치(80)를 후퇴시키면(예를 들어, 스위치를 사용자를 향해 뒤로 이동시키면) 푸싱 요소(92)가 제어부(72)를 향해 뒤로 후퇴하게 된다. 도 47을 참조하면, 스위치(116)는 제어부(126) 및 중공형 맨드릴(124)에 슬라이딩식으로 부착될 수 있어서, 스위치를 슬라이딩하면 푸싱 요소(128)가 애플리케이션(110)의 삽입 관(15)을 따라 삽입 관(15)의 원위 단부에 있는 내시경 부위를 향해 힘을 가하고, 스위치(116)를 후퇴시키면(예를 들어, 스위치를 사

용자 향해 뒤로 이동시키면) 푸싱 요소(128)가 제어부(114)를 향해 뒤로 후퇴하게 된다.

- [0227] 도 5 내지 도 41 및 도 60 내지 도 66을 참조하면, 애플리케이션(14)의 삽입 관(15)의 원위 단부 조립체의 여러 실시예가 도시되어 있다. 각각의 실시예에서, 전극은 축 방향 및 반경 방향 외측으로 구동되어 전극의 단부 사이에 더 큰 간격을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 전개된 위치로 이동될 때, 전극의 단부는 액추에이터(14)의 삽입 관(15)의 외경보다 더 멀리 이격된다. 일부 실시예에서, 전개된 위치로 이동될 때, 전극의 단부는 작업 채널(예를 들어, 도 4에 도시된 내시경(52)의 작업 채널(54))의 내부 직경보다 더 멀리 이격된다. 각각의 실시예에서, 전극은 외측(예를 들어, 전개) 및 내측(예를 들어, 후퇴) 방향 모두에서 푸싱 요소를 통해 액추에이터에 의해 직접 또는 간접적으로 작동될 수 있다.
- [0228] 도 5, 6, 20-21, 62, 63을 참조하면, 본원에서 설명되는 일부 실시예에 따른 한 쌍의 전극(200)이 후퇴된 위치(도 5, 21, 63) 및 전개된 위치(도 6, 20, 62)를 갖는 것으로 도시되어 있다. 전극(200)은 각각 삽입 관(15)의 반대편 그 원위 단부에 팁(201)을 포함할 수 있다. 전극(200)의 팁(201)은 전기천공을 위해 표적 조직을 뚫도록 구성된 뾰족한 단부를 정의할 수 있다. 도시된 실시예에서, 애플리케이션(14, 110)은 삽입관(15)의 원위 단부에 단부 캡(202, 210)을 포함하고 있으며, 그 안에 정의된 적어도 2개의 각진 채널(204)을 가지고 있다. 도시된 실시예에서 2개의 각진 채널(204)은 전극의 단부들 사이의 간격이 증가하도록 전개된 위치(도 6, 도 20, 도 62)에서 전극을 외측으로 각을 이루도록 구성된다. 도 62 및 도 63의 실시예는 전극(200)이 각진 채널(204)을 통해 연장될 수 있는 삽입관(15) 및 단부 캡(210)의 다른 실시예를 도시하며, 이는 또한 약물 전달 채널(18)을 내부에 지지하기 위한 정렬 개구(212) 및 정렬 채널(168)을 도시한다. 도 62 내지 도 63의 실시예는, 약물 전달 채널(18)이 관통하여 연장되는 삽입 관(15)을 갖는 도 5, 도 6, 도 20 내지 도 21의 실시예를 도시한다. 약물 전달 채널(18) 및 전극(200)은 본원의 실시예 중 어느 하나에 따라 작동되고 구조화될 수 있다.
- [0229] 도 5 및 도 63을 참조하면, 각진 채널(204)은 길이방향 축(50)에 대해 각각의 각도(α , β)로 배향된다. 일부 실시예에서, 각도(α , β)는 전극(200)이 전개된 위치에서 축(50)에 대해 실질적으로 거울상 각도로 배향되도록, 동일할 수 있다. 일부 실시예에서, 각도(α , β)는 약간 상이할 수 있지만, 축(50)에 대해 상이한 방향으로 연장될 수 있다. 일부 실시예에서, 각도(α , β)는 각각 예각이어서, 푸싱 요소(46)가 단부 캡(202, 210)을 향해 전극(200) 상에 직접 또는 간접적으로 축방향 힘을 인가할 때, 전극이 도 6 및 도 62에 도시된 단부 캡(202)으로부터 전개된 위치로 외측으로 연장됨에 따라 채널(204)의 각도가 전극을 축회전시켜 전극을 채널(204)의 방향으로 각지게 한다. 유사하게, 푸싱 요소(46, 128)가 전술한 바와 같이 제어부(48, 114)를 향해 다시 후퇴할 때, 전극(200)은 애플리케이션(14, 110)의 단부 캡(202, 210) 및 삽입 관(15)의 내부 공동으로 다시 당겨질 수 있어서, 전극이 삽입 관(15) 내에서 다시 배향될 수 있다. 따라서, 후퇴된 위치(도 5, 도 21, 도 63)에서, 전극(200)은 서로 실질적으로 평행하고, 전개된 위치에서, 전극(200)의 적어도 일부분은, 액추에이터가 전극을 각진 채널로 밀어 넣는 결과로서 각진 채널(204)에 의해 정의된 바와 같이, 서로에 대해 각도(예를 들어, $\alpha + \beta$)를 갖는다.
- [0230] 본원에서 논의된 임의의 실시예에서, 전극(예를 들어, 바늘)은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동할 때 전극이 구부러질 수 있도록 충분히 가요성인 재료로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극(100)은 스테인리스 스틸로 만들어지고 금으로 코팅될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 전극은 침술 바늘과 실질적으로 동일할 수 있다. 도 21을 참조하면, 캐리어(206)는 전극이 캐리어로부터 소정의 거리(예를 들어, 5 mm)를 돌출하도록 전극(200)을 고정적으로 유지할 수 있다. 이러한 실시예에서, 전극(200)은 각진 채널(204)을 따라 단부 캡(202, 210)을 통과할 때 구부러질 수 있어서, 전극의 원위 단부는 각진 채널의 방향으로 배향되는 반면, 전극의 베이스(원위 단부의 반대쪽)는 평행하게 유지된다. 전극 캐리어를 포함하는 본원의 임의의 실시예에서, 캐리어는 그 안에 전극을 처분하기 위한 통로 및 약물 전달 채널의 처분을 위한 추가 통로를 포함할 수 있다.
- [0231] 도 20 내지 도 21에 도시된 실시예에서, 캐리어(206)는 푸싱 요소(92)(도 33, 도 36에 도시됨)에 의해 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 작동되며, 푸싱 요소는 원위 단부에 대향하는 캐리어의 근접한 후방 표면과 접촉할 수 있다. 전극(200)에 전기 신호를 공급하는 전기 와이어(17)는 캐리어(206)의 채널(208)을 통과하여 발전기를 전극에 연결할 수 있다. 일부 실시예에서, 푸싱 요소(92)는 캐리어(206)에 고정될 수 있다.
- [0232] 도 7, 도 8 및 도 22 내지 도 25를 참조하면, 한 쌍의 전극(300)이 본원에서 설명되는 일부 실시예에 따른 후퇴된 위치(도 7, 도 25) 및 전개된 위치(도 8, 도 22, 도 24)를 갖는 것으로 도시되어 있다. 전극(300)은 각각 삽입 관(15)의 반대편 그 원위 단부에 팁(301)을 포함할 수 있다. 전극(300)의 팁(301)은 전기천공을 위해 표적 조직을 뚫도록 구성된 뾰족한 단부를 정의할 수 있다. 도시된 실시예에서, 애플리케이션(14, 60, 70, 110, 1000)은 전극(300)의 단부가 매립되는 확장가능한 블래더(302)를 포함한다. 일부 실시예에서, 블래더는 고무와

같은 가요성 탄성 물질로 제조될 수 있다. 사용시, 블래더(302)는 삽입 관(15) 내에서 후퇴된 위치로 후퇴되고 압축될 수 있다(도 7, 도 25). 후퇴된 위치에서, 블래더(302)가 삽입 관(15)에 의해 반경방향으로 안쪽으로 압축되기 때문에 전극(300)은 삽입 관(15)의 내경보다 작은 거리에서 함께 가깝게 위치된다.

[0233] 작동시, 푸싱 요소(46, 92)는 직접 또는 간접적으로, 블래더(302) 상에 축방향 힘을 인가하고, 블래더가 삽입 관(15)의 원위 단부를 빠져나가게 한다. 삽입 관(15)의 원위 단부를 제거할 때, 블래더(302)는 배치된 형상(예를 들어, 실질적으로 구 형상)으로 확장할 수 있다. 일부 실시예에서, 블래더(302)는 블래더(302)의 상류에 있는 공기 공급부로부터 공급되는 공압에 의해 (예를 들어, 애플리케이터를 통해 흐르는 도관을 통해) 확장할 수 있다. 예를 들어, 도 22 내지 도 23을 참조하면, 제어부(72)는 공압 공급부를 활성화하여 블래더(302)를 팽창시키기 위한 이차 버튼(82)을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 블래더(302)는 공압 보조를 받거나 받지 않고서 그의 자연적이고 확장된 형상으로 복귀하는 블래더의 탄성 복원력으로 인해 기계적으로 확장할 수 있다. 유사하게, 푸싱 요소(46)가 전술한 바와 같이 제어부(48)를 향해 뒤로 후퇴할 때, 전극(300)은 애플리케이터(14)의 삽입 관(15)으로 뒤로 당겨질 수 있어서, 블래더(302)가 재압축되고 변형되어 전극(300)이 함께 더 가깝게 이동하게 한다.

[0234] 전극(300)은 후퇴된(도 7) 위치 및 확장된(도 8) 위치 모두에서 평행할 수 있다. 일부 실시예에서, 전극(300)은 후퇴된 위치 및 확장된 위치 중 어느 하나 또는 모두에서 각을 이룰 수 있다. 예를 들어, 전극은 블래더(302) 상의 임의의 위치 그리고 임의의 원하는 배향으로(예를 들어, 도 5 내지 도 6의 실시예와 유사하게, 외향으로 각을 이루도록) 장착될 수 있다.

[0235] 도 9, 도 10, 도 64 및 도 65로 돌아가서, 전극(400)의 다른 실시예가 도시되어 있으며, 전극(400)은 니켈 티타늄(니티놀(Nitinol))으로 제조된다. 니티놀은 프로그래밍된 형상을 "기억"하고 특정 온도 조건 하에서 프로그래밍된 형상으로 되돌릴 수 있는 형상 기억 합금이다. 니티놀은 니티놀을 소정의 위치(예를 들어, 도 10에 도시된 "S" 형상)로 유지하고 니티놀을 약 500°C(932°F)로 가열하여 니티놀의 형상을 설정함으로써 특정 형상으로 프로그래밍될 수 있다. 형상 설정 후, 니티놀은 실온으로 냉각되고 기계적으로 제2 형상으로 변환될 수 있다(예를 들어, 도 9에 도시된 직선 형상). 사용 중, 니티놀이 변환 온도 위로 가열되면, 니티놀은 프로그래밍된 형상으로 복귀한다. 전극(400)은 각각 삽입 관(15)의 반대편 그 원위 단부에 팁(401)을 포함할 수 있다. 전극(400)의 팁(401)은 전기천공을 위해 표적 조직을 뚫도록 구성된 뾰족한 단부를 정의할 수 있다.

[0236] 니티놀 중 니켈 및 티타늄의 비율을 조정함으로써, 니티놀의 변환 온도(예를 들어, 니티놀의 50%가 도 9, 65에 도시된 형상으로부터 도 10, 64에 도시된 위치로 변하는 온도)는, 환자의 신체 조직의 온도와 접촉하게 될 때 니티놀이 형상을 변화시키도록, 사람의 체온에 대해 조정될 수 있다. 사용시, 니티놀은 변환이 각각 시작되고 끝나는 "시작" 온도 및 "마감" 온도를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 마감 온도는 체온 이하일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 니티놀은 54.5% 니켈 및 45.5% 티타늄을 포함할 수 있으며, 이는 60°C의 변환 온도를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 니티놀의 전이 온도는 인간 체온일 수 있다. 대안적으로, 환자의 체온에 의존하여 니티놀을 따뜻하게 하는 대신, 전극(400)은 전기천공에 사용되는 실제 전압이든, 전극이 형상을 변경하도록 돕는 유일한 의도된 사용을 가진 더 작은 전압과 같은 약간의 사전 전압이든, 그것을 통과하는 전압에 따라 그 대신 형상을 변경할 수 있다. 형상이 변경되면, 표준 전압이 전극을 통과할 수 있다.

[0237] 푸싱 요소(46, 128)는 전극(400)이 변형된, 실질적으로 직선 형상(예를 들어, 도 9, 65에 도시된 형상)일 때 전극(400) 상에, 직접 또는 간접적으로 원위 단부 및 단부 캡(402, 420)을 향해 축력을 인가함으로써 전극(400)을 배치할 수 있다. 푸싱 요소(46, 128)는 전극의 일부가 애플리케이터(14)의 원위 단부로부터 연장될 때까지 전극(400)이 채널(404) 단부 캡(402, 420)을 통해 축방향으로 병진하게 할 수 있다. 일부 실시예에서, 채널(404)은 애플리케이터(14)의 축(50)에 실질적으로 평행할 수 있다. 변환 온도보다 위로 온도를 변화시킬 때, 전극(400)은 도 10, 도 64에 도시된 바와 같이 전극의 단부들 사이의 간격을 넓히기 위해 전극이 바깥쪽으로 만곡되는 프로그래밍된 형상으로 형상을 변화시킬 수 있다. 도 64 및 도 65의 실시예는 전극(400)이 채널(404)을 통해 연장될 수 있는 삽입 관(15) 및 단부 캡(420)의 다른 실시예를 도시하며, 이는 또한 그 안에 약물 전달 채널(18)을 지지하기 위한 정렬 개구(422) 및 정렬 채널(168)을 도시한다. 도 64 및 도 65의 실시예는 약물 전달 채널(18)이 그를 통해 연장되는 삽입 관(15)을 갖는 도 9 내지 도 10의 실시예를 도시한다. 약물 전달 채널(18) 및 전극(400)은 본원의 실시예 중 어느 하나에 따라 작동되고 구조화될 수 있다.

[0238] 일부 실시예에서, 전극(400)의 팁(401)은 후퇴된 위치(도 9, 도 65) 및 전개된 위치(도 10, 도 64) 모두에서 서로 실질적으로 평행할 수 있는 한편, 전극의 중간 섹션은 후퇴된 위치로부터 전개된 위치로 전이될 때 "S" 형상으로 만곡된다. 유사하게, 푸싱 요소(46, 128)가 전술한 바와 같이 제어부(48, 114)를 향해 뒤로 후퇴할 때, 전

극(400)은 애플리케이션(14)의 단부 캡(402)으로 뒤로 당겨질 수 있고 삽입 관(15)의 공동 내로 당겨질 수 있어서, 니티놀이 채널(404)에 대해 강제로 적용될 때 니티놀이 실질적으로 직선 위치로 다시 기계적으로 변형되게 한다.

[0239] 도 11을 참조하면, 일부 실시예에서, 전극(400)은 외부 니티놀 슬리브(410) 및 슬리브를 통해 흐르는 와이어(17)(예를 들어, 별도의 와이어(17) 또는 전도성 푸싱 요소(128)에 연결된 와이어)와 맞물릴 수 있다. 예를 들어, 전극(400)은 일 단부(예를 들어, 단부 캡(402)을 빠져나갈 때 원위 단부)에서 니티놀 슬리브(410)에 부착된 강성 바늘일 수 있고 와이어(17)는 전극을 발전기(예를 들어, 본원에서 설명되는 발전기(12))에 연결할 수 있다. 이러한 실시예에서, 니티놀은 전기친공을 위한 전기 신호를 전달하는 데 필요하지 않고, 대신에 전도성 요소 주위에 형상 변화 슬리브를 형성한다. 일부 실시예에서, 전극(400)은 전기 신호를 전달하기 위해 전도성 물질로 코팅된 니티놀로 제조될 수 있다. 예를 들어, 전극(400)은 니켈 베이스 코팅 및 니켈 코팅 위의 금 전도성 코팅을 갖는 니티놀 구조를 가질 수 있다.

[0240] 도 26 내지 도 30은 도 11의 개시에 따른 다른 실시예. 특히, 도 26 내지 도 30의 실시예는, 액추에이터(74)가 전극을 배치한 후, 전극(800) 및 체온 이상에서 사전 프로그래밍된 "S" 형상으로 복귀함으로써 전개될 때 전극(800)을 더 넓은 위치에 위치시키기 위해 도 9 내지 도 11의 실시예와 관련하여 설명된 바와 실질적으로 동일한 방식으로 형상을 변경하는 2개의 적어도 부분적으로 원통형인 절반부(804)를 갖는 니티놀 캐리어(802)(슬리브라고도 지칭됨)를 포함한다. 일부 실시예에서, 전극(800)은 캐리어 절반부(804)의 직선 부분에 부착될 수 있으며, 와이어(17)는 캐리어(802)의 형상 변화 부분에 배치되어 있다. 전극(800)은 표적 조직으로 연장되도록 구성된 팀(801)을 포함할 수 있다.

[0241] 캐리어(802)는 2개의 절반부(804)를 연결하는 원통형 부분(806)을 포함할 수 있다. 도 29 내지 도 30을 참조하면, 푸싱 요소(92)는 캐리어(802)의 원통형 부분(806)과 맞물려 전극(800)을 작동시킬 수 있으며, 전극은 캐리어에 고정적으로 부착될 수 있다. 일부 실시예에서, 원통형 부분(806)은 푸싱 요소(92)에 고정될 수 있다. 도시된 실시예에서, 발전기로부터 전기 신호를 공급하기 위한 와이어(17)는 니티놀 캐리어(802)를 통과할 수 있고 전극(800)(도 30 참조됨)에 연결될 수 있다. 일부 실시예에서, 와이어(17)는 캐리어(802)에 부착되지 않을 수 있어서, 캐리어 절반부(804)가 형상을 변경할 때 와이어가 캐리어에 대해 미끄러질 수 있다. 일부 실시예에서, 니티놀 캐리어(802)는 직선으로 펴질 때 20-25 mm 길이일 수 있다. 일부 실시예에서, 푸싱 요소(92)는 니티놀 캐리어의 베이스 단부에서 니티놀 캐리어(802)에 고정될 수 있다.

[0242] 도 12, 도 13, 도 31, 도 32, 도 60 및 도 61로 돌아가서, 전극(500)의 일 실시예는 도 10에 도시된 니티놀 전극(400)과 실질적으로 동일한 전개된 형상(도 13, 31, 60에 도시됨)을 갖는 것으로 도시된다. 전극(500) 각각은 삽입 관(15)의 반대편 그 원위 단부에 팀(501)을 포함할 수 있다. 전극(500)의 팀(501)은 전기친공을 위해 표적 조직을 뚫도록 구성된 뾰족한 단부를 정의할 수 있다. 도 12, 도 13, 도 31, 도 32, 도 60 및 도 61의 실시예에서, 전극(500)은 다소 유연할 수 있는 전통적인 전도성 재료로 만들어 지지만, 응력을 가하는 힘이 제거되면 탄성적으로 원래의 모양으로 돌아간다. 예를 들어, 전술한 바와 같이, 전극(500)은 침술 바늘의 특성을 갖는 가요성 바늘로 제조될 수 있다. 도시된 실시예에서, 전극(500)은 후퇴된 위치(도 12, 도 32, 도 61)에서 반경 방향 내측으로 압축되고, 이어서 전개된 위치(도 13, 도 31, 도 62)에서 외측으로 확장할 수 있다.

[0243] 애플리케이션(14, 60, 70, 110, 1000)의 삽입 관(15)은 전극(500)이 이를 통해 연장될 수 있는 채널(504)을 내부에 한정하는 단부 캡(502, 510)을 포함할 수 있다. 도시된 실시예에서, 전극(500)은 항상 만곡된 "S" 형상을 가지며, 전극을 단부 캡(502, 510)을 통해 강제하는 것은 전극의 일부 변형을 필요로 할 수 있다. 푸싱 요소(46, 92, 128)는 삽입 관(15)의 원위 단부 및 단부 캡(502, 510)을 향해 직접 또는 간접적으로 축방향 힘을 가함으로써 전극(500)을 전개할 수 있다. 푸싱 요소(46, 92, 128)는 전극(500)을 단부 캡(502, 510)을 통해 강제할 수 있고, 전극(500)이 전개된 위치에서 그들의 최종 폭으로 확장할 수 있게 한다. 일부 실시예에서, 전극(500)의 단부는 적어도 전개된 위치에서 실질적으로 평행할 수 있다. 이어서, 푸싱 요소(46, 92, 128)는 전극을 삽입 관(15)으로 다시 당겨서 전극(500)을 후퇴시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 캐리어(예를 들어, 도 21에 도시된 캐리어(206))는 전극(500) 및 푸싱 요소(46, 92, 128)와 맞물려 액추에이터(42, 74, 112)로부터 전극으로 축방향 힘을 전달할 수 있다. 도 60 및 도 61의 실시예는 전극(500)이 채널(504)을 통해 연장될 수 있는 삽입 관(15) 및 단부 캡(510)의 다른 실시예를 도시하며, 이는 또한 그 안에 약물 전달 채널(18)을 지지하기 위한 정렬 개구(512) 및 정렬 채널(168)을 도시한다. 도 60 및 도 61의 실시예는 약물 전달 채널(18)이 이를 통해 연장되는 삽입 관(15)을 갖는 도 12, 13, 31, 및 32의 실시예를 도시한다. 약물 전달 채널(18) 및 전극(500)은 본원의 실시예 중 어느 하나에 따라 작동되고 구조화될 수 있다.

- [0244] 본원에서 설명되는 전극(100)의 임의의 실시예에서, 팁에 가장 가까운 전극(100)의 부분은 전개된 위치 및 후퇴된 위치 모두에서 서로 평행하게 정의될 수 있다. 일부 실시예에서, 팁으로부터 가장 먼 전극(100)의 부분은 또한 전개된 위치와 후퇴된 위치 모두에서 평행할 수 있고, 이러한 가장 먼 부분의 적어도 일부는 전개된 위치와 후퇴된 위치 모두에서 삽입 관(15) 내에 남아있을 수 있다. 팁으로부터 가장 먼 부분과 팁에 가장 가까운 부분 사이에서, 전극은 전극의 직선 또는 만곡 부분을 포함할 수 있다 (100). 예를 들어, "S" 자형 곡선은 전극의 각각의 단부 사이에 정의될 수 있다. 일부 실시예에서, 전극의 중간 부분은 후퇴된 위치에서 직선이고 전개된 위치에서 만곡될 수 있다.
- [0245] 도 14, 도 15, 33 내지 41, 및 도 66을 참조하면, 전극(600)의 일 실시예가 전극이 연장되는 확장형 중앙 캐리어(602)에 배치된 것으로 도시되어 있다. 전극(600)은 각각 삽입 관(15)의 반대편 그 원위 단부에 팁(601)을 포함할 수 있다. 전극(600)의 팁(601)은 전기전공을 위해 표적 조직을 뚫도록 구성된 뾰족한 단부를 정의할 수 있다. 일부 실시예에서, 후퇴된 위치(도 14)에서, 전극(600)은 캐리어(602)로 후퇴될 수 있고, 캐리어는 삽입 관(15)의 원위 단부로 후퇴될 수 있다. 일부 실시예(도 33 내지 도 41)에서, 전극(600)은 캐리어(602)에 고정될 수 있고, 캐리어는 후퇴된 위치에서 삽입 관(15)의 원위 단부로 후퇴될 수 있다(도 38, 도 40). 도 33을 참조하면, 일부 실시예에서, 와이어(17)는 채널(612)을 경유하여 캐리어(602)를 통해 전극(600)으로 통과할 수 있다.
- [0246] 일부 실시예에서, 푸싱 요소(46, 92, 128)는 직접 또는 간접적으로 내부 부재(606, 610, 620)에 축력을 인가할 수 있으며, 내부 부재는 캐리어(602)의 절반부(604)를 분리하여 전극(600)을 외측으로 확산시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 내부 부재는 캐리어(602) 내의 췌기(606)(도 15에 도시됨)일 수 있다. 일부 실시예에서, 내부 부재는 (도 33, 38에 도시된) 실린더(610)일 수 있다. 일부 실시예에서, 내부 부재(606, 610)는 캐리어(602)에 대해 축방향으로(50) 병진 운동할 수 있는 한편, 또한 캐리어를 삽입 관(15)의 원위 단부로부터 적어도 부분적으로 밀어낼 수 있다. 도 66의 실시예는 캐리어(602) 및 전극(600)을 배치할 수 있는 삽입 관(15) 및 내부 부재(620)의 다른 실시예를 도시한다. 도 66의 실시예는 삽입 관(15) 및 내부 부재(620)를 통해 연장되는 약물 전달 채널(18)을 갖는 도 14, 도 15 및 도 33 내지 도 41의 실시예를 도시한다. 약물 전달 채널(18), 내부 부재(620), 및 전극(600)은 본원의 실시예 중 어느 하나에 따라 작동되고 구조화될 수 있다.
- [0247] 일부 실시예에서, 내부 부재(606, 610)는 (도 35, 37, 39 및 40에 도시된) 제2 액추에이터(94)에 의해 개별적으로 작동될 수 있다. 작동시, 도 35, 37, 39 및 40을 참조하면, 액추에이터(74)가 캐리어(802)를 삽입 관(15)의 원위 단부로부터 전방으로 전개한 후, 제2 액추에이터(94)는 제어부(72)의 본체(90) 내로 내측으로 가압되어, (예를 들어, 도 14에 도시된 축(50)을 따라) 중공형 맨드릴(86)의 개구와 제2 액추에이터의 원위 단부(98)를 정렬할 수 있고, 이때 제2 액추에이터는 중공형 맨드릴 내로 더 깊숙이 도달할 수 있도록 구부러진 부분(97)을 갖는다. 액추에이터(74)에 의한 중공형 맨드릴(86)의 작동은 제2 액추에이터(94)가 그의 개구와 일렬로 중공형 맨드릴 뒤에 끼워질 수 있게 한다. 내부 부재(606, 610)(도 15, 41)는 중공형 맨드릴 내의 위치로부터 중공형 맨드릴(86)에 대해 병진 운동하도록 구성될 수 있어서, 사용자가 제2 스위치(96)를 축 방향으로 전방으로 슬라이딩시킴으로써 (예를 들어, 삽입 관(15)의 원위 단부를 향해) 제2 액추에이터(94)를 작동시켜서 제2 액추에이터의 원위 단부(98)가 내부 부재(606, 610)의 베이스 표면(614)(도 33, 38에 도시됨)과 맞물리도록 할 수 있다. 이에 따라, 제2 액추에이터(94)는, 캐리어(602)가 액추에이터(74)에 의해 작동된 후(예를 들어, 캐리어(602)가 제1 액추에이터의 작동에 의해 삽입 관(15) 내에서부터 축방향으로 전진한 후) 내부 부재(606, 610)를 중공형 맨드릴(86)을 통해 작동시킴으로써 캐리어(602)의 절반부(604)가 분리되게 할 수 있다(도 15 및 도 41에 도시됨).
- [0248] 내부 부재(606, 610)와 캐리어(602) 사이의 상대적인 축방향 이동은 캐리어의 2개의 절반부(604) 내의 경사면에 반경 방향 힘을 인가하여, 절반부(604)가 반경 방향으로 외향으로 확장하게 할 수 있다. 예를 들어, 도 38을 참조하면, 캐리어(602)는 내부 부재(606, 610)에 의해 작동될 때 캐리어의 절반부(604)가 외측으로 확장하게 하는 테이퍼 표면(616)을 내부에 포함할 수 있다. 도 15, 35 및 41은 전개된 위치에서 서로 실질적으로 평행하게 굴절되는 캐리어(602) 및 전극(600)의 일부를 도시하지만, 일부 실시예에서, 캐리어(602) 및 전극(600)은 웨지(606)의 작동에 응답하여 반경 방향으로 외향으로(예를 들어, 도 5의 각도와 유사하게) 만곡될 수 있으며, 캐리어(602)의 절반부(604)만이 실질적으로 인접한 재료 조각을 갖는다.
- [0249] 일부 실시예에서, 캐리어(602)는 원위 단부 부근에서 단지 2개의 절반부(604)를 한정할 수 있고, 캐리어의 나머지 부분은 2개의 절반부가 여전히 서로 부착되도록 단일의 속이 팍찬 조각일 수 있다(예를 들어, 원통형 부분(606)).
- [0250] 일부 실시예에서, 도 41을 참조하면, 내부 부재(606, 610)는 약물 전달 디바이스(예를 들어, 도 1에 도시된 약

물 전달 디바이스(16))에 유체 연결된 바늘을 정의할 수 있어서, 내부 부재는 캐리어(602)의 절반부(604)가 분리된 후 표적 영역에 치료제를 투여한다. 이러한 실시예에서, 치료제는 본원에서 설명되는 바와 같이 삽입 관(15)을 통해 연장되는 약물 전달 채널(예, 도 1에 도시된 약물 전달 채널(18))을 통해 전달될 수 있다.

[0251] 도 16, 도 17, 도 42 및 도 43으로 돌아가, 전극(700)의 다른 실시예가 도시되어 있다. 도시된 실시예에서, 전극(700), 캐리어(702), 및 애플리케이션(14, 60, 70)은, 내부 부재(예, 웨지(606) 또는 실린더(610)) 및 제 2 액추에이터(94)는 캐리어 절반부(704)를 반경 방향 외측으로 확장하는 스프링(706)으로 대체되는 반면, 푸싱 요소(46, 92)는 전극(700) 및 캐리어(702)를 축방향으로 직접 또는 간접적으로 애플리케이션(14, 60, 70) 밖으로 및 전개된 위치로 구동하는 것을 제외하고(도 17, 42), 도 14, 15 및 33-41의 실시예와 실질적으로 동일한 방식으로 작동할 수 있다. 전극(700)은 각각 삽입 관(15)의 반대편 그 원위 단부에 팁(701)을 포함할 수 있다. 전극(700)의 팁(701)은 전기천공을 위해 표적 조직을 뚫도록 구성된 뾰족한 단부를 정의할 수 있다. 일부 예에서, 스프링(706)은 삽입 관(15)으로부터 전개될 때 스프링이 그의 편향된 위치로 확장하여 전극 및 전극 팁(701)을 벌리도록 편향될 수 있다.

[0252] 추가적으로 또는 대안적으로, 푸셔 부재는, 사용자에게 의한 작동시, 전극이 스프링 장착된 액추에이터에 의해 전개된 위치로 강제되도록 스프링 편향될 수 있다. 그런 다음, 존재하는 경우, 스프링(706)은 전극을 서로로부터 멀리 동시에 확장시킬 수 있다(또는 전술한 바와 같이 다른 메커니즘이 이러한 동작을 완료할 수 있다).

[0253] 본원에서 설명되는 대부분의 실시예에서, 전극은 치료될 조직을 뚫을 수 있는 뾰족한 팁을 갖는 바늘의 형상이지만, 다른 실시예에서, 전극은 조직을 뚫을 수 있는 팁을 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있는 바늘 이외의 임의의 형상을 취할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 전극은 뾰족한 팁을 가질 수 있거나, 또는 치료될 조직을 뚫기보다는 단순히 치료할 조직을 누르는 평평한 형상, 둥근 형상 등을 추가로 가질 수 있다. 이러한 경우에, 전극이 비외상성이므로, 전극은 반드시 작동 가능할 필요는 없지만, 대신에 서로에 대해 고정된 위치에 위치될 수 있다. 물론, 애플리케이션이 내시경과 같은 접근 기구를 통과하도록 크기가 정해진 경우에, 처리될 조직 상의 전극들 사이에 적절한 간격을 허용하기 위해 전극들 중 적어도 하나의 작동이 필요할 수 있다. 이와 같이, 전극들 중 적어도 하나는 고정될 수 있는 한편, 다른 전극들 중 적어도 하나는 작동 가능할 수 있거나, 전술한 바와 같이, 각각의 전극은 독립적으로 또는 집합적으로 작동 가능할 수 있다.

[0254] 이러한 방식으로, 전술한 바와 같이, 소정의 실시예에서, 전극들 중 하나 이상은 치료될 조직을 누르거나 뚫기에 적합한 바늘 형상 또는 일부 다른 돌출된 형상을 가질 수 있는 반면, 다른 전극(예를 들어, 복귀 전극 또는 음극)은 치료될 조직에 인접하게 위치되는 애플리케이션 또는 내시경의 원위 팁 상에 위치될 수 있거나 실제로 그러한 팁일 수 있고, 따라서 전극으로서 작용하기에 적합할 수 있다. 또한, 이러한 예시적인 실시예에서, 하나 이상의 양극은 작동 가능할 필요는 없지만, 그 대신에, 본원에서 설명되는 바와 같이, 전기 펄스의 공급을 허용하기 위해 애플리케이션의 원위 팁으로부터 충분히 먼 위치(또는 내시경 또는 다른 접근 기구의 원위 단부로부터 적절한 거리에 위치되도록)로 원위로 돌출하도록 고정된 위치에 단지 위치될 수 있다.

[0255] 일부 실시예에서, 전극의 배치를 제어하기 위한 작동 메커니즘은 수동적일 수 있다(예를 들어, 전극(400)용 형상 기억 재료, 전극(700)용 스프링(706)). 일부 실시예에서, 전극의 배치를 제어하기 위한 작동 메커니즘은 능동적일 수 있다(예를 들어, 제2 액추에이터를 통한 내부 부재(606, 610)의 전진으로 전극(600)이 떨어져 움직이게 됨).

[0256] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 애플리케이션으로부터의 전개 전과 후에 전기천공을 위한 작동 간격에 있는 복수의 전극을 포함할 수 있다. 이러한 방식으로, 전극들 사이의 간격은 전개 전과 후에 동일하게 유지된다. 이러한 구성에서의 전개의 효과는 단순히 애플리케이션의 삽입 관에 대해 전극을 축 방향으로 전진시키는 것이다.

[0257] 일부 실시예에서, 본원의 다양한 실시예에서 설명된 바와 같은 애플리케이션은 3개의 전극, 4개의 전극, 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 이들 배열의 예시적인 예는 본 개시의 다른 곳에서 제공된다. 각각의 애플리케이션에 대해, 기존의 설계의 구조적 구성에 따라 더 많은 수의 전극이 포함될 수 있음이 고려된다. 따라서, 예를 들어, 도 21에 도시된 삽입 관(15)은 관(15)의 중심선으로부터 외측으로 경사진 팁에 채널(204)을 포함한다. 3개의 전극을 갖는 이러한 실시예의 변형예에서, 3개의 채널(204)이 포함될 수 있으며, 각각 동일하게 이격되고 관의 외주를 향해 관 중심선으로부터 멀리 연장된다.

[0258] 일부 예에서, 애플리케이션은 4개의 전극을 포함할 수 있다. 애플리케이션은 약 5 mm 이격되어 있는 전극을 갖는 직사각형 형상일 수 있다. 일부 예에서, 애플리케이션은 약 5 mm의 직경을 갖는 원주 둘레에 주연으로 위치된 6개의 전극을 포함할 수 있다. 이전의 두 배열은 연구의 일부로서 고전압 및 저전압 조건 하에서 전기천공

절차에 사용되었다. 수행된 치료에 대한 자세한 내용과 저전압 전기천공의 이점을 예시하는 결과는, Burkart 등의 *Improving therapeutic efficacy of IL-12 intratumoral gene electrotransfer through novel plasmid design and modified parameters*, Gene Therapy, 25, 93-103 (2018년 3월 9일)에서 발견되며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0259] 전술한 실시예들 중 어느 하나에서, 하나 이상의 전극은 모든 전극 또는 전극의 총 수의 임의의 부분과 동시에 그리고 집합적으로 배치될 수 있다. 대안적으로, 각각의 개별 전극은 서로 독립적으로 작동되고 배치될 수 있다.

[0260] 또 다른 실시예에서, 전극은 작살로서 작동할 수 있고, 이에 의해 각각의 전극은 전극에 전기적 연결을 제공하는 와이어 또는 유사한 구조에 의해서만 테더링되어 각각의 전극이 애플리케이터(14)로부터 분리되도록 조직 내로 삽입된다. 이와 같이, 각각의 전극은 원하는 임의의 위치에서 조직 내에 위치될 수 있다. 예를 들어, 각각의 전극은 표적 조직 내 및 주위의 다양한 위치에서 애플리케이터로부터 한번에 하나씩 배치된다. 각각의 전극은 애플리케이터 및/또는 다른 전극에 테더링된 상태로 유지된다. 절차가 완료되면, 각각의 전극은 스폴딩 릴, 와이어의 당김, 애플리케이터와 전극 사이의 자기 인력 등에 의해 다시 애플리케이터로 당겨진다.

[0261] 전술한 바와 같이, 전극은 전형적으로 와이어를 통해 전원에 연결되지만, 대부분의 실시예에서는 푸셔 부재 및 삽입 관이 또한 존재한다. 일부 실시예에서, 푸셔 부재 또는 삽입 관은 전극 중 적어도 하나에 대한 전기 연결로서 작동할 수 있어서, 와이어 중 적어도 하나에 대한 필요성을 제거한다. 일례로, 2개의 전극을 갖는 예에서, 전극들 중 하나에 대한 양의 연결은 푸셔 부재를 통할 수 있는 반면, 다른 전극에 대한 음의 또는 복귀 연결은 삽입 관 몸체일 수 있다. 물론, 전극의 아크 발생 및/또는 사용자에게 대한 상해를 피하기 위해 이들 구조부의 적절한 절연이 필요할 것이다.

[0262] 또 다른 실시예에서, 전기 소스와 적어도 하나의 전극 사이의 전기 연결은, 예를 들어 전자기장을 통한 유도 전력 전송의 사용을 통해 무선일 수 있다. 이러한 전력 연결은 경피적으로 완료될 수 있어서, 와이어가 표적 조직과 전력 소스 사이를 통과할 필요가 없을 것이다. 이러한 전기 연결을 계속하면서, 소정의 실시예들에서, 이전에 언급된 작살형 전극은 와이어를 통해 전기 소스에 연결되지 않을 표적 조직에 위치될 수 있다. 이러한 방식으로, 약물 전달은 임의의 원하는 절차에 의해 발생할 수 있고, 전기천공은 수술 환경에 있지 않고도 발생할 수 있다. 예를 들어, 일단 전극이 표적 조직 내로 이식되고, 치료 제제가 환자 및/또는 표적 조직에 공급되었는지 여부에 따라, 환자는 수술실로부터 제거될 수 있고, 치료는 바늘 등과 같은 약물 전달 디바이스 및 전극으로의 경피 전력 전달을 사용하여 수술 환경 외부에서 1회 이상 공급될 수 있다. 전극은 이후 제거되거나 생분해성일 수 있으며, 또는 비외상성(예: 조직에 통합된 디스크 모양의 전극)이거나 느슨해질 염려없이 환자에게 고정되는 경우, 임플란트는 환자 내부에 무기한 남아 있을 수 있다.

[0263] 전기 파라미터 예

[0264] 발전기(12)에 의해 발생하는 전기장의 성질은 조직의 성질, 선택된 조직의 크기 및 그 위치에 의해 결정된다. 필드는 가능한 한 균일하고 정확한 진폭을 갖는 것이 바람직하다. 전계 강도가 너무 높으면 세포가 용해되는 반면, 전계 강도가 낮으면 효능이 감소하게 된다. 전극은 본원에서 설명되는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 많은 방식으로 장착되고 조작될 수 있다. 본원에서 설명되는 시스템(10)을 사용하여, 전기천공의 파라미터(예를 들어, 전압, 펄스 지속 시간 등)는 (예를 들어, 본원에서 설명되는 하나 이상의 제어기를 통해) 모두 프로그래밍 가능하고 최적화 가능하다. 일부 실시예에서, 펄스의 파라미터는 미리 정해지고 전기천공 절차 전체에 걸쳐 일관된 방식으로 사용된다. 일부 실시예에서, 전기천공(예, EIS) 동안 펄스의 파라미터를 연속적으로 조정하기 위해 전기가 애플리케이터에 공급되는 동안 펄스의 파라미터는 피드백 기구를 사용하여 결정될 수 있다.

[0265] 일부 경우에, 전기천공은 종양의 치료를 위해 고전압 및 짧은 펄스 지속 시간을 사용한다. 1200-1300 V/cm 및 100 μ s의 전기장 조건은 블레오마이신, 시스플라틴, 페플로마이신, 미토마이신 c 및 카보플라틴과 같은 항암제와 함께 시험관 내 및 생체 내에서 사용되었다. 이러한 결과는 생체 외 및 생체 내 작업을 가리킨다. 이러한 전기적 상태는 임상 상황에서 환자가 견딜 수 있지만, 이러한 치료는 일반적으로 환자에게 근육 경련과 간헐적인 불편감을 유발할 것이며, 특정 치료제(예, 더 큰 분자)의 경우 더 나쁜 결과를 초래할 수 있다. 이러한 문제 중 일부는 전기화학요법을 위한 저전압 고펄스 지속시간을 사용하여 상당히 줄일 수 있다. 본 개시에 의해 고려되는 바와 같이, 저전압 전기천공은 약 600 V 이하의 전압, 약 700 V/cm 이하의 전기장, 및 약 0.5 ms 내지 약 1 s의 펄스 길이의 적용의 이용을 포함한다. 일부 실시예에서, 400 V/cm 이하의 전기장이 저전압 발전기 구성에 이용될 수 있다. 일부 실시예에서, 발전기(12)는 300 V 이하의 전압을 전극(100)에 인가할 수 있다. 일부 실시예에서, 발전기(12)는 60 내지 300 V의 전압을 전극(100)에 인가할 수 있다. 일부 실시예에서, 발전기(12)는

150 내지 200 V의 전압을 인가할 수 있다. 일부 실시예에서, 1000 V 초과와 고전압은 비가역적 전기천공(IRE, irreversible electroporation)을 야기할 수 있다. 따라서, 저전압 발전기를 포함하는 전기천공 시스템은, 고전압을 사용하는 치료에 비해 IRE의 위험이 낮다는 점에서 유리하다.

[0266] 발전기(12)에 의해 제공되는 전기 신호의 파형은 지속적으로 감소하는 펄스, 정사각형 펄스, 단극성 진동 펄스 트레인(unipolar oscillating pulse train), 양극성 진동 펄스 트레인(bipolar oscillating pulse train), 또는 임의의 이들 형태들의 조합일 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 및 고전압 발전기 모두에 대한 범위를 포함하는 발전기에 대한 전기 파라미터는 약 10 V/cm 내지 약 20 kV/cm의 공칭 전기장 강도를 포함할 수 있다(공칭 전기장 강도는 바늘 사이의 거리로 나눈 전극 바늘 사이의 전압을 계산하여 결정된다). 저전압 및 고전압 발전기 모두에 대한 범위를 포함하는 일부 실시예에서, 펄스 길이는 약 10 μ s 내지 약 100 ms일 수 있다. 저전압 발전기에 대한 범위를 포함하는 일부 실시예에서, 펄스 길이는 약 1 ms 내지 약 1 s일 수 있다. 임의의 원하는 수의 펄스, 통상적으로 초당 1 내지 100 펄스가 있을 수 있다. 펄스 세트 사이의 대기 시간은 1초와 같이 원하는 시간일 수 있다. 파형, 전기장 강도 및 펄스 지속 시간은 또한 전기천공을 통해 세포에 진입하는 세포의 유형 및 분자의 유형에 따라 달라질 수 있다. 임의의 공지된 세포의 전기천공에 필요한 전기장 강도를 포함하는 다양한 파라미터는 일반적으로 대상에 대한 많은 연구 논문으로부터 입수 가능하다. 펄스 강도와 지속 시간 사이의 관계에 대한 개요는 Weaver 등의 *A brief overview of electroporation pulse strength-duration space: A region where additional intracellular effects are expected*, Bioelectrochemistry, 2012 October; 87: 236-243. doi:10.1016/j.bioelechem.2012.02.007에 설명되어 있으며, 그 전체가 본원에 참조로서 통합된다. 일부 실시예에서, 임의의 수의 펄스가 치료에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 6개의 펄스가 사용된다. 일부 실시예에서, 8개의 펄스가 사용된다. 일부 실시예에서, 10개의 펄스가 사용된다.

[0267] 도시된 실시예에서, 공칭 전기장은 "높음" 또는 "낮음"으로 지정될 수 있다. 다음 단락에서는 고전압 발전기를 포함하는 시스템에 이어서 저전압 발전기를 포함하는 시스템에 대한 전기 파라미터를 설명한다.

[0268] 특히 고전압 시스템, 즉, 높은 전기장을 갖는 시스템으로 돌아가서, 일부 실시예에서, 공칭 전기장이 약 700 V/cm 내지 1500 V/cm인 것이 바람직하다. 일부 실시예에서, 공칭 전기장은 약 1000 V/cm 내지 1500 V/cm인 것이 더 바람직하다. 일부 실시예에서, 높은 전기장은 약 1500 V/cm일 수 있다. 고전압 시스템에 대한 펄스 지속 시간과 관련하여, 일부 실시예에서, 1 ms 미만의 펄스 지속 시간이 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 100 μ s 내지 1 ms의 펄스 지속 시간이 사용될 수 있다.

[0269] 특히, 저전압 시스템으로 돌아가면, 일부 실시예에서, 발전기는 저전압 발전기일 수 있다. 전기천공 요법은 700 V/cm 이하, 600 V/cm 이하, 500 V/cm 이하, 400 V/cm 이하, 300 V/cm 이하, 200 V/cm 이하, 또는 100 V/cm 이하의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 700 V/cm 내지 10 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 600 V/cm 내지 10 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 500 V/cm 내지 10 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 400 V/cm 내지 10 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 300 V/cm 내지 10 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 700 V/cm 내지 60 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 600 V/cm 내지 60 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 500 V/cm 내지 60 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 400 V/cm 내지 60 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 300 V/cm 내지 60 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 700 V/cm 내지 100 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 600 V/cm 내지 100 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 500 V/cm 내지 100 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 전기천공 요법은 400 V/cm 내지 100 V/cm의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기의 펄스 지속 시간은 1 밀리초(ms) 내지 1 초(s)일 수 있다.

[0270] 바람직하게는, 낮은 전기장이 사용될 때, 공칭 전기장은 약 10 V/cm 내지 400 V/cm이다. 일부 실시예에서, 공칭 전기장은 약 25 V/cm 내지 75 V/cm일 수 있다. 일부 실시예에서, 낮은 공칭 전기장은 약 400 V/cm일 수 있다. 특정 실시예에서, 전기장이 낮을 때, 펄스 길이는 고 펄드 펄스에 비해 긴 것이 바람직하다. 예를 들어, 공칭

전기장이 본원에서 논의된 "낮은" 범위에 있을 때, 펄스 길이는 약 10 ms인 것이 바람직하다.

[0271] 저전압 발전기를 갖는 시스템을 계속 참조하면, 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 600 V 내지 5 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 500 V 내지 5 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 400 V 내지 5 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 300 V 내지 5 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 200 V 내지 5 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 100 V 내지 5 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 600 V 내지 10 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 500 V 내지 10 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 400 V 내지 10 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 300 V 내지 10 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 200 V 내지 10 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 100 V 내지 10 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 600 V 내지 50 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 500 V 내지 50 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 400 V 내지 50 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 300 V 내지 50 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 200 V 내지 50 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 100 V 내지 50 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 600 V 내지 100 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 500 V 내지 100 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 400 V 내지 100 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 300 V 내지 100 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 200 V 내지 100 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 600 V 내지 200 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 500 V 내지 200 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 400 V 내지 200 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 300 V 내지 200 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 600 V 내지 300 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 500 V 내지 300 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 400 V 내지 300 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 600 V 내지 400 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 500 V 내지 400 V 범위의 전압을 생성할 수 있다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기는 600 V 내지 500 V 범위의 전압을 생성할 수 있다.

[0272] 저전압 발전기의 이점으로는 고전압 발전기의 것보다 형질감염된 치료제의 개선된 발현을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같은 조직 감지 시스템의 존재는 다른 발전기의 성능에 비해 성능을 더 향상시킬 수 있다. 저전압 발전기 출력을 통해 달성된 조직 감지는 치료 부위를 특성화할 수 있다. 특히, 안전하지 않은 치료를 결정하고 잠재적으로 치료 조건을 최적화하기 위해 요법으로부터 피드백을 수집할 수 있는 잠재력은 매우 포괄적일 수 있다. 따라서, 치료에서 일련의 펄스에 이어서, 치료제의 발현은 본원에서 설명되는 예시적인 실시예 하에서 상당히 더 높고 더 오래 지속될 수 있다. 또한, 본 개시의 다른 곳에서 언급된 바와 같이, 저전압 발전기로 700 V/cm 미만의 전기장을 생성하는 600 V 미만의 전압을 생성하면 치료를 위한 표적 위치 내 및 그 주위에서 조직에 손상을 야기할 수 있는 비가역적 전기천공의 위험이 완화된다. 또한, 이들 파라미터를 이용한 전기천공은 전체적으로 더 긴 치료 지속시간을 허용함으로써, 치료 제제의 성공적인 전달 가능성을 증가시킨다.

[0273] 바람직하게는, 본 발명의 치료 방법은 애플리케이션, 애플리케이션으로부터 연장되도록 구성된 복수의 전극, 및 전기 신호를 전극에 인가하기 위한 발전기를 포함할 수 있는 본원에서 설명되는 시스템을 이용한다. 일부 실시예에서, 시스템은 또한 내시경과 같은 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같은 삽입 디바이스를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 발전기로부터의 전기 펄스는 소정의 강도의 전기장을 생성하기 위한 상기 전극들 사이의 거리에 비례할 수 있어서, 특정 수술을 위한 필드 강도는 서로 더 큰 거리에 전극 팁이 있는 애플리케이션을 포함하는 시스템의 경우 더 높다. 일부 실시예에서, 저전압 발전기를 포함하는 시스템은 약 4 mm로 이격된 팁을 갖는 전극을 갖는 애플리케이션을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 고전압 또는 저전압 발전기를 갖는 시스템에 대한 상기 전기 파라미터는, 전기천공 절차 동안 인가된 전압을 제어하고 그렇지 않으면 업데이트하기 위해 감지 회로로부터의 피드백을 사용하지 않고 사용될 수 있다.

[0274] 일부 실시예에서, 전기 펄스는 전기천공 동안 전극(100) 및 표적 조직의 파라미터를 연속적으로 측정할 수 있는 감지 회로(31)로부터의 피드백을 통해 제어될 수 있다. 일부 실시예에서, 감지 펄스는 전기천공 펄스 사이에서 전송될 수 있어서, 발전기는 치료적 전기천공을 적용하는 것과 전극 및 조직의 파라미터를 감지하는 것 사이에

서 신속하게 번갈아 가며 전환된다. 일부 실시예에서, 전기천공 파라미터를 실시간으로 설정하기 위해 적응 제어(adaptive control) 방법이 사용될 수 있다. (예를 들어, 감지 회로(31), 펄스 회로(33), 및 제어기(24)를 통해) 발전기가 전기천공 파라미터를 측정하고 발전기의 펄스를 제어할 수 있는 한 가지 방법은 전기화학적 임피던스 분광법(EIS)을 통하는 것이다. 일부 실시예에서, EIS는 저전압 발전기와 함께 사용될 수 있다.

[0275] 전기천공 시스템(10)을 사용하여 세포 또는 조직의 전기천공 동안 전기천공 펄스 파라미터를 제어하기 위한 적응 제어 방법은, 전기천공 펄스 파라미터를 포함하는 전기천공 펄스 파라미터를 최적화하는 적응 제어를 위한 시스템(예, 발전기(12) 및 그의 대응 회로)을 제공하는 단계, (예, 펄스 회로(33)를 통해) 전압 및 전류 여기 신호를 세포에 적용하는 단계, (예, 감지 회로(31)를 통해) 전류 및 전압 측정에서 데이터를 획득하는 단계, 및 (예, 제어기(24) 및 프로세서(30)를 통해) 바람직하지 않은 데이터로부터 바람직한 데이터를 분리하기 위해 데이터를 처리하는 단계, (예, 제어기(24) 및 프로세서(30)를 통해) 바람직한 데이터로부터 관련 특징부를 추출하는 단계, (예, 제어기(24) 및 프로세서(30)를 통해) 상기 관련 특징부의 적어도 일부를 훈련된 진단 모델(본원에서 "훈련된 모델"이라고도 함)에 적용하는 단계, (예, 제어기(24) 및 프로세서(30)를 통해) 적용된 관련 특징부의 결과에 기초하여 전기천공 펄스 파라미터를 추정하여 전기천공 펄스 파라미터를 최적화하며, 이때 초기화된 전기천공 펄스 파라미터는 훈련된 모델 및 관련 특징부를 기반으로 하는, 단계, 그리고 발전기에 의해, 제1 펄스 파라미터에 기초하여 제1 전기천공 펄스를 적용하는 단계를 포함한다.

[0276] 전기천공의 효율을 최대화하기 위해, 실시간으로 측정가능한 멤브레인 무결성의 정량화 가능한 메트릭이 바람직하다. 본원에서 설명되는 바와 같이, EIS는 생리학적 및 화학적 시스템의 특성화를 위한 방법이며, 본원에서 설명되는 전극인 "EP"로서 본 개시 전체에 걸쳐 또한 지칭되는 표준 전기천공법 중 어느 하나로 수행될 수 있다. 이 기술은 에너지 저장 및 소산 특성을 나타내기 위해 주파수 범위에 걸쳐 시스템의 전기 응답을 측정한다. 생물학적 시스템에서 세포의 및 세포내 기질은 전류 흐름에 저항하므로 전기적으로 저항기로 표시될 수 있다. 무손상 세포막과 세포기관의 기질은 에너지를 저장하며 커패시터로 표시된다. 전기 임피던스는 주파수 범위에 걸쳐 이러한 저항 및 정전용량 요소의 합이다. 이러한 파라미터 각각을 정량화하기 위해 조직 임피던스 데이터를 등가 회로 모델에 맞출 수 있다. 조직의 전기적 특성에 대한 실시간 모니터링은 전기천공 파라미터에 대한 피드백 제어를 가능하게 하고 이중 종양에서 최적의 형질감염을 유도할 것이다. EIS 피드백을 사용하면 (1) 전달 파라미터를 실시간으로 조정하고, (2) 치료 반응을 생성하는 데 필요한 펄스만 전달하며, (3) 결과적으로 전체 EP 매개 조직 손상을 줄일 수 있다.

[0277] 또한, 일부 실시예에서, 이들 EIS 측정은 본원에서 설명되는 이상적인 전기천공 조건을 결정하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명의 방법은 한 쌍의 전극(100)과 표적 부위의 조직을 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 전극(100)에 전기적으로 연결된 저전압 전력 공급부는 저전압 여기 신호를 전극에 인가하기 위해 사용될 수 있다. 임피던스 및/또는 커패시턴스를 감지하기 위한 방법은 위상 잠금(phase locked) 루프, 구형파(square wave) 펄스, 고주파 펄스 및 처프(chirp) 펄스와 같은 파형을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 전압 센서 및 전류 센서는 회로를 통해 흐르는 전압 강하 및 전류를 감지하기 위해 사용되고, 이어서 이들 파라미터는 측정된 영역의 모든 세포에 대한 평균 임피던스를 결정하기 위해, 도 1에 도시된 제어기(24)에 의해 처리될 수 있다. 그런 다음, 이러한 검출된 임피던스는 (예를 들어, 전술한 훈련된 모델을 통해) 전기천공 파라미터에 임의의 필요한 변화를 결정할 수 있다.

[0278] 일부 실시예에서, 발전기(12)는 (예, 감지 회로(31)를 통해) 세포 및 조직의 유전성 및 전도성 특성을 측정하도록 구성되고, 및 감지 목적을 위해 여기 신호 및/또는 조직에 인가되는 전기천공 펄스 각각으로부터 발생하는 조직에 걸친 전압을 측정하기 위한 전압 센서, 및 감지 목적을 위해 여기 신호 및/또는 적어도 하나의 적용된 전기천공 펄스 각각으로부터 발생하는 조직에 걸친 전류를 측정하기 위한 전류 센서를 포함한다.

[0279] 펄스 회로(33)는 세포 또는 조직에서 전기천공을 수행하기 위한 전기천공 펄스 파라미터를 초기화하도록 구성된 초기화 모듈을 포함할 수 있으며, 여기서, 초기화된 전기천공 펄스 파라미터는 본 개시의 다른 곳에서 설명된 훈련된 모델과 같은 적어도 하나의 훈련된 모델에 적어도 부분적으로 기초한다. 일부 실시예에서, 제어기(24)는 펄스 회로(33)의 출력을 지시할 수 있다. 발전기(12)는 여기 신호 및/또는 전기천공 펄스 중 적어도 하나를 조직에 적용하도록 구성된다. 감지 회로(31)의 전압 센서 및 전류 센서는 여기 신호의 인가에 응답하여 조직의 세포에 걸친 전압 및 전류를 측정할 수 있다. 제어기(24)는 여기 신호 및 전기천공 펄스 중 적어도 하나에 대응하는 감지 회로(31)로부터 측정된 센서 데이터에 관한 신호를 수신하고, 데이터를 적어도 하나의 훈련된 모델에 맞추고, 데이터를 진단 및 업데이트된 제어 파라미터로 처리하도록 구성될 수 있다.

[0280] 저전압 동작에서, 발전기는, 예를 들어 100 내지 10 ms 범위의 펄스 지속 시간을 갖는 최소 10 V 및 최대 300 V

를 포함하는, 본원에서 설명되는 파라미터 중 임의의 파라미터를 출력할 수 있다. EIS는 펄스 전과 펄스 사이에 캡처된 데이터일 수 있고, 10년 당 10개의 데이터 포인트를 획득하여 100 Hz 내지 10 kHz 범위에 걸쳐 발전기 (12)에 의해 획득될 수 있다. 이 스펙트럼에 대한 EIS 데이터의 획득은 250ms 만에 달성되며, 이는 (1) 다음 펄스에 대한 시간 상수를 결정하기 위한 루틴을 실행하고, (2) 사후 분석을 위해 EIS 데이터를 저장하고, (3) 임상적으로 사용된 전기천공 조건을 방해하지 않을 정도로 충분히 빠르다. 발전기는 20 옴의 최소 출력 부하 임피던스 및 개방 회로의 최대 부하 임피던스를 가질 수 있다. 발전기의 헨즈프리 작동을 허용하기 위해, 전기천공 과정을 트리거, 일시 정지 또는 중단시키기 위해 풋 페달(예 풋 페달(58))을 추가할 수 있다.

[0281] 제어기(24)는 전류 및 전압 측정으로부터 데이터에 관한 신호를 수신하고, 바람직하지 않은 데이터로부터 원하는 데이터를 분리하기 위해 데이터를 처리하기 위한, 전처리 모듈, 상기 바람직한 데이터로부터 관련 특징부를 추출하기 위한, 특징부 추출 모듈, 상기 바람직한 데이터의 관련 특징부의 적어도 일부를 적어도 하나의 훈련된 진단 모델에 적용하기 위한, 진단 모듈, 및 측정된 데이터, 진단 모듈 및 특징부 추출 모듈 중 적어도 하나의 결과에 기초하여 초기화된 펄스 파라미터 및 후속 펄스 파라미터 중 적어도 하나를 추정하기 위한 펄스 파라미터 추정 모듈을 포함할 수 있다. 메모리(36)는 제어기에 의한 특징부 추출을 위해 바람직한 그리고 바람직하지 않은 데이터, 센서 데이터 및 훈련된 모델을 저장한다.

[0282] 작동 방법

[0283] 전기천공 시스템(10)과 관련된 다양한 방법이 이제 설명될 것이다. 본원에서 설명되는 임의의 실시예에서, 이러한 방법은 하나 이상의 암의 치료를 위해 사용될 수 있고, 보다 구체적으로는, 종양 또는 기타 내장 병변, 특히 환자 내에서 발견되고 표재성이 아니거나 진피층 내에 있는 것을 치료하는 데 사용될 수 있다. 이러한 종양 또는 기타 병변은 원발성 또는 전이성 악성종양일 수 있다.

[0284] 도 18을 참조하면, 본원에서 설명되는 전기천공 시스템(10)을 사용하는 예시적인 방법이 도시되어 있다. 일부 실시예에서, 도 18의 방법은 하나 이상의 암의 치료에 사용된다. 일부 실시예에서, 도 18의 방법은 종양 또는 기타 내장 병변을 치료하는 데 사용된다. 도시된 단계(150)에서, 상기 방법은 삽입 디바이스의 원위 단부가 표적 부위에 인접하게 위치될 때까지 삽입 디바이스를 환자 내로 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 삽입 디바이스는, 예를 들어, 아래의 특정 실시예에서 설명되는 바와 같이 다양한 방식으로 내부 통로를 통해 전진될 수 있다. 일부 실시예에서, 삽입 디바이스는 투관침과 같은 가요성 내시경 또는 강성 내시경을 포함하는 내시경일 수 있다. 일부 실시예에서, 애플리케이션은 삽입 디바이스 없이 자체 삽입될 수 있다. 도시된 단계(152)에서, 상기 방법은 약물 전달 디바이스의 일부가 표적 부위에 인접하여 위치되도록 약물 전달 디바이스의 일부를 삽입 디바이스의 작업 채널 내로 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 도시된 단계(154)에서, 상기 방법은 약물 전달 디바이스로부터 표적 부위에 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 도시된 단계(156)에서, 상기 방법은 약물 전달 디바이스의 일부를 삽입 디바이스로부터 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 도시된 단계(158)에서, 상기 방법은 복수의 전극을 포함하는 삽입 관의 원위 단부가 표적 부위에 인접하게 위치되도록 애플리케이션의 삽입 관을 삽입 디바이스의 작업 채널 내에 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 도시된 단계(160)에서, 상기 방법은 하나 이상의 전기 펄스를 전극에 전달해서 표적 부위에서 조직을 전기천공하는 단계를 포함할 수 있다. 단계(162)에서, 상기 방법은 환자로부터 애플리케이션 및 삽입 디바이스를 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 애플리케이션은 전기 임펄스 및/또는 치료제를 전달하기 전에 상기 방법이 환자의 하나 이상의 조직을 뚫는 것을 더 포함할 수 있도록 관통 텅(130)을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 전술한 바와 같이, 약물 및/또는 플라즈마는 IM, IT, 및 IV 전달을 포함하는 다수의 수단 중 임의의 것을 통해 투여될 수 있다. 약물 전달 디바이스가 애플리케이션을 통해 작동하는 실시예에서, 단계(152 내지 156)는 단계(158 내지 162)와 조합될 수 있다. 전술한 방법에서, 본원에서 설명되는 특정 구성을 포함하여, 저전압 또는 고전압 발전기가 사용될 수 있다. 상기 방법은 EIS를 사용하거나 사용하지 않고 수행할 수 있다. 저전압 발전기로 그리고 EIS 없이 수행된 방법의 일례에서, 인가된 전압은, 마주치는 조직의 특성(예, 방법의 성능을 통해 마주치는 조직의 가변 임피던스)에 관계없이, 치료의 각각의 펄스에 대해 동일할 수 있고, 조직의 특성에 의해 영향을 받지 않는 결과를 얻어야 한다. 또한, 본 개시의 다른 곳에서 언급된 바와 같이, 이러한 접근법을 사용하는 치료는 성공하고 고전압 발전기를 사용하는 치료에 비해 이점을 보유하는 것으로 나타났다.

[0285] 본원에서 설명되는 바와 같이 저전압 발전기 및 애플리케이션을 사용하여 방법을 수행하는 것의 이점은 전기천공 동안 표적 부위의 세포들에 더 적은 열 스트레스가 가해져서, 세포가 치료 내내 및 치료 후에 생존할 가능성을 증가시키는 것을 포함한다. 또한, 더 낮은 전압으로, 전기 펄스는 고전압 전기천공 절차에 비해 더 긴 기간에 걸쳐 전달될 수 있다. 보다 긴 기간 동안 치료하면, 세포는 보다 긴 기간 동안 개방 상태로 유지되고, 보다

많은 양의 치료제가 세포에 의해 흡수될 수 있어서, 성공적인 치료 가능성을 증가시킨다.

[0286] 도 67을 참조하면, 본원에서 설명되는 전기천공 시스템(10)을 사용하는 다른 예시적인 방법이 도시되어 있다. 일부 실시예에서, 도 67의 방법은 하나 이상의 암의 치료에 사용된다. 일부 실시예에서, 도 67의 방법은 종양 또는 기타 내장 병변을 치료하는 데 사용된다. 도시된 단계(6700)에서, 상기 방법은 삽입 디바이스의 원위 단부가 표적 부위에 인접하게 위치될 때까지 삽입 디바이스를 환자 내로 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 삽입 디바이스는 투관침과 같은 가요성 내시경 또는 강성 내시경을 포함하는 내시경일 수 있다. 대안적으로, 애플리케이터는 삽입 디바이스 없이 자체적으로 삽입될 수 있다. 도시된 단계(6705)에서, 상기 방법은 복수의 전극 및 약물 전달 채널을 포함하는 삽입 관의 원위 단부가 표적 부위에 인접하게 위치되도록 애플리케이터의 삽입 관을 삽입 디바이스의 작업 채널 내에 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 도시된 단계(6710)에서, 상기 방법은 약물 전달 채널에 연결된 약물 전달 디바이스로부터 표적 부위에 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 도시된 단계(6715)에서, 상기 방법은 하나 이상의 전기 펄스를 전극에 전달해서 표적 부위에서 조직을 전기천공하는 단계를 포함할 수 있다. 단계(6720)에서, 상기 방법은 환자로부터 애플리케이터 및 삽입 디바이스를 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 애플리케이터는 전기 임펄스 및/또는 치료제를 전달하기 전에 상기 방법이 환자의 하나 이상의 조직을 뚫는 것을 더 포함할 수 있도록 관통 팁(130)을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 전술한 바와 같이, 약물 및/또는 플라스미드는 IM, IT, 및 IV 전달을 포함하는 다수의 수단 중 임의의 것을 통해 투여될 수 있다. 전술한 방법에서, 본원에서 설명되는 특정 구성을 포함하여, 저전압 또는 고전압 발전기가 사용될 수 있다. 상기 방법은 EIS를 사용하거나 사용하지 않고 수행할 수 있다.

[0287] 도 68을 참조하면, 본원에서 설명되는 전기천공 시스템(10)을 사용하는 다른 예시적인 방법이 도시되어 있다. 일부 실시예에서, 도 68의 방법은 하나 이상의 암의 치료에 사용된다. 일부 실시예에서, 도 68의 방법은 종양 또는 기타 내장 병변을 치료하는 데 사용된다. 도시된 단계(6800)에서, 상기 방법은 복수의 전극 및 약물 전달 채널을 포함하는 삽입 관의 원위 단부가 표적 부위에 인접하여 위치되도록 애플리케이터의 삽입 관을 환자에게 삽입하는 단계를 포함한다. 도시된 단계 6805에서, 상기 방법은 약물 전달 채널에 연결된 약물 전달 디바이스로부터 표적 부위에 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 도시된 단계(6810)에서, 상기 방법은 하나 이상의 전기 펄스를 전극에 전달해서 표적 부위에서 조직을 전기천공하는 단계를 포함한다. 단계(6815)에서, 상기 방법은 환자로부터 애플리케이터를 제거하는 단계를 포함한다. 단계(6805 및 6810)는 동시에 발생할 수 있거나, 단계(6805)는 단계(6810) 전에 발생할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 애플리케이터는 전기 임펄스 및/또는 치료제를 전달하기 전에 상기 방법이 환자의 하나 이상의 조직을 뚫는 것을 더 포함할 수 있도록 관통 팁(130)을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 전술한 바와 같이, 약물 및/또는 플라스미드는 IM, IT, 및 IV 전달을 포함하는 다수의 수단 중 임의의 것을 통해 투여될 수 있다.

[0288] 본원에서 설명되는 방법, 시스템 및 장치는 호흡기관(예, 비강경 또는 기관지경), 복강, 일반 연조직 및/또는 뼈, 위장관(예, 장 내시경, 직장 내시경, 대장 내시경, 항문경, 에스자결장경, 또는 식도 위 십이지장 내시경), 비뇨계 및 대뇌에서의 절차를 포함하나 이에 국한되지 않는 다수의 내시경적 절차와 함께 사용될 수 있다. 이들 절차에서 방법의 적용 예가 이하에서 더욱 상세히 제공된다. 본 개시 전체에 걸쳐 기술된 이들 및 다른 절차에서, 병든 조직에 대한 언급은 일반적으로 종양, 암세포 및 기타 병변을 포함하지만 이에 한정되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 치료 대상 암에는 연조직 육종이 포함될 수 있다. 본 발명의 방법을 통한 치료를 위해 고려되는 종양은, 예를 들어, 원발성 종양, 전이성 종양, 또는 둘 모두를 포함한다.

[0289] 일부 실시예에서, 본 개시는 호흡기에서 병든 조직(예, 원발성 및/또는 전이성 종양)을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법의 일부 실시예에서, 폐는 기관지경술을 사용하여 접근될 수 있다. 일부 실시예에서, 수술 수행 전에, 병든 조직의 특정 위치를 확인하고 애플리케이터 전진 경로 또는 내시경 경로 계획을 수행하기 위해 수술 전 계획을 수행할 수 있다. 수술 전 계획은 콘빔 컴퓨터 단층촬영(cone beam computed tomography, CBCT)을 사용하여 이미지를 캡처하고 이러한 이미지를 사용하여 환자 폐의 3D 모델을 생성하는 것을 포함할 수 있다. 컴퓨터 단층촬영, 자기공명, 양전자 방출 단층촬영, 형광투시 및 X-레이를 포함한 다른 기법을 사용하여 이미지를 캡처할 수도 있다. 위의 기법 중 임의의 수에서 가져온 이미지 데이터를 외삽하여 환자 해부학의 3D 모델을 생성할 수 있다. 그런 다음 3D 모델의 분석을 수행하여 병든 조직의 위치를 확인한다. 일단 확인되면, 병든 조직에 접근하기 위한 수술 계획을 개발할 수 있다. 확인된 대상 부위에 기반하여, 부위에 대한 접근방식의 세부 사항을 확립할 수 있다. 일부 실시예에서, 수술 전 계획은 병든 조직을 확인하기 위한 다른 공지된 접근법을 포함할 수 있다. 예를 들어, 병든 조직이 오리피스에 더 가까운 경우, 3D 모델의 생성 없이 수술 계획을 수립할 수 있다. 다른 예에서, 병든 조직의 위치를 확인하고 접근 경로를 확립하기 위해 분석 및 외삽 없이 환자의 이미지를 캡처하기 위해 하나 이상의 양식을 사용하는 것으로 충분할 수 있다.

- [0290] 일부 실시예에서, 기관지경술의 수행으로 돌아가면, 환자는 좌위 또는 양와위로 조정된다. 그런 다음, 환자로의 전진을 준비하기 위해 애플리케이터를 내시경 또는 기관지경에 삽입한다. 특히, 애플리케이터의 삽입 관은 내시경 내로 삽입된다. 내시경은 유연하거나 단단할 수 있다. 확립된 수술 전 수술 계획을 사용하여 내시경을 코 또는 입을 통해 상기도, 기관, 기관지계로 삽입한 후, 일부 예에서 폐로 삽입한다. 내시경에 포함된 시각화 도구는 대상 부위의 병든 조직에 도달하는 데 도움이 된다. 내시경은 원위 팁이 대상 부위에 근접하거나 접촉할 때까지 전진한다. 일부 실시예에서, 내시경의 전진은 연결된 내비게이션 시스템으로 모니터링될 수 있다. 수술 전 계획에 3D 모델 생성이 포함되는 경우, 3D 모델을 생성하기 위해 원본 이미지를 촬영한 이후 상태가 변경되었음을 시사하는 증거가 있는 경우 외과의사의 재량에 따라 진행 단계 중에 추가 이미지를 촬영하여 실제 상태에 따라 조정할 수 있다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 시각화 도구는 약물 전달과 전기천공을 병치시키기 위해 주사 부위의 식별 및 애플리케이터(예를 들어, 애플리케이터(14) 및 별도의 애플리케이터(19))의 정렬을 용이하게 하기 위해 별도의 약물 전달 애플리케이터(예를 들어, 본원에서 논의된 별도의 약물 전달 애플리케이터(19))의 실시예와 함께 사용될 수 있다.
- [0291] 애플리케이터의 원위 단부가 표적 부위에 위치하면, 전기천공 및/또는 약물 전달은 본원에 기재된 실시예 중 어느 하나에 기술된 바와 같은 방식으로 시작될 수 있다. 일부 실시예에서, 전기천공 및 치료제(들)의 전달은 동시에 또는 다른 방식으로 거의 동시에 발생할 수 있다. 일부 실시예에서, 전기천공은 치료제(들)의 전달 전에 시작될 수 있다. 일부 실시예에서, 치료제(들)의 전달 후에 전기천공이 이어진다.
- [0292] 일부 예에서, 기술된 기관지경술 절차는 비강경검사 절차 또는 기도의 다른 절차에 유사하게 사용될 수 있다.
- [0293] 일부 예에서, 호흡기에서 병든 조직을 치료하는 방법은 로봇의 도움으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 애플리케이터는 기관지경술을 수행하는 데 로봇 시스템과 함께 사용될 수 있다. 특히, 애플리케이터는 환자의 몸을 통해 전진될 수 있고/있거나 애플리케이터의 전진은 로봇 시스템의 로봇 장치의 제어를 통해 배치될 수 있다. 이러한 기능을 수행하기 위해, 예를 들어 로봇 장치의 팔을 조작하여 절차 동안 애플리케이터를 회전시키고 위치시킬 수 있다. 유사하게, 로봇 장치의 팔은 애플리케이터 내로의 전기 흐름을 제어하도록 조작될 수 있다. 일부 예에서, 상기 방법의 다른 단계들은 또한 로봇 시스템의 사용에 의해 보조될 수 있다.
- [0294] 일부 실시예에서, 본 발명은 복강 내의 병든 조직을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상술한 바와 같이 수술-전 수술 계획으로 시작될 수 있다. 병든 조직의 위치와 병든 조직에 접근하는 경로가 확인되면 표적 부위에 대한 접근과 치료가 시작될 수 있다. 진입 준비 과정에서, 애플리케이터를 내시경에 삽입할 수 있지만, 내시경을 통해 애플리케이터를 삽입하기 전에 환자에게 적어도 부분적으로 위치할 수 있다.
- [0295] 일부 실시예에서, 사용되는 애플리케이터는 예를 들어 애플리케이터(110) 상의 팁(130)과 같은 예리한 팁을 포함한다. 처음에는 내시경을 환자의 입을 통해 식도를 통해 위 안으로 위치시킨다. 위 내부로부터, 애플리케이터는 위벽으로 전진되어 팁(130)을 사용하여 위 개구를 생성함으로써, 그 안에 애플리케이터가 있는 내시경을 복강 내로 전진시킨다. 대안적으로, 표준 투관침 또는 다른 기구가 위벽을 관통하는 데 사용될 수 있다. 그런 다음 내시경과 함께 제공되는 시각화 보조 도구를 선택적 내비게이션 시스템 및 영상 정보와 함께 사용하여 내시경과 애플리케이터를 복강 벽의 유도 이미지 아래에 있는 표적 부위로 보낼 수 있다.
- [0296] 내시경의 원위 단부가 표적 부위에 위치한 상태에서, 전기천공 및/또는 약물 전달은 본원에 기재된 실시예 중 어느 하나에 기술된 바와 같은 방식으로 시작될 수 있다. 일부 실시예에서, 전기천공 및 치료제(들)의 전달은 동시에 또는 다른 방식으로 거의 동시에 발생할 수 있다. 일부 실시예에서, 전기천공은 치료제(들)의 전달 전에 시작될 수 있다. 일부 실시예에서, 치료제(들)의 전달 후에 전기천공이 이어진다.
- [0297] 다른 실시예에서, 복부 내의 병든 조직을 치료하기 위한 방법은 복강경을 사용하여 수행될 수 있고, 이에 의해 하나 이상의 키홀 절단부가 환자에게 형성될 수 있고, 이를 통해 복강경 및 애플리케이터가 표적 조직을 통과하고 향한다. 전술한 바와 같이, 약물 전달은 애플리케이터를 사용하여 수행될 수 있거나, 대안적으로, 별도의 기구가 치료제(들)을 표적 조직에 전달하기 위해 사용될 수 있다. 적어도 하나의 추가 캐놀라를 사용하여 애플리케이터 및/또는 약물 전달 디바이스를 위한 통로를 표적 조직에 제공할 수 있다. 전형적으로, 강성 캐놀라가 사용되며, 따라서 강성 삽입 관을 갖는 애플리케이터 또한 사용될 수 있다.
- [0298] 일부 실시예에서, 복부에서 병든 조직을 치료하는 방법은 로봇 공학의 도움으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 애플리케이터는 절차를 수행하기 위해 로봇 시스템과 함께 사용될 수 있다. 특히, 애플리케이터는 환자의 몸을 통해 전진될 수 있고/있거나 애플리케이터의 전진은 로봇 시스템의 로봇 장치의 제어를 통해 배치될 수 있다. 이러한 기능을 수행하기 위해, 예를 들어 로봇 장치의 팔을 조작하여 절차 동안 애플리케이터를 회전시키고 위치

시킬 수 있다. 유사하게, 로봇 장치의 팔은 애플리케이션 내로의 전기 흐름을 제어하도록 조작될 수 있다. 일부 예에서, 상기 방법의 다른 단계들은 또한 로봇 시스템의 사용에 의해 보조될 수 있다.

[0299] 일부 실시예에서, 본 개시는 췌장에서와 같이, 위장관에서 병든 조직을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법의 일부 실시예에서, 초음파 내시경은 그 안에 삽입된 애플리케이션과 함께 사용된다. 초음파 내시경은 고주파 음파를 사용하여 위벽과 췌장벽을 포함한 상세한 해부학 이미지를 생성한다. 전술한 바와 같이, 일부 실시예에서, 수술-전 수술 계획은 병든 조직의 특정 위치를 식별하고 애플리케이션 및/또는 내시경에 대한 의도된 삽입 경로를 평가하기 위해 수행될 수 있다. 수술 준비가 되면, 애플리케이션을 통과시켜 삽입하기 전에 내시경을 환자에게 최소한 부분적으로 위치시킬 수 있지만, 애플리케이션을 초음파 내시경에 삽입한다. 초음파 내시경보다는, 내시경 또는 기관지경 및 복강경과 같은 다른 내시경 형 기구가 사용되는 본 명세서에 기술된 다른 방법에서 또한 사용될 수 있다.

[0300] 병든 조직 표적 부위에 접근하기 위해, 초음파 내시경을 구강을 통해 위 안으로 삽입한다. 초음파를 통해 생성된 이미지와 수술 전 계획(사용되는 경우)을 통해 사용된 정보를 사용하여 내시경이 위 내에서 조작되어 원위 팁이 병든 조직이 있는 췌장의 일부와 인접한 위벽을 향하도록 한다. 그런 다음, 애플리케이션의 빠른 팁이 위벽을 관통하여 췌장의 표적 부위와 접하는 위치에 도달할 수 있도록 애플리케이션을 내시경에서 전진시킨다. 대안적으로, 표준 투관침 또는 다른 기구가 위벽을 관통하는 데 사용될 수 있다. 췌장의 표적 부위가 위와 접하지 않는 경우, 내시경을 복강에 한 번 더 안내하여 애플리케이션을 표적 부위로 향하도록 할 수 있다. 또한, 내시경과 함께 선택적 내비게이션 시스템 및 수술 전 계획에서 얻은 이미지 정보와 함께 시각화 보조 도구를 사용하여 애플리케이션의 방향을 대상 부위로 향하는 것을 도울 수 있다.

[0301] 일부 예에서, 그리고 본 개시의 다른 곳에서 기술된 바와 같이, 내시경은 입을 통해 위/소장 내로 위치될 수 있고, 여기서 가요성 몸체를 갖는 애플리케이션이 순차적 플라즈마 주입 및 전기천공을 위해 췌장 병변 내로 안내될 수 있다. 가요성 몸체(예를 들어, 삽입 관(15))는 특정 응용 및/또는 종양 적응증에 따라 내시경 또는 복강경을 통해 표적 병변으로의 향해를 허용하기 위해 약 100 cm의 길이를 가질 수 있다.

[0302] 내시경의 원위 단부가 표적 부위에 위치한 상태에서, 전기천공 및/또는 약물 전달은 본원에 기재된 실시예 중 어느 하나에 기술된 바와 같은 방식으로 시작될 수 있다. 일부 실시예에서, 전기천공 및 치료제(들)의 전달은 동시에 또는 다른 방식으로 거의 동시에 발생할 수 있다. 일부 실시예에서, 전기천공은 치료제의 전달 전에 시작될 수 있다. 일부 실시예에서, 치료제의 전달 후에 전기천공이 이어진다. 전기천공이 완료되면 애플리케이션 및 내시경과 같은 해당 안내 장치를 제거하고, 해당하는 경우 위 절개 부위를 적절히 봉합한다.

[0303] 췌장에 대해 전술한 절차는 또한 대장내시경에 대해 유사하게 수행될 수 있음이 또한 고려된다.

[0304] 일부 실시예에서, 위장관에서 질환 조직을 치료하는 방법은 로봇 공학의 도움으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 애플리케이션은 초음파 내시경 등으로 췌장에 도달하는 절차를 수행하기 위해 로봇 시스템과 함께 사용될 수 있다. 특히, 애플리케이션은 환자의 몸을 통해 전진될 수 있고/있거나 애플리케이션의 전극은 로봇 시스템의 로봇 장치의 제어를 통해 배치될 수 있다. 이러한 기능을 수행하기 위해, 예를 들어 로봇 장치의 팔을 조작하여 절차 동안 애플리케이션을 회전시키고 위치시킬 수 있다. 유사하게, 로봇 장치의 팔은 애플리케이션 내로의 전기 흐름을 제어하도록 조작될 수 있다. 일부 예에서, 상기 방법의 다른 단계들은 또한 로봇 시스템의 사용에 의해 보조될 수 있다.

[0305] 일부 실시예에서, 본 발명은 요도 또는 방광과 같은, 비뇨기계에서 병든 조직을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 내시경은 내부에 삽입된 애플리케이션과 함께 사용된다. 일부 실시예에서, 내시경은 강성이지만, 다른 실시예에서는 가요성이다. 일부 실시예에서, 요도 카테터는 애플리케이션과 함께 사용된다. 일부 실시예에서, 애플리케이션은 임의의 안내 장치 없이 그 자체로 사용된다. 전술한 바와 같이, 일부 실시예에서, 수술-전 수술 계획은 병든 조직의 특정 위치를 식별하고 애플리케이션 및/또는 내시경에 대한 의도된 삽입 경로를 평가하기 위해 수행될 수 있다. 수술 준비가 되면, 애플리케이션을 내시경 또는 요도 카테터에 삽입하거나, 애플리케이션을 단독으로 사용하는 경우에는, 그 자체로 사용할 준비가 된 것이다. 전술한 다른 예시적인 방법들과 마찬가지로, 어느 한 접근 기구를 환자에게 삽입하기 전에(어떤 유형의 접근 기구도 전혀 사용되고 있지 않다고 가정할 때) 애플리케이션을 내시경 또는 요도 카테터 내에 위치시킬 필요는 없다.

[0306] 일부 실시예에서, 내시경(또는 요도 카테터)은 환자 외부로부터 요도 내로 직접 전진되고, 내시경의 팁은 병든 조직으로 유도된다. 일부 실시예에서, 내시경은 환자의 외부로부터 요도 내로 그리고 요도로부터 방광 내로 전진된다. 방광 내에서 내시경 팁을 방광의 병든 조직으로 향하게 한다. 요도 또는 방광에 상관없이 애플리케이션

는 내시경 내에서 전진하여 애플리케이션이 전기천공 절차를 위한 제 위치에 있다. 또한, 내시경과 함께 선택적 내비게이션 시스템 및 수술 전 계획에서 얻은 영상 정보를 시각화 도구를 함께 사용하여 애플리케이션을 병든 조직으로 전진시키는 데 도움을 줄 수 있다.

[0307] 내시경의 원위 단부가 표적 부위에 위치된 상태에서, 전기천공 및/또는 약물 전달은 본원에 기재된 실시예 중 어느 하나에 기술된 바와 같은 방식으로 시작될 수 있다. 일부 실시예에서, 전기천공 및 치료제(들)의 전달은 동시에 또는 다른 방식으로 거의 동시에 발생할 수 있다. 일부 실시예에서, 전기천공은 치료제(들)의 전달 전에 시작될 수 있다. 일부 실시예에서, 치료제(들)의 전달 후에 전기천공이 이어진다.

[0308] 일부 실시예에서, 비뇨기계에서 병든 조직을 치료하는 방법은 로봇 공학의 도움으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 애플리케이션은 절차를 수행하기 위해 로봇 시스템과 함께 사용될 수 있다. 특히, 애플리케이션은 환자의 몸을 통해 전진될 수 있고/있거나 애플리케이션의 전극은 로봇 시스템의 로봇 장치의 제어를 통해 배치될 수 있다. 이러한 기능을 수행하기 위해, 예를 들어 로봇 장치의 팔을 조작하여 절차 동안 애플리케이션을 회전시키고 위치시킬 수 있다. 유사하게, 로봇 장치의 팔은 애플리케이션 내로의 전기 흐름을 제어하도록 조작될 수 있다. 일부 예에서, 상기 방법의 다른 단계들은 또한 로봇 시스템의 사용에 의해 보조될 수 있다.

[0309] 일부 실시예에서, 본 개시는 신경외과적 기술을 통해 뇌의 병든 조직을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 예에서, 절차는 뇌 또는 신경계의 다양한 유형의 종양을 보다 일반적으로 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 내시경은 이를 통해 삽입되는 애플리케이션과 함께 사용된다. 일부 실시예에서, 카테터는 애플리케이션과 함께 사용된다. 일부 실시예에서, 애플리케이션은 임의의 액세스 장치 없이 그 자체로 사용된다. 전술한 바와 같이, 일부 실시예에서, 수술-전 수술 계획은 병든 조직의 특정 위치를 식별하고 애플리케이션 및/또는 내시경에 대한 의도된 삽입 경로를 평가하기 위해 수행될 수 있다.

[0310] 일부 실시예에서, 뇌의 병든 조직에 대한 혈관내 접근법이 사용된다. 이러한 접근법은 예를 들어 교아세포종, 다형성 교아세포종 등을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일례로, 카테터 또는 내시경에 배치된 애플리케이션은 대퇴 동맥을 통해 환자의 신체에 경피적으로 도입된 후, 대동맥, 대정맥, 경동맥 또는 척추 동맥을 통해 상부로 조종된다. 다른 액세스 지점도 대뇌에 접근하는 데 적합하다. 대안적으로, 카테터 또는 내시경은 애플리케이션을 내부에 위치시키기 전에 환자의 혈관계에 먼저 위치된다. 경동맥 또는 척추동맥에서 애플리케이션을 조종할 위치를 결정하기 위해, 병든 조직의 위치를 애플리케이션의 위치와 비교한다. 그런 다음 애플리케이션을 뇌의 적절한 혈관을 통해 전진된다. 일부 독특한 상황에서, 필요한 경우, 두개내 혈관을 통해 애플리케이션을 추가로 조종하는 것이 가능할 수 있다. 그러나, 그렇게 하기 전에, 외과의사는 내시경 또는 카테터의 외경을 횡단할 두개내 혈관과 비교하여 그러한 접근이 가능한지 여부를 평가할 것이다. 일부 예에서, 애플리케이션은 내시경 또는 카테터에 대해 전진가능하도록 구성될 수 있고, 이에 따라 전기천공을 위한 장치의 접근에 필요한 최소 직경을 감소시킬 수 있다. 또한, 내시경과 함께 선택적 내비게이션 시스템 및 수술 전 계획에서 얻은 영상 정보를 시각화 도구를 함께 사용하여 애플리케이션을 병든 조직으로 전진시키는 데 도움을 줄 수 있다. 표적 부위의 병든 조직으로의 애플리케이션 전진이 완료되면 전기천공을 실시할 수 있다.

[0311] 일부 실시예에서, 뇌 주변 영역은 접형골경(transsphenoidal) 절차를 통해 코를 통해 접근될 수 있다. 이는 병든 조직이 뇌하수체 위 또는 근처에 있거나 병든 조직이 경막(뇌를 둘러싼 막)에서 자라는 종양일 때 바람직할 수 있다. 따라서, 이 기술은 예를 들어 뇌하수체 선종, 두개 인두종, 라트케 구순낭종, 수막종 및 척색종을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 예에서, 애플리케이션은 내시경 또는 카테터 내에 배치된 다음, 전기천공 수행을 위해 병든 조직에 도달하기 위해 코 및 접형동을 통해 전진된다. 일부 실시예에서, 병든 조직에 도달하기 위해 비중격, 접형동 및 안장 중 하나 이상에 작은 절개를 만들 수 있다. 또한 비강 부위에 작은 구멍을 만드는 것과 관련된 유사한 접근법을 사용하여 구강을 통해 병든 조직에 접근할 수 있다. 상기 실시예의 일부 실시예에서, 현미경은 또한 절차에서 애플리케이션을 보완하는 데 사용될 수 있다.

[0312] 대뇌 내부 및 그 주변 조직에 접근하는 설명된 방법들 각각에서, 애플리케이션의 원위 단부가 표적 부위에 위치되면, 전기천공 및/또는 약물 전달은 본원에 기재된 실시예들 중 어느 하나에 기술된 바와 같은 방식으로 시작될 수 있다. 일부 실시예에서, 전기천공 및 치료제(들)의 전달은 동시에 또는 다른 방식으로 거의 동시에 발생할 수 있다. 일부 실시예에서, 전기천공은 치료제(들)의 전달 전에 시작될 수 있다. 일부 실시예에서, 치료제(들)의 전달 후에 전기천공이 이어진다.

[0313] 일부 예에서, 대뇌에서 병든 조직을 치료하는 방법은 로봇 공학의 도움으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 애플리케이션은 절차를 수행하기 위해 로봇 시스템과 함께 사용될 수 있다. 특히, 애플리케이션은 환자의 몸을 통해 전진될 수 있고/있거나 애플리케이션의 전극은 로봇 시스템의 로봇 장치의 제어를 통해 배치될 수 있다. 이러한

기능을 수행하기 위해, 예를 들어 로봇 장치의 팔을 조작하여 절차 동안 애플리케이터를 회전시키고 위치시킬 수 있다. 유사하게, 로봇 장치의 팔은 애플리케이터 내로의 전기 흐름을 제어하도록 조작될 수 있다. 일부 예에서, 상기 방법의 다른 단계들은 또한 로봇 시스템의 사용에 의해 보조될 수 있다.

[0314] 전술한 방법은 본원에서 설명되는 전기천공 기술 및 시스템이 매우 다양한 수술 적용 분야에 사용될 수 있음을 입증한다. 개략적으로 설명된 특정 실시예는 시스템이 특정 응용에서 어떻게 사용될 수 있는지를 보여주기 위한 것이며, 어떠한 방식으로든 제한하려는 것이 아니다. 명확하게 하기 위해, 애플리케이터를 단독으로, 내시경 또는 카테터와 함께, 병든 조직에 접근하기 위한 시스템을 사용하는 것에 더하여, 전기천공을 수행하기 위해 표적 부위에 접근하기 위해 투관침이 사용될 수 있는 것으로 또한 고려된다. 투관침은, 예를 들어 일차 또는 이차 육종과 같은 골 악성 종양에 대한 직접 접근을 제공하는 데 유리할 수 있다.

[0315] 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 방법은 본원의 다른 곳에서 설명되는 방법 이외에 조직 이미징 절차와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 형광 이미징, 백색광 이미징, 또는 이들의 조합을 포함하는 절차가 사용될 수 있다. 일부 예에서, 형광 이미징은 제제 또는 염료의 사용을 활용할 수 있다. 이러한 제제의 잘 알려진 예는 인도시아닌 그린을 포함한다. 이러한 형광 이미징 제제 및 시각화 능력은 전기천공 애플리케이터를 표적 조직으로 유도하기 위해 사용될 수 있다. 일부의 경우, 종양을 통한 혈류가 종양에 염료 발생을 야기하여, 시각화 중인 종양을 조명할 수 있다. 이러한 과정은 전기천공의 효과를 증가시킬 수 있는데, 이는 수술자가 정상적인 백색광 가시화 하에서는 볼 수 없었던 종양의 영역을 보고 치료할 수 있기 때문이다.

[0316] 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 방법, 시스템 및 장치는 복강경 검사를 포함하는 다른 수술 절차와 함께 사용될 수 있다. 본원에서 설명되는 방법, 시스템 및 장치는 또한 유전자 요법(예, 플라스미드 요법) 또는 다수의 암 및 기타 질환 중 어느 하나에 대한 약물 치료를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다수의 치료와 함께 사용될 수 있다.

[0317] 다시 도 1을 참조하면, 일부 실시예에서, 전극(100)은 전기천공 부위에서 전극들 사이의 신체 조직의 임피던스를 검출하는 데 사용될 수 있다. 특히, 조직의 전기적 반응은 전기화학적 임피던스 분광법을 통해 전극을 통해 전달되는 조사 주파수의 범위에 걸쳐 측정될 수 있다. 그런 다음, 수집된 데이터는 조직의 전기적 특성을 결정하기 위해 등가 회로 모델에 맞춰질 수 있다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 임의의 방법 및 장치의 전기 펄스는 저전압 발전기에 의해 공급될 수 있다.

[0318] 전기천공 공정을 제어하는 제어기(24)는 전극에서 검출된 임피던스에 기초하여 원하는 수준으로 발전기 출력을 미세 조정하는 피드백 루프를 제공하기 위해 발전기(12)와 인터페이스할 수 있다. 이 공정은 본원에서 논의된 임의의 전극 및 전기천공 시스템, 방법 및 장치에 대해 구현될 수 있다.

[0319] 따라서, 흐름도의 블록은 지정된 기능을 수행하기 위한 수단의 조합 및 지정된 기능을 수행하기 위한 동작의 조합을 지원한다. 또한, 흐름도의 하나 이상의 블록, 및 흐름도의 블록들의 조합은 특정 기능을 수행하는 특수 목적 하드웨어 기반 컴퓨터 시스템, 또는 특수 목적 하드웨어 및 컴퓨터 명령어의 조합에 의해 구현될 수 있음을 이해할 것이다.

[0320] 치료 방법

[0321] 본원에서 설명되는 전기천공 디바이스는 치료용 치료 및 치료제의 전달에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 치료용 치료는 하나 이상의 치료제(예, 분자)를 세포, 세포군 또는 조직에 전달하고 세포, 세포군 또는 조직 상에서 전기천공을 수행하기 위해 기술된 장치를 사용하는, 전기천공 요법(EPT)으로도 지칭되는 전기 요법을 포함한다. 일부 실시예에서, 분자 또는 치료제는 약물(즉, 활성 약제학적 성분)이다. 본원에서 논의되거나 당 기술 분야에 일반적으로 공지된 치료제(들) 중 어느 하나를 본원에서 논의된 바와 같이 EPT와 조합하는 것은, 치료제(들)에 자체적으로 반응하지 않은 환자에서도 효과적인 치료를 제공할 수 있다. 일부 실시예에서, 약물은 소분자이다. 일부 실시예에서, 약물은 거대분자이다. 약물은 화학요법제일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 거대분자는 화학요법제, 핵산(예컨대, 폴리뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, DNA, cDNA, RNA, 펩티드 핵산, 안티센스 올리고뉴클레오티드, siRNA, miRNA, 리보자임, 플라스미드, 및 발현 벡터와 같지만 이에 제한되지 않음), 및 폴리펩티드(예컨대, 펩티드, 항체 및 단백질과 같지만 이에 제한되지 않음)일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 치료용 치료는 전술한 전기천공 디바이스 중 임의의 것을 사용하여 세포, 세포군, 또는 조직에 치료 전기 펄스를 전달하는 것을 포함한다. 세포, 세포군, 또는 조직은 종양 세포 또는 종양 조직일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0322] 상기 방법과 함께 사용하기 위해 고려되는 약물 또는 치료제는 항종양 또는 세포독성 효과를 갖는 화학 요법제

를 포함한다. 약물은 외인성 제제 또는 내인성 제제일 수 있다. 일부 실시예에서, 약물은 소분자 외인성 제제이다. 소분자 외인성 제제는 블레오마이신, 네오키르시노스타틴, 수라민, 독소루비신, 카보플라틴, 탁솔, 미토마이신 C 및 시스플라틴을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 다른 화학요법제는 해당 기술분야의 숙련자들에게 알려질 것이다(예를 들어, Merck Index 참조). 일부 실시예에서, 약물은 막-작용제이다. "막 작용" 제제는 주로 세포막을 손상시켜 작용한다. 막-작용제의 비제한적인 예는 N-알킬벨라미드 및 파라-클로로 수은 벤조에이트를 포함한다. 일부 실시예에서, 약물은 사이토카인, 케모카인, 림포카인, 또는 호르몬이다. 일부 실시예에서, 약물은 핵산이다. 일부 실시예에서, 핵산은 하나 이상의 사이토카인, 케모카인, 림포카인, 치료용 폴리펩티드, 보강제, 또는 이들의 조합을 암호화한다.

[0323] 분자 또는 치료제는 전기 펄스의 투여 전, 투여 중, 또는 투여 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 분자는 환자의 세포, 세포군 또는 조직 또는 그 근처에서 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 분자는 전극을 갖는 애플리케이션터 및 이를 통해 연장되는 약물 전달 채널(예를 들어, 도 47 내지 도 66에 도시된 애플리케이션터(110); 전극(100, 200, 400, 500, 600); 및 약물 전달 채널(18))을 사용하여 전기 펄스와 공동 국소화될 수 있다. 치료제의 화학적 조성은 전기 펄스의 투여와 관련하여 제제를 투여하는 가장 적절한 시간을 지시할 것이다. 예를 들어, 특정 이론에 구속되고자 하지 않지만, 낮은 등전점을 갖는 약물(예를 들어, 네오키르시노스타틴, IEP=3.78)은 펄드 내에서 고전하 약물의 정전기 상호작용을 피하기 위해 전기천공 후 투여되는 경우 더 효과적일 것으로 여겨진다. 또한, 로그 P가 매우 음인 (P는 옥탄올과 물 사이의 분배 계수임) 블레오마이신과 같은 약물은 크기가 매우 크고(MW=1400), 친수성이어서, 지질 막과 밀접하게 연관되고, 종양 세포 내로 매우 느리게 확산되고, 통상적으로 전기 펄스 이전에 또는 전기 펄스와 실질적으로 동시에 투여된다. 또한, 특정 치료제는 세포 내로의 보다 효율적인 진입을 허용하기 위해 변형을 필요로 할 수 있다. 예를 들어, 탁솔(taxol)과 같은 제제는 물에서의 용해도를 증가시키도록 변형될 수 있으며, 이는 세포 내로 더욱 효율적으로 진입할 수 있게 한다. 일부 실시예에서, 전기천공은 세포막에 기공을 생성함으로써 세포 내로의 분자의 진입을 용이하게 한다.

[0324] 일부 실시예에서, 분자 또는 치료제는 유전자의 발현을 조절하기 위해 전달된다. 용어 "조절하다(modulate)"는 유전자의 발현의 감소(억제) 또는 증가(자극)를 나타낸다. 세포 증식성 장애가 유전자의 발현과 연관되는 경우, 번역 수준에서 유전자의 발현을 방해하는 핵산 서열이 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 안티센스 핵산, 리보자임, siRNA, miRNA, 삼중체 제제 등이 특정 mRNA의 전사 또는 번역을 차단하기 위해 전기천공을 통해 전달된다. 일부 실시예에서, 핵산은 RNA 또는 폴리펩티드를 발현하도록 전달된다. 핵산은 재조합, 단일 가닥 또는 이중 가닥, DNA 또는 RNA 또는 DNA 및 RNA의 조합, 원형 또는 선형, 및/또는 초나선형 또는 이완된 것일 수 있다. 핵산은 또한 단백질, 지질, 바이러스, 바이러스 벡터, 키메라 바이러스, 또는 바이러스 입자 중 하나 이상과 연관될 수 있다. 핵산은 또한 네이키드(naked) 상태일 수 있다. 바이러스는 아데노바이러스, 헤르페스 바이러스, 우두, DNA 바이러스, RNA 바이러스, 레트로바이러스, 무린 레트로바이러스, 조류 레트로바이러스, 몰로니 무린 백혈병 바이러스(MoMuLV), 하비 무린 육종 바이러스(HaMuSV), 무린 유선 종양 바이러스(MuMTV), Rous 육종 바이러스(RSV), 긴팔 원숭이 백혈병 바이러스(GaLV)가 사용될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 유사하게, 바이러스 벡터, 키메라 바이러스, 및/또는 바이러스 입자는 전술한 바이러스 중 임의의 것으로부터 유래될 수 있다.

[0325] 치료용 폴리펩티드

[0326] 치료용 폴리펩티드(상기 열거된 치료 제제의 한 가지 유형)는 면역조절제, 생물학적 반응 조절제, 공동-자극 분자, 대사 효소 및 단백질, 항체, 관문 억제제, 및 보강제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0327] 용어 "면역조절제(immunomodulatory agent)"는 면역 반응을 변형시키는 데 관여하는 물질을 포함하는 것을 의미한다. 면역 반응 조절제의 예는 사이토카인, 케모카인, 림포카인, 및 항원 결합 폴리펩티드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 림포카인은 종양 괴사 인자, 인터루킨(IL, 예컨대 IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, IL-15와 같지만 이에 제한되지 않음), 림프독소, 대식세포 활성화 인자, 이동 억제 인자, 콜로니 자극 인자, 및 알파-인터페론, 베타-인터페론, 감마-인터페론 및 그 아형일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 면역 반응 조절제는 하나 이상의 사이토카인, 케모카인, 림포카인 또는 사이토카인, 케모카인, 및 림포카인의 서브유닛을 암호화하는 핵산을 포함한다. 일부 실시예에서, 면역조절제는 면역 자극제이다. 면역 자극제의 비제한적인 예는 IL-33, 플라젤린(flagellin), IL-10 수용체, 스팅 수용체(sting receptor), IRF3를 포함한다. 용어 "사이토카인(cytokine)"은 나노 내지 피코몰 농도에서 체액 조절제로서 작용하고, 정상 또는 병리학적 조건 하에서, 개별 세포 및 조직의 기능적 활성을 조절하는 다양한 가용성 단백질 및 펩티드 그룹에 대한 총칭으로 사용된다. 본원에서 사용되는, "면역자극 사이토카인"은 바이러스, 박테리아 또는 종양 항원을 포함하는 외래 항원에 대한 면역 반응을 매개하거나 향상시키는 사이토카인을 포함한다. 면역자극 사이토카인은 TNF α, IL-1, IL-10, IL-12,

IL-12 p35, IL-12 p40, IL-15, IL-15R α , IL-23, IL-27, IFN α , IFN β , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-21 및 TGF β 를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 면역자극 사이토카인은 TNF α , IL-1, IL-10, IL-12, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-15, IL-15R α , IL-23, IL-27, IFN α , IFN β , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-21 및 TGF β 중 하나 이상을 암호화하는 핵산이다.

[0328] 또 다른 치료제인 "공동-자극제(co-stimulator)"는 T 세포와 항원 제시 세포 사이에 결합하고 항원 제시 세포에서 항원의 T 세포 수용체("TCR") 인식으로부터 기인하는 T 세포 내의 자극 신호와 조합하는 (즉, "공동-자극") T 세포 내의 자극 신호를 생성하는 면역 세포 표면 수용체/리간드의 임의의 그룹을 지칭한다. 공동-자극 활성화는 사이토카인의 생산에 의해 T 세포에 대해 측정될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "공동-자극 분자"는 가용성 공동-자극제 또는 공동-자극제의 작용제를 포함한다. 공동-자극 분자는 GITR, CD137, CD134, CD40L, CD27 등의 작용제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 공동-자극제 작용제는, 이에 한정되지 않지만, 작용제 항체, 다량체 가용성 및 막관통 공동-자극제 리간드를 포함하는, 공동-자극제 리간드, 공동-자극제 리간드 펩티드, 공동-자극제 리간드 모방체, 및 공동-자극제의 생물학적 활성을 결합하고 유도하는 다른 분자를 포함한다. 일부 실시예에서, 항원 제시 세포로부터 유래된 가용성 보조-자극 분자는 GITR-L, CD137-L, CD134-L (일명 OX40-L), CD40, CD28일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 보조-자극 분자의 작용제는 가용성 GITR-L과 같은 가용성 분자일 수 있으며, 이는 GITR-L의 적어도 세포의 도메인(ECD)을 포함한다. 항원 제시 세포로부터 유래된 공동-자극 분자의 가용성 형태는 천연(native) 공동-자극 분자가 T 세포 상의 동족 수용체/리간드에 결합하여 T 세포 활성화를 자극하는 능력을 보유한다. 다른 공동-자극 분자는 유사하게 막관통 및 세포내 도메인이 결합될 것이지만, 그들의 결합 파트너에 결합하여 생물학적 효과를 유발할 수 있다. 일부 실시예에서, 전기천공에 의한 중앙내 전달을 위해, 공동-자극제 분자는 중앙 세포에서 발현되는 발현 벡터로 암호화된다. 일부 실시예에서, 공동-자극 분자는 GITR, GITR-L, CD137, CD137-L, CD134, CD134-L, CD40, CD40L, CD27 및 D28 등 또는 이의 기능적 단편 중 하나 이상을 암호화하는 핵산이다. 공동-자극 분자는 공동-자극 분자로서 생물학적 기능을 가지며 적어도 80%의 아미노산 서열 동일성, 적어도 90%의 서열 동일성, 적어도 95%의 서열 동일성, 또는 적어도 98%의 서열 동일성 GITR, GITR-L, CD137, CD137-L, CD134, CD134-L, CD40, CD40L, CD27 또는 D28 또는 이의 기능적 단편을 공유하는 분자를 포함한다. 일부 실시예에서, 공동-자극 작용제는 항체 또는 항체 단편의 형태일 수 있으며, 둘 다 플라즈미드에서 암호화되고 전기천공에 의해 중앙에 전달될 수 있다.

[0329] 대사 효소 및 단백질과 같은 다른 치료 제제는 항혈관형성 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 항혈관형성 화합물은 인자 VIII 및 인자 IX를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 대사 효소 또는 단백질은 하나 이상의 대사 효소 또는 단백질을 암호화하는 핵산을 포함하거나, 이의 기능적 단편을 포함한다.

[0330] 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 B 세포 및 이의 변이체의 산물인, 면역글로불린 뿐만 아니라 T 세포 및 이의 변이체의 산물인, T 세포 수용체(TcR)를 포함하는 또 다른 치료제이다. 면역글로불린은 면역글로불린 카파 및 람다, 알파, 감마, 델타, 엡실론 및 mu 불변 영역 유전자뿐만 아니라 무수한 면역글로불린 가변 영역 유전자에 의해 실질적으로 암호화된 하나 이상의 폴리펩티드를 포함하는 단백질이다. 경쇄는 카파 또는 람다로 분류된다. 중쇄는 감마, mu, 알파, 델타 또는 엡실론으로 분류되며, 이는 차례로 각각 면역글로불린 클래스인, IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE를 정의한다. 중쇄의 하위 클래스도 알려져 있다. 예를 들어, 인간에서의 IgG 중쇄는 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4 서브클래스 중 임의의 것일 수 있다. 항체는 온전한 전장 항체로서 또는 이의 다수의 잘 특성화된 단편으로서 존재한다. 항체 단편은 전체 항체의 변형에 의하거나 데노보(de novo) 합성에 의하거나 재조합 DNA 방법론을 사용하여 수득된 항체 및 단편에 의해 생산될 수 있다. 항체 단편은 F(ab')₂, 및 Fab', scFv, 및 ByTE 단편을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 항체는 하나 이상의 항체 또는 항체 단편을 암호화하는 핵산을 포함한다.

[0331] 또 다른 치료제인, "보강제(adjuvant)"는 항원에 대한 면역 반응을 향상시키는 물질이다. 일부 실시예에서, 보강제는 프로인드 보강제(Freund's adjuvant)(완전 및 불완전), 수산화 알루미늄 또는 인산 알루미늄과 같은 미네랄 염, 다양한 사이토카인, 표면 활성 물질, 예컨대 리소세틴, 플루로닉 폴리올, 폴리 음이온, 펩티드, 오일 유화액, 및 잠재적으로 유용한 인간 보강제, 예컨대 BCG(bacille Calmette-Guerin) 및 코리네박테리움 파르뎀(*Corynebacterium parvum*)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 보강제는 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanin), 파상풍 독소이드, 디프테리아 독소이드, 난백알부민, 콜레라 독소 또는 이의 기능적 단편이거나 이들로 구성된다. 일부 실시예에서, 보강제는 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), Flt3 리간드이거나 이를 포함한다. LAMP1, 칼레티쿨린(calreticulin), 인간 열충격 단백질 96, CSF 수용체 1 또는 이의 기능적 단편. 일부 실시예에서, 보강제는 하나 이상의 보강제 또는 보강제 단편(즉, 유전자 보강제)을 암호화하는 핵산을 포함한다. 일부 실시예에서, 유전

자 보강제는 항원에 융합된다. 항원은 중앙 항원, 공유 중앙 항원 또는 바이러스 항원일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 항원의 비제한적인 예는 NY-ESO-1 또는 이의 단편, MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A10, SSX-2, MART-1, 티로시나아제, Gp100, 서바이빈, hTERT, PRS pan-DR, B7-H6, HPV-7, HPV16 E6/E7, HPV11 E6, HPV6b/11 E7, HCV-NS3, 인플루엔자 HA, 인플루엔자 NA 및 폴리오마바이러스(polyomavirus)를 포함한다. 일부 실시예에서, 유전자 보강제는 사이토카인 또는 공동-자극 분자에 융합된다.

[0332] 또 다른 치료제인, 면역 관문 분자는 T 세포 기능장애 또는 세포자멸사를 유도하는 면역 세포 표면 수용체/리간드의 임의의 그룹을 지칭한다. 이러한 면역 억제 표적은 과도한 면역 반응을 약화시키고 자기 내성을 보장한다. 본원에서 사용되는, "관문 억제제(checkpoint inhibitor)"는 면역 관문 분자의 효과를 차단함으로써 면역 억제를 방지하는 분자를 포함한다. 관문 억제제는 항체 및 항체 단편, 나노바디, 디아바디, 관문 분자의 가용성 결합 파트너, 소분자 치료제, 펩티드 길항제 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 CTLA-4 길항제, PD-1 길항제, PD-L1 길항제, LAG-3 길항제, TIM3 길항제, KIR 길항제, BTLA 길항제, A2aR 길항제, HVEM 길항제일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 니볼루맵(nivolumab)(ONO-4538/BMS-936558, MDX1 106, OPDIVO), 펌브롤리주맵(pembrolizumab)(MK-3475, KEYTRUDA), 피딜리주맵(pidilizumab)(CT-011), 및 MPDL3280A(ROCHE)를 포함하는 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 관문 억제제 폴리펩티드는 종양으로 전달되는 핵산에 의해 암호화될 수 있다.

[0333] 발현 벡터

[0334] 기술된 폴리펩티드 중 임의의 것은 또 다른 치료제를 형성하기 위해 핵산 상에 암호화될 수 있다. 핵산은 발현 벡터 또는 플라스미드일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 용어 "플라스미드" 또는 "벡터"는 박테리아 전달 벡터, 바이러스 벡터 전달 벡터, 에피솜 플라스미드, 통합 플라스미드, 또는 파지 벡터를 포함하는 임의의 공지된 전달 벡터를 포함한다. 용어 "벡터"는 세포에서 하나 이상의 폴리펩티드를 발현할 수 있는 작제물을 지칭한다.

[0335] 암호화된 폴리펩티드는 발현 벡터에서 제2 폴리펩티드를 암호화하는 서열에 연결될 수 있다. 일부 실시예에서, 발현 벡터는 융합 단백질질을 암호화한다. 용어 "융합 단백질질"은 펩티드 결합 또는 다른 화학적 결합에 의해 함께 연결된 2개 이상의 폴리펩티드를 포함하는 단백질질을 지칭한다. 일부 실시예에서, 융합 단백질질은 2개의 폴리펩티드를 함유하는 단일 사슬 폴리펩티드로서 재조합적으로 발현된다. 2개 이상의 폴리펩티드는 직접 또는 하나 이상의 아미노산을 포함하는 링커를 통해 연결될 수 있다.

[0336] 일부 실시예에서, 핵산(즉, 발현 벡터)은 단일 프로모터로부터 발현된 2개의 폴리펩티드를 암호화하고, 두 폴리펩티드가 단일 폴리시스트론 메시지로부터 발현될 수 있게 하는 개재(intervening) 엑손 스킵핑 모티프(skipping motif)를 갖는다. 일부 실시예에서, 발현 벡터는 다음을 포함한다:

[0337] P-A-T-C, P-C-T-A, 또는 P-A-T-B

[0338] 여기서 P는 프로모터이고, A, B, 및 C는 치료용 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열이고, T는 번역 변형 요소이다. 번역 변형 요소는 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 및 P2A, T2A, E2A 또는 F2A와 같지만 이에 한정되지 않는, 리보솜 스킵핑 조절제일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, A 및 B는 면역조절 분자를 암호화하는 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, A 및 B는 IL-12 p35 및 IL-12 p40과 같지만, 이에 한정되지 않는, 사이토카인 또는 사이토카인 서브유닛을 암호화한다.

[0339] 일부 실시예에서, 핵산(즉, 발현 벡터)은 단일 프로모터로부터 발현된 3개의 폴리펩티드를 암호화하고, 개재 리보솜 스킵핑 모티프가 3개의 모든 단백질이 단일 폴리시스트론 메시지로부터 발현될 수 있도록 한다. 일부 실시예에서, 발현 벡터는 다음을 포함한다:

[0340] P-A-T-B-T-C 또는 P-C-T-A-T-B

[0341] 여기서 P는 프로모터이고, A, B, 및 C는 치료용 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열이고, T는 번역 변형 요소이다. 번역 변형 요소는 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 및 P2A, T2A, E2A 또는 F2A와 같지만 이에 한정되지 않는 리보솜 스킵핑 조절제를 포함한다. 일부 실시예에서, A 및 B는 면역조절 분자 및/또는 공동-자극 분자, 또는 이의 서브유닛을 암호화하는 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, A 및 B는 이중이량체 사이토카인의 사슬을 암호화한다. 일부 실시예에서, C는 공동자극 분자, 유전자 보강제, 항원, 유전자 보강제-항원 융합 폴리펩티드, 케모카인, 또는 항원 결합 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열을 포함한다. 케모카인은 CXCL9를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 항원 결합 폴리펩티드는 scFv일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. scFv는 항-CD3 scFv 및 항-CTLA-4 scFv일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0342] 프로모터는 인간 CMV 프로모터, 시미안(simian) CMV 프로모터, SV-40 프로모터, mPGK 프로모터, 및 β -액틴 프로모터일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0343] 일부 실시예에서, A는 IL-12 p35, IL-23p19, EB13 또는 IL-15를 암호화하고, B는 IL-12 p40, IL-27p28 또는 IL-15R α 를 암호화한다.
- [0344] 일부 실시예에서, 유전자 보강제는 Flt3 리간드; LAMP-1; 칼레티쿨린; 인간 열충격 단백질 96; GM-CSF; 및 CSF 수용체 1을 포함한다.
- [0345] 일부 실시예에서, 항원은 다음을 포함한다: NYESO-1, OVA, RNEU, MAGE-A1, MAGE-A2, Mage-A10, SSX-2, Melan-A, MART-1, Tyr, Gp100, LAGE-1, 서바이빈, PRS pan-DR, CEA 펩티드 CAP-1, OVA, HCV-NS3 및 HPV 백신 펩티드.
- [0346] IL-12 p35 및 IL-12 p40 폴리펩티드는 마우스 또는 인간 IL-12 p35 및 IL-12 p40일 수 있다.
- [0347] 일부 실시예에서, P는 CMV 프로모터이고, A는 IL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 IRES이고, B는 IL-12 p40 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0348] 일부 실시예에서, P는 CMV 프로모터이고, A는 IL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 P2A 요소이고, B는 IL-12 p40 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0349] 일부 실시예에서, P는 CMV 프로모터이고, A는 인간 IL-12 p35(h IL-12 p35) 폴리펩티드를 암호화하고, T는 IRES이고, B는 인간 IL-12 p40(hIL-12 p40) 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0350] 일부 실시예에서, P는 CMV 프로모터이고, A는 인간 IL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 P2A 요소이고, B는 인간 IL-12 p40 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0351] 일부 실시예에서, A는 IL-12 p35를 암호화하고, B는 IL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 공동-자극 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0352] 일부 실시예에서, A는 IL-12 p35를 암호화하고, B는 IL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 NY-ES01-Flt3L 또는 Flt3L-NY-ES01 융합 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0353] 일부 실시예에서, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 P2A 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 FLT3L-NYES01 융합 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0354] 일부 실시예에서, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 IRES 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 FLT3L-NYES01 융합 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0355] 일부 실시예에서, P는 CMV 프로모터이고, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 P2A 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 FLT3L-NYES01 융합 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0356] 일부 실시예에서, P는 CMV 프로모터이고, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 IRES 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 FLT3L-NYES01 융합 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0357] 일부 실시예에서, A는 IL-12 p35를 암호화하고, B는 IL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 항CD3 scFv를 포함하는 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시예에서, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 P2A 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 항-CD3 scFv를 포함하는 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시예에서, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 IRES 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 항-CD3 scFv를 포함하는 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시예에서, P는 CMV 프로모터이고, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 P2A 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 항-CD3 scFv를 포함하는 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 실시예에서, P는 CMV 프로모터이고, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 IRES 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 항CD3 scFv를 포함하는 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0358] 일부 실시예에서, A는 IL-12 p35를 암호화하고, B는 IL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 CXCL9를 암호화한다. 일부 실시예에서, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 P2A 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 CXCL9를 암호화한다. 일부 실시예에서, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 IRES 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 CXCL9를 암호화한다. 일부 실시예에서, P는 CMV 프로모터이고, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 P2A 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 CXCL9를 암호화한다. 일부 실시예에서, P는 CMV 프로모터이고, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고

고, T는 IRES 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 CXCL9를 암호화한다.

[0359] 일부 실시예에서, A는 IL-12 p35를 암호화하고, B는 IL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 CTLA-4 scFv를 암호화한다. 일부 실시예에서, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 P2A 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 CTLA-4 scFv를 암호화한다. 일부 실시예에서, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 IRES 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 CTLA-4 scFv를 암호화한다. 일부 실시예에서, P는 CMV 프로모터이고, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 P2A 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 CTLA-4 scFv를 암호화한다. 일부 실시예에서, P는 CMV 프로모터이고, A는 hIL-12 p35 폴리펩티드를 암호화하고, T는 IRES 요소이고, B는 hIL-12 p40 폴리펩티드를 암호화하고, C는 CTLA-4 scFv를 암호화한다.

[0360] 하나 이상의 치료용 폴리펩티드를 암호화하는 플라스미드 또는 발현 벡터를 전기천공과 조합하여 투여하는 것이 병변(예, 원발성 또는 이차성 종양)에 치료 효과를 갖는 악성 종양의 치료 방법이 기술된다. 또한, 하나 이상의 치료용 폴리펩티드를 암호화하는 플라스미드 또는 발현 벡터를 전기천공과 조합하여 투여하는 것은 원발성 종양 뿐만 아니라 원격지 종양 및 전이에 대한 치료 효과를 갖는 악성 종양의 치료 방법이 기술된다. 일부 실시예에서, 플라스미드 또는 발현 벡터는 면역조절제, 생물학적 반응 조절제, 공동-자극 분자, 대사 효소 및 단백질, 항체, 관문 억제제 및/또는 보강제 중 하나 이상을 암호화한다.

[0361] 일부 실시예에서, 플라스미드 또는 발현 벡터는 IL-12, IL-15, 및 IL-12와 IL-15의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 면역자극 사이토카인을 암호화한다.

[0362] 일부 실시예에서, 플라스미드 또는 발현 벡터는 공동-자극 분자를 암호화한다. 공동-자극 분자는 GITR, CD137, CD134, CD40L, 및 CD27 작용제일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 공동-자극 작용제는 항체 또는 항체 단편의 형태일 수 있으며, 둘 다 플라스미드 또는 발현 벡터에서 암호화되고 전기천공에 의해 종양으로 전달될 수 있다.

[0363] 일부 실시예에서, 플라스미드 또는 발현 벡터는 CXCL9, 항-CD3 scFv, 또는 항-CTLA-4 scFv를 암호화한다.

[0364] 기술된 전기천공 시스템 및 애플리케이션을 사용하여 전기천공에 의해, 기술된 발현 벡터 중 하나 이상의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법이 설명된다. 하나 이상의 발현 벡터는 종양, 종양 미세환경, 종양 변연 조직, 종양주위 영역, 림프절, 피내 영역, 및/또는 근육 내로 주입되고, 전기천공 요법은 상기 종양, 종양 미세환경, 종양 변연 조직, 종양주위 영역, 림프절, 피내 영역, 및/또는 근육에 적용된다. 전기천공 요법은 설명된 전기천공 시스템 및/또는 애플리케이션에 의해 적용될 수 있다. 기술된 전기천공 시스템 및 애플리케이션을 사용하여 전달되는 경우, 기술된 발현 벡터는 암호화된 단백질의 국소 발현을 초래하여, T 세포 동원 및 항종양 활성을 유도한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 또한 압스코팔 효과(abcopal effect), 즉 하나 이상의 미치료 종양의 관해를 초래한다. 일부 실시예에서, 관해는 고형 종양의 감축(debulking)을 포함한다.

[0365] 일부 실시예에서, 방법은 전기천공을 사용하여 치료용 폴리펩티드를 암호화하는 플라스미드 또는 발현 벡터의 종양내 전달에 의해 달성된다.

[0366] 병용 요법

[0367] 일부 실시예에서, 치료 방법은 병용 요법을 포함한다. 병용 요법은 치료 분자 또는 치료의 조합을 포함한다. 치료용 치료는 전기 펄스(즉, 전기천공), 방사선, 항체 요법, 및 화학요법을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 병용 요법의 투여는 전기천공 단독에 의해 달성된다. 일부 실시예에서, 병용 요법의 투여는 전기천공 및 전신 전달의 조합에 의해 달성된다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 면역조절 펩티드를 발현하는 플라스미드는 종양내 전기천공에 의해 투여되고, 관문 억제제는 전신적으로 투여된다. 일부 실시예에서, 면역조절 펩티드는 IL-12, CD3 반-BiTE, CXCL9, 또는 CTLA-4 scFv이다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 면역조절 펩티드는 IL-12 및 CD3 반-BiTE, CXCL9, 또는 CTLA-4 scFv를 포함했다. 일부 실시예에서, 병용 요법의 투여는 전기천공 및 방사선의 조합에 의해 달성된다. 치료용 전기천공은 하나 이상의 추가적 치료용 치료와 조합되거나 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제는 전신 전달, 종양내 전달, 및/또는 방사선에 의해 전달될 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제는 전기천공 요법 이전에, 이와 동시에, 또는 이후에 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 치료제(즉, 치료 제제)는 전극 및 이를 통해 연장되는 약물 전달 채널(예를 들어, 도 47 내지 도 66에 도시된 애플리케이션(110); 전극(100, 200, 400, 500, 600); 및 약물 전달 채널(18)) 모두를 갖는 애플리케이션을 사용하여 전기 펄스 또는 다른 치료와 함께 국소적으로 투여될 수 있다. 이러한 실시예에서, 발전기는 표적 조직을

전기 천공하기 위해 전극에 전기 펄스를 전달하여 약물 전달 채널을 통해 투여된 치료제가 표적 조직을 투과하고 치료할 수 있게 할 수 있다.

[0368] 일부 실시예에서, 공동-자극 작용제를 암호화하는 발현 벡터의 종양내 전기천공은 다른 치료 엔티티와 함께 투여될 수 있으며, 이들 모두는 치료제일 수 있다. 일부 실시예에서, 공동-자극 분자는 다음 중 하나 이상과 조합된다: CTLA4, 사이토카인(즉, IL-12 또는 IL-2), 종양 백신, 소분자 약물, 소분자 억제제, 표적 방사선, 항-PD1 길항제, 항-PDL1 길항제 Ab. 소분자 약물은 블레오마이신, 젬자르, 사이토잔, 5-플루오로-우라실, 아드리아마이신 및 기타 화학요법 약물제일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 소분자 억제제는 다음과 같을 수 있지만, 이에 제한되지 않는다: 수니티닙(Sunitinib), 이미타닙(Imatinib), 베무라페닙(Vemurafenib), 베바시주맙(Bevacizumab), 세특시맙(Cetuximab), 라파마이신(rapamycin), 보르테조밂(Bortezomib), PI3K-AKT 억제제, IAP 억제제. 일부 실시예에서, 공동-자극 분자는 다음 중 하나 이상과 조합될 수 있다: TLR 작용제(예, 플라젤린, CpG); IL-10 길항제(예, 항-IL-10 또는 항-IL-10R 항체); TGFβ 길항제(예, 항-TGFβ 항체); PGE2 억제제; Cbl-b(E3 리가아제) 억제제; CD3 작용제; 텔로머라제 길항제 등. 특히, IL-12, IL-15/IL-15Ra, 및/또는 GTR-L의 다양한 조합이 고려된다. IL-12와 IL-15는 상승적 항종양 효과를 갖는 것으로 나타났다. 일부 실시예에서, 2개 이상의 치료용 폴리펩티드가 종양내 전기천공 요법에 의해 전달된다. 치료용 폴리펩티드는 단일 발현 벡터 또는 플라스미드 또는 다중 발현 벡터 또는 플라스미드로부터 발현될 수 있다.

[0369] 일부 실시예에서, 병용 요법은 관문 억제제 및 면역자극 사이토카인을 포함하는 치료제의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 발현 벡터 상에서 암호화되고 전기천공 요법에 의해 종양에 전달된다. 일부 실시예에서, 면역자극 사이토카인은 발현 벡터 상에서 암호화되고 전기천공 요법에 의해 종양에 전달된다. 일부 실시예에서, 관문 억제제 및 면역자극 사이토카인은 발현 벡터 상에서 암호화되며, 발현은 단일 프로모터에 의해 유도되고 전기천공 요법에 의해 암성 종양으로 전달된다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 전신 투여된 폴리펩티드이고, 면역자극 사이토카인은 면역자극 사이토카인을 암호화하는 발현 벡터의 종양내 전기천공에 의해 투여된다. 일부 실시예에서, 면역자극 사이토카인을 암호화하는 발현 벡터는 CD3 반-BiTE, CXCL9 또는 CTLA-4 scFv를 추가로 암호화한다.

[0370] 관문 억제제 요법은 면역자극 사이토카인의 전기천공에 의해 종양내 전달 전, 도중 또는 후에 발생할 수 있다. 관문 억제제는 항체 또는 항체 단편의 형태일 수 있으며, 둘 다 플라스미드에서 암호화되어 전기천공에 의해 종양에 전달되거나, 단백질/펩티드로서 전신적으로 전달될 수 있다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 발현 벡터 상에서 암호화되고 전기천공 요법에 의해 종양에 전달된다. 일부 실시예에서, 관문 억제제는 면역자극 사이토카인의 전기천공 후에 투여되며, 이에 의해 특정 치료제의 투여는 전기천공 단계에 대해 상이한 시간에 시차를 두고 투여된다.

[0371] 치료

[0372] 용어 "치료"는 암세포 증식의 억제 또는 감소, 암세포의 파괴, 암세포 증식의 예방 또는 악성 세포의 개시의 예방 또는 형질전환된 전암성 세포의 악성 질환으로의 진행 정지 또는 역전, 또는 질환의 완화를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0373] 일부 실시예에서, 대상체에서 종양의 크기를 감소시키거나 암세포의 성장을 억제하거나, 암을 앓고 있는 대상체에서 전이성 암의 발생을 감소시키거나 억제하는 방법이 제공된다.

[0374] 일부 실시예에서, 상기 방법 중 하나 이상은 암성 종양을 갖는 대상체를 치료하는 단계로서, 상기 암성 종양에 치료 분자 또는 치료제의 유효 투여량을 주사하는 단계; 및 전기천공 요법을 상기 종양에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법 중 하나 이상은 암성 종양을 갖는 대상체를 치료하는 단계로서, 상기 암성 종양에 치료용 폴리펩티드를 암호화하는 발현 플라스미드의 유효 투여량을 주사하는 단계; 및 전기천공 요법을 상기 종양에 투여하는 단계를 포함한다.

[0375] 일부 실시예에서, 기술된 장치는 내부 세포를 손상시키거나 사멸시키기 위해 대상체의 세포, 세포군, 또는 조직에 전기 펄스의 치료적 적용에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 세포는 암세포이다. 일부 실시예에서, 암세포는 악성이다.

[0376] 일부 실시예에서, 기술된 장치는 대상체의 세포, 세포군, 또는 조직에 전기 펄스를 치료 적용하기 위해 사용될 수 있으며, 이에 의해 세포, 세포군, 또는 조직 내로 치료 분자의 진입을 용이하게 한다. 일부 실시예에서, 기술된 장치는 세포, 세포군 또는 조직에 치료 분자를 투여할 수 있다. 일부 실시예에서, 기술된 장치는 전기 펄스의 치료적 적용 및 치료 분자의 투여 모두에 사용될 수 있어서, 전기 펄스 및 치료 분자는 애플리케이션을 재

위치시키거나 치료 장치를 변경할 필요 없이 동일한 세포, 세포군 또는 조직에서 공동 국소화된다. 일부 실시예에서, 세포는 암세포이다. 일부 실시예에서, 암세포는 악성이다.

[0377] 일부 실시예에서, 치료 분자 또는 발현 벡터는 전기천공 치료와 함께 실질적으로 동시에 투여된다. 용어 "실질적으로 동시에"는 분자 및 전기천공 치료가 시간과 관련하여, 즉 세포에 대한 전기 펄스의 효과가 감소하기 전에 합리적으로 가깝게 투여되는 것을 의미한다. 분자 또는 치료제의 투여는, 예를 들어 종양의 성질, 환자의 상태, 분자의 크기 및 화학적 특성, 및 분자의 반감기와 같은 인자에 의존한다.

[0378] 치료제의 일부 실시예에서, 분자는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 조합된다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제(부형제)는 API(분자)에 의도적으로 포함된 활성 제약 성분(API, 치료제) 이외의 물질이다. 부형제는 의도된 투여량에서 치료 효과를 발휘하지 않거나, 또는 이를 발휘하도록 의도되지 않는다. 부형제는 a) 제조 중 API 처리를 보조하고, b) API의 안정성, 생체이용률 또는 환자 수용가능성을 보호, 지지 또는 향상시키고, c) 제품 식별을 보조하고, 그리고/또는 d) 보관 또는 사용 중 API의 전달의 전반적인 안전성, 유효성의 다른 속성을 향상시키기 위해 작용할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 불활성 물질일 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 부형제에는 다음이 포함되지만 이에 한정되지 않는다: 흡수 향상제, 유착 방지제, 소포제, 산화 방지제, 바인더, 완충제, 담체, 코팅제, 색상, 전달 강화제, 전달 중합체, 텍스트란, 텍스트로스, 희석제, 봉해제, 유화제, 증량제, 충전제, 향료, 활택제, 흡습제, 윤활제, 오일, 중합체, 방부제, 식염수, 염, 용제, 당, 현탁제, 서방형 매트릭스, 감미료, 증점제, 긴장제, 비히클, 발수제, 및 습윤제.

[0379] 기술된 전기천공 디바이스 및 방법은 세포, 세포군 또는 조직을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 기술된 전기천공 디바이스 및 방법은 하나 이상의 병변을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 기술된 전기천공 디바이스 및 방법은 종양 세포를 치료하는 데 사용될 수 있다. 종양 세포는 암세포일 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 용어 "암"은 일반적으로 부적절한 세포 증식, 비정상적 또는 과도한 세포 증식을 특징으로 하는 무수한 질환을 포함한다. 암은 고형암, 육종, 암종, 림프종일 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 암은 또한 췌장, 피부, 뇌, 간, 담낭, 위, 림프절, 유방, 폐, 두경부, 후두, 인두, 입술, 인후, 심장, 신장, 근육, 결장, 전립선, 흉선, 고환, 자궁, 난소, 피부 및 피하 암일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 피부암은 흑색종과 기저세포 암종일 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 흑색종은 피부 및 피하 흑색종일 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 유방암은 ER 양성 유방암, ER 음성 유방암, 삼중 음성 유방암일 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 종양 세포는 교모세포종을 포함할 수 있다. 암은 피부 병변 또는 피하 병변일 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 기술된 디바이스 및 방법은 세포 증식성 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 용어 "세포 증식성 장애"는 종종 형태학적 및 유전자형적으로 주변 조직과 상이한 것으로 보이는 악성 및 비악성 세포 집단을 나타낸다. 일부 실시예에서, 기술된 디바이스 및 방법은 인간을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 기술된 디바이스 및 방법은 비인간 동물 또는 포유류를 치료하는 데 사용될 수 있다. 비인간 포유동물은 마우스, 랫트, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양 및 말일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 분자 또는 치료제의 투여 및 전기천공은, 예를 들어 종양의 성질, 환자의 상태, 분자의 크기 및 화학적 특성, 분자의 반감기와 같은 인자에 따라 임의의 간격으로 발생할 수 있다.

[0380] 기술된 전기천공 디바이스 및 방법은 암 또는 다른 비암성 (양성) 성장을 앓고 있는 환자에게 사용하기 위해 고려된다. 이러한 성장은 병변, 폴립, 신생물(예, 유두상 요로상피 신생물(papillary urothelial neoplasm)), 유두종, 악성 종양, 종양(예, 클랏스킨(Klatskin) 종양, 간문부 종양(hilar tumor), 비침습적 유두상 요로상피 종양, 생식 세포 종양, 유잉 종양(Ewing's tumor), 아스킨 종양(Askin's tumor), 원시 신경외배엽 종양, 라이디히 세포 종양(Leydig cell tumor), 윌름스 종양(Wilms' tumor), 세르톨리 세포 종양(Sertoli cell tumor)), 육종, 암종(예, 편평 세포 암종, 총배설강 암종(cloacogenic carcinoma), 선암종, 선편평세포 암종, 담관암종(cholangiocarcinoma), 간세포 암종, 침습성 유두상 요로상피 암종, 편평 요로상피 암종), 몽우리, 또는 기타 다른 유형의 암성 또는 비암성 성장 중 임의의 것으로 나타날 수 있다. 본 실시예의 디바이스 및 방법으로 치료되는 종양은 비침습적, 침습적, 표재성, 유두상, 편평한, 전이성, 국소화, 단일 중심성, 다중 중심성, 저 등급 및 고 등급 중 임의의 것일 수 있다.

[0381] 기술된 전기천공 디바이스 및 방법은 다수의 유형의 악성 종양 (즉, 암) 및 양성 종양에 사용하기 위해 고려된다. 예를 들어, 본원에서 설명되는 디바이스 및 방법은 부신 피질암, 항문암, 담관암(예, 친교주위암, 원위 담관암, 간내 담관암) 방광암, 양성 및 암성 골암(예, 골종, 유골 골종, 골모세포종, 골연화증, 혈관종, 연골 점액성 섬유종, 골육종, 연골 육종, 섬유 육종, 악성 섬유성 조직구종, 뼈의 거대 세포 종양, 척색종, 림프종, 다발성 골수종), 뇌 및 중추신경계 암(예, 수막종, 호산세포종, 희소돌기 아교세포종, 뇌실막세포종, 신경아교종, 속질모세포종, 신경아교종, 슈반세포종(Schwannoma), 생식세포종, 두개인두종), 유방암(예, 관상피내 암종, 침

윤성 유관 암종, 침윤성 소엽 암종, 소엽상피내 암종, 여성형유방증), 캐슬만병(Castleman disease)(예, 거대 림프절 과형성, 혈관여포성 림프절 과형성), 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암(예, 자궁내막 선암종, 선암세포종, 유두 장액성 선암종, 투명세포) 식도암, 담낭암(점액성 선암종, 소세포 암종), 위장관 유암종(예, 융모암종, 육창성 융모선종), 호지킨병, 비호지킨 림프종, 카포시 육종, 신장암(예, 신세포암), 후두암 및 하인두암, 간암(예, 혈관종, 간 선종, 국소 결절 과형성, 간세포암종), 폐암(예, 소세포 폐암, 비소세포 폐암), 중피종, 형질세포종, 비강 및 부비동 암(예, 감각신경 모세포종, 중간선 육아종), 비인두암, 신경모세포종, 구강암 및 구인두암, 난소암, 췌장암, 음경암, 너하수체암, 전립선암, 망막 모세포종, 횡문근 육종(예, 배아 횡문근 육종, 폐포 횡문근 육종, 다형성 횡문근 육종), 침샘암, 피부암, 흑색종 및 비흑색종 피부암 모두), 위암, 고환암(예, 고환종, 비고환종 생식세포암), 흉선암, 갑상선암(예, 여포상 암종, 역형성 암종, 저분화 암종, 갑상선 수질 암종, 갑상선 림프종), 질암, 외음부암 및 자궁암(예, 자궁 평활근 육종)에 사용하기 위해 고려된다. 본원에서 설명되는 바와 같이, 병변은 그것이 존재하는 기관 또는 영역과 관련하여 설명될 수 있다. 예를 들어, 병변은 폐 및/또는 폐 조직의 임의의 부분에 부착되거나, 그 위에 배치되거나, 그 내에 배치되거나, 그렇지 않으면 본 개시에 비추어 당업자에 의해 폐와 연관되는 경우 "폐에서"로 간주될 수 있다.

[0382] 일부 실시예에서, 전기 에너지의 전기 펄스가 표적 부위 근처 또는 주변 조직(예를 들어, 종양 변연 조직)에 인가된다. 전기 펄스는 종양 절제 전 또는 후에 종양 부위 근처 또는 주변 조직에 적용할 수 있다. 전기 펄스 및 선택적으로 치료 분자는 종양 부위 근처 또는 주변 조직에 적용되어 암성 세포를 죽이거나 손상시키거나 하나 이상의 치료 분자를 전달할 수 있다. 치료 분자는 대상체 또는 조직에 정맥내로 투여되거나 종양 상에 그리고 종양 주위에 직접 주사함으로써 투여될 수 있다. 전기 펄스 및 선택적으로 치료 분자는 대상체로부터 절제된 종양에 대한 국소화에서 또는 그에 인접하여 포유류 조직에서 종양 세포, 종양 분자 및/또는 현미경적 전이의 재발을 감소시키기 위해 종양 변연 조직에 전달될 수 있다. 치료 분자는 전기천공 전기 펄스의 투여 이전에 또는 동시에 변연 조직에 투여될 수 있다. 전기 펄스 및 선택적으로 치료 분자는 종양의 외과적 절제(resection) 또는 절개(ablation) 전 또는 후에 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 종양의 외과적 절제 또는 절개는 24시간의 전기천공성 전기 펄스 투여로 수행된다. 종양 변연 조직은 종양 주위에 0.5-2.0 cm 내의 조직을 포함한다. 일부 실시예에서, 종양 변연 조직은 개방 수술 상처 변연부를 포함한다.

[0383] 일부 실시예에서, 암성 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 a) 치료 분자(예: 치료제)의 유효 투여량으로 암성 종양에 주사하는 단계, 및 b) 기술된 전기천공 디바이스를 사용하여 종양에 전기 펄스를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 치료 분자는 핵산을 포함한다. 일부 실시예에서, 치료 분자는 하나 이상의 공동-자극 분자, 대사 효소, 항체, 관문 억제제, 또는 보강제를 암호화한다.

[0384] 일부 실시예에서, 암성 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 a) 적어도 하나의 면역자극 사이토카인(들) 및 적어도 하나의 공동-자극 분자를 코딩하는 적어도 하나의 발현 벡터의 유효 투여량으로 암성 종양에 주사하는 단계; b) 기술된 전기천공 디바이스를 종양에 사용하는 단계를 포함한다.

[0385] 일부 실시예에서, 상기 방법은 하나 이상의 관문 억제제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 암성 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 a) 적어도 하나의 면역자극 사이토카인(들)을 코딩하는 적어도 하나의 플라스미드의 유효 투여량으로 암성 종양에 주사하는 단계; b) 기술된 전기천공 디바이스를 사용하여 종양에 전기천공 요법을 투여하는 단계; 및 c) 대상체에게 하나 이상의 관문 억제제의 유효 투여량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0386] 일부 실시예에서, 전기천공 요법은 본원에서 상세히 설명된 요법 중 임의의 요법일 수 있다. 일부 실시예에서, 전기천공 요법은 EIS의 성능 없이 저전압 요법을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 시스템의 제어기는, 작동 조건 및 사용된 치료제에 기초하여 발전기의 파라미터를 결정하고 최적화하기 위해, 발전기가 저전압 요법의 펄스들 사이에 EIS를 수행하게 할 수 있다. 예를 들어, 발전기의 파라미터(예를 들어, 전압, 펄스 지속 시간 등)는 제어기에 의해 제어되어 치료제의 최적 투과를 유발할 수 있다.

[0387] 일부 실시예에서, 전기천공 요법은 각각 대략 0.1 ms의 지속 시간을 갖는 하나 이상의 전압 펄스의 투여를 포함한다. 종양에 전달될 수 있는 전압 펄스는 저전압 발전기의 경우 약 400V/cm이고 고전압 발전기의 경우 약 1500V/cm일 수 있다. 다른 실시예에서, 관문 억제제는 전신 투여된다. 일부 실시예에서, 고전압 또는 저전압이 본원에 개시된 치료 요법 및 장치와 함께 사용될 수 있다.

[0388] 예 A

[0389] 도 69 내지 도 74를 참조하면, 본원에서 설명되는 치료용 치료가 소화관을 통해 접근되는 췌장 상의 병변에 투

여되는 예가 도시되어 있다. 도 69 내지 도 70을 참조하면, 내시경(52)에 배치된 삽입 관(15)을 갖는 애플리케이션(110)이 도시되어 있다. 내시경(52) 및 삽입 관(15)은 체장(904)에 인접한 위벽에 접근하기 위해 식도(902)를 통해 위(900) 내로 삽입된다.

[0390] 도 71을 참조하면, 위(900) 내측의 작업 채널(54)로부터 돌출된 애플리케이션(15)이 있는, 내시경(52)의 원위 단부(56)의 확대도가 도시되어 있다. 도 71에 도시된 바와 같이, 전극 및 약물 전달 채널은 애플리케이션(15) 내의 후퇴된 위치에 있다. 도시된 삽입 관(15)은 위벽을 관통하기 위해 그의 원위 단부(118)에 관통 팁(130)을 포함한다. 이미징용 렌즈, 하나 이상의 조명 광, 및/또는 하나 이상의 추가 작업 채널과 같은 추가 특징부가 내시경의 나머지 부분에 포함될 수 있다. 예를 들어, 도 71에 도시된 내시경(52)은 본원에서 논의된 절차를 용이하게 하기 위한 큰 이미징 렌즈(상단 중앙) 및 2개의 조명 광(중앙 좌측 및 중앙 우측)을 포함한다.

[0391] 도 72 및 도 73로 돌아가서, 애플리케이션(15)이 원위 단부(118)의 천공 팁(130)을 가지고 위(900)의 벽에 천공부(906)를 생성하는, 내시경(52)의 원위 단부(56)의 확대도가 도시되어 있다. 전극 및 약물 전달 채널은 도 72 내지 도 73에서 후퇴된 상태로 유지된다.

[0392] 도 74에서, 도 69 내지 도 73의 애플리케이션(15)은 전극(500) 및 약물 전달 채널(18)이 전개된 위치로 이동된 상태에서 위(900)의 천공부를 통해 연장되는 것으로 도시되어 있다. 도시된 전극(500) 및 약물 전달 채널(18)은 중앙 또는 다른 악성 종양과 같은 내장 병변일 수 있는 표적 부위(908)에서 체장(904)을 관통하고 있다. 도 74에 도시된 구성으로부터, 치료 제제, 전기천공 요법 및 다양한 병용 요법을 포함하는 본원에 개시된 임의의 요법이 표적 부위(908)에 투여될 수 있다.

[0393] 예 B

[0394] 도 75 내지 도 78을 참조하면, 본원에서 설명되는 치료용 치료가 기관을 통해 접근되는 폐의 병변에 투여되는 또 다른 예가 도시되어 있다. 도 75 내지 도 76을 참조하면, 기관지경(52)에 배치된 삽입 관(15)을 갖는 애플리케이션(110)이 도시되어 있다. 기관지경(52) 및 삽입 관(15)은 기관(912)을 통해 폐(910) 내로 삽입되어 원발성 기관지(916) 내의 내장 병변(914)에 접근한다.

[0395] 도 77을 참조하면, 기관지(916) 내측의 작업 채널(54)로부터 돌출된 애플리케이션(15)이 있는 내시경(52)의 원위 단부(56)의 확대도가 도시되어 있다. 도 77에 도시된 바와 같이, 전극 및 약물 전달 채널은 애플리케이션(15) 내의 후퇴된 위치에 있다. 도시된 삽입 관(15)은 병변(914)이 기관지 내에 있기 때문에 관통 팁이 없는 평평하고 뭉툭한 단부를 포함한다.

[0396] 도 78로 돌아가서, 병변(914)을 관통하는 전개된 위치에서 전극(500) 및 약물 전달 채널(18)을 갖는 애플리케이션(15)이 도시되어 있다. 도시된 전극(500) 및 약물 전달 채널(18)은 중앙 또는 다른 악성 종양과 같은 내장 병변일 수 있는 표적 병변(914)에서 병변(914)을 관통하고 있다. 도 78에 도시된 구성으로부터, 치료 제제, 전기천공 요법, 및 다양한 병용 요법을 포함하는 본원에 개시된 임의의 요법이 표적 병변(914)에 투여될 수 있다.

[0397] 예 C

[0398] 또한, 특정 예시적인 전기천공 시스템의 효능에 관하여 여러 가지 시험을 수행하였다. 도 79를 참조하면, 시간 대비 종양 부피의 4개의 플롯으로 나타낸, 5개의 시험의 결과가 다양한 치료제 및 전기천공 시스템을 사용하여 도시되어 있다. 플롯 범례를 참조하면, 시험은 (1) 미치료된 대조군(Utx); (2) 저전압 전기천공을 갖는 공 벡터(EV 50 ug GENESIS); (3) 고전압 전기천공을 갖는 IL12 IRES 플라스미드를 투여한 것(IL12 IRES 50ug GenPulser); (4) 저전압 전기천공을 갖는 IL12 IRES 플라스미드를 투여한 것(IL12 IRES 50ug GENESIS); 및 (5) 저전압 전기천공을 갖는 IL12 P2A 플라스미드를 투여한 것(IL12 IRES 50ug GENESIS)을 포함했다.

[0399] 각각의 시험은 -10일에 두 위치(원발성 및 반대측)에 B16-F10 종양 세포를 접종한 마우스를 사용하여 실행되었다(원발성 측에 1×10^6 , 반대측에 0.25×10^6). 치료 시점에, 원발성 종양은 $60-120 \text{mm}^3$ 이었고 반대편 종양은 $20-50 \text{mm}^3$ 였다. 치료는 원발성 종양에만 직접 적용했다. 각각의 시험은 치료 당 원발성 종양에 50ug의 플라스미드(투여한 경우)를 사용하여 실행했다. 고전압 시험은 6개의 0.1ms 펄스 각각에서 원발성 종양에 1500V/cm의 전기장을 인가하였다. 저전압 시험은 8개의 10ms 펄스 각각에서 원발성 종양에 400V/cm의 전기장을 인가하였다(즉, 저전압 시험은 고전압 시험보다 길고 전기장 강도가 더 낮았다). 각각의 시험에서 치료는 연구의 1일, 5일, 8일 차에 투여되었다.

[0400] 계속해서 도 79를 참조하면, 전기천공 시험들(2, 3, 4, 5)의 각각은 대조군에 비해 개선된 종양 부피 변화를 생

성하였으며, 시험 결과는 최대 종양 감소로부터 최소까지 5, 4, 3, 2, 1로 순서가 매겨진다는 것을 알 수 있다. 이와 관련하여, 저전압 발전기는 고전압 발전기에 비해 개선된 종양 감소를 보여주었다. 따라서, 본 개시 전체에 걸쳐 기술된 많은 이점에 더하여, 저전압 발전기를 포함하는 시스템으로 전기천공이 수행될 때 종양 치료의 전반적인 성공이 개선된다.

[0401] 예 D

[0402] 전술한 연구들에 앞서, Christoph Burkart 등은 상기 예 C로부터의 시험 (3) 및 (5)의 플라스미드 및 발전기 조합을 시험하였고, 이들 시험 파라미터와 관련하여 실질적으로 동일한 결과를 나타내었으며, IL12 P2A 플라스미드 및 저전압 발전기가 IL12 IRES 플라스미드 및 고전압 발전기에 비해 개선된 종양 감소를 생성하였음을 보여주었다. 그러나 Burkart 연구에서 없는 것은, 전기천공 시스템에서 저전압 발전기의 혜택을 확인하기 위해 플라스미드를 제어하는 것이었으며, 상기 연구의 시험 (4)에서 추가 데이터를 수집했다.

[0403] 시험 그룹 (1), (2), (3) 및 (5), 시험 방법, 및 그 결과를 포함하는 예비 시험에 대한 추가 논의는, Burkart 등의 *Improving therapeutic efficacy of IL-12 intratumoral gene electrotransfer through novel plasmid design and modified parameters*, Gene Therapy, 25, 93-103 (2018년 3월 9일)에 포함되며, 이는 그 전체가 본원에 참조로서 통합된다. 일부 실시예에서, 고전압 발전기가 사용될 수 있고, 예를 들어, 고전압 발전기는 더 큰 종양 크기에 적용될 수 있다.

[0404] 예 E

[0405] 6-8 주령의 암컷 C57Bl/6J 또는 Balb/c 마우스를 Jackson Laboratories로부터 입수하여 AALAM 지침에 따라 사용했다. B16-F10 세포를 10% FBS 및 50 µg/ml 젠타마이신이 보충된 McCoy 5A 배지(2 mM L-글루타민)와 함께 배양하였다. 세포를 0.25% 트립신으로 수확하고 Hank의 평형 염 용액(HBSS)에 재현탁시켰다. 마취된 마우스에 각각의 마우스의 오른쪽 옆구리에 총 0.1 ml 부피의 100만 세포를 피하 주사하였다. 각각의 마우스의 왼쪽 옆구리에 총 0.1 ml 부피의 0.25백만 세포를 피하 주사하였다. 평균 종양 용적이 ~100 mm³에 도달할 때까지 8일차부터 디지털 캘리퍼 측정으로 종양 성장을 모니터링했다. 일단 종양이 원하는 부피로 준비되면, 매우 크거나 작은 종양을 갖는 마우스를 도태시켰다. 나머지 마우스는 각각 10마리의 마우스로 구성된 그룹으로 나누어, 오른쪽 옆구리에 이식된 종양 용적에 의해 무작위 배정하였다. C57Bl/6J 마우스에서의 B16OVA 및 Balb/c 마우스에서의 CT26 및 4T1을 포함하여 추가 종양 세포 유형을 시험하였다. 폐 전이 또한 4T1 종양이 있는 Balb/c 마우스에서 정량화했다.

[0406] 마우스를 치료를 위해 이소플루란으로 마취시켰다. 원형 플라스미드 DNA를 멸균 0.9% 식염수에서 1 µg/µl로 희석하였다. 26 Ga 바늘이 달린 1 ml 주사기를 사용하여 플라스미드 DNA 50 µl를 원발성 종양에 종양에 주사하였다. 주사 직후 전기천공을 수행하였다. 400 V/cm, 10-ms 펄스로 DNA의 전기천공을 달성하였다. 종양 용적은 주 2회 측정했다. 원발성 및 반대측 총 종양 부담(tumor burden)이 2000 mm³에 도달했을 때 마우스를 안락사시켰다.

[0407] 유세포 분석을 위한 종양 해리. B16-F10 종양으로부터 단일 세포 현탁액을 제조하였다. 마우스를 CO₂로 희생시키고 종양을 조심스럽게 절제하여 피부 및 비-종양 조직을 남겨두었다. 그런 다음, 절제된 종양을 추가 처리를 위해 얼음처럼 차가운 HBSS(Gibco)에 보관하였다. 종양을 갈아서(minced) 1.25 mg/ml 콜라게나제 IV, 0.125 mg/ml 히알루로니다아제 및 25 U/ml DNase IV를 함유하는 5 ml의 HBSS에서 20-30분 동안 37° C에서 부드럽게 교반하면서 배양하였다. 효소 해리 후, 현탁액을 40 µm 나일론 세포 여과기(Corning)에 통과시키고, ACK 용해 완충액(Quality Biological)으로 적혈구를 제거하였다. 단일 세포를 원심분리로 펠릿화한 PBS 유동 완충액(PFB: Ca⁺⁺ 및 Mg⁺⁺가 없는 PBS (2% FCS 및 1 mM EDTA 함유))으로 세척하고, 즉각적인 유세포 분석을 위해 PFB에서 재현탁시켰다.

[0408] 단백질 추출을 위한 종양 용해. 종양 내 전기천공(IT-EP) (400 v/cm, 8회의 10-ms 펄스) 후 1일, 2일 또는 7일에, 이식유전자의 발현을 결정하기 위해 희생된 마우스로부터 종양 조직을 분리하였다. 마우스로부터 종양을 절개하고 액체 질소 중 냉동 튜브로 옮겼다. 동결된 종양을 300 µL의 종양 용해 완충액(50 mM TRIS pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.5% Triton X-100, 프로테아제 억제제 각테일)을 함유하는 4 ml 튜브로 옮기고, 얼음 위에 놓고 30초 동안 균질화시켰다(LabGen 710 균질화기). 용해물을 1.5 ml 원심분리 튜브로 옮기고 4° C에서 10,000 x g로 10분 동안 회전시켰다. 상청액을 새로운 튜브로 옮겼다. 스핀 및 이송 절차를 3회 반복하였다. 종양 추출물은 제조업체의 지침(마우스 사이토카인/케모카인 자성 비드 패널 MCYTOMAG-70K, Millipore)에 따라 즉

시 분석하거나 -80° C에서 냉동했다. 제조합 Flt3L-OVA 단백질은 포획용 항-FLT3L 항체 (R&D Systems, 미네소타주 미네아폴리스, 카탈로그 번호 DY308) 및 검출용 난백알부민 항체(ThermoFisher, 카탈로그 번호 PA1-196)를 사용하여 표준 ELISA 프로토콜(R&D 시스템)에 의해 검출되었다.

표 1

[0409] 저전압 조건 하에서 hIL-12를 암호화하는 pOMI 폴리시스트론 플라즈미드의 전기천공 후 hIL-12 사이토카인의 종양내 발현.

검출된 제조합 단백질	미치료			EP/pOMI-hIL12/hIL15/hINF- γ		
	[단백질] pg/mg 평균 +/- SEM n=2			[단백질] pg/mg 평균 +/- SEM n=3		
	1일	2일	7일	1일	2일	7일
IL-12 p70	0	0	0	3000.5 ± 1872.7	2874.7 ± 1459.1	19.1 ± 4.2

[0410] FLT3L-추적 항원-융합 단백질의 발현 및 기능을 시험하기 위해, OMIP2A 벡터에서 FLT3L(세포외 도메인) 및 난백알부민 유전자로부터 캡티드의 융합을 구축하고 상기와 같이 종양내 전기천공하였다.

표 2

[0411] ELISA(n=8)로 분석한 저전압 조건 하 전기천공 2일 후 FLT3L-OVA 융합 단백질(공유 종양 항원을 이용한 유전자 보강제)의 종양내 발현.

제조합 단백질 구축물	EP/pUMVC3 대조군	EP/pOMI-FLT3L-OVA
	평균 +/- SEM pg/ml	평균 +/- SEM pg/ml
FLT3L-OVA 융합	30.6 +/- 1.4	441 +/- 102

[0412] 면역조절 단백질의 마우스 상동체를 함유하는 pOMIP2A 벡터의 종양내 전기천공 후, 유의한 수준의 IL-12p70(표 1) 및 FLT3L-OVA 제조합 단백질(표 2)이 ELISA에 의해 종양 균질물에서 검출가능했다.

[0413] 반대쪽 옆구리에 2개의 종양이 있는 마우스를 생성하기 위해 진술한 프로토콜을 표준 모델로서 사용하여 치료된 종양(원발성) 및 미치료된 종양(반대측)에 대한 효과를 동시에 시험했다. 폐 전이 또한 4T1 종양이 있는 Balb/c 마우스에서 정량화했다.

표 3

[0414] 종양 세포 접종 후 8, 12, 15일에 400 V/cm, 8회 10-ms 펄스에서 IT-EP 후 원발성 및 원거리 종양에 대한 B16-F10 종양 관해.

종양내 치료	16일차 종양 용적(mm ³) 평균 +/- SEM, n=10	
	원발성 종양	원거리 종양
미치료	1005.2 +/- 107.4	626.6 +/- 71.8
pUMVC3/EP 400V/cm 10 ms	437.3 +/- 130.2	943.7 +/- 143.7
pUMVC3-mIL12 400V/cm 10 ms	131.5 +/- 31.6	194.5 +/- 39.6

[0415] 표 3의 데이터는 전기천공이 저전압으로 수행되었을 때 전기천공된 종양 병변과 원거리의 치료되지 않은 병변 모두에서 종양 성장 억제가 관찰되었음을 보여준다.

[0416] 종양 세포 접종 후 10일에 단 1회 투여 후 상이한 용량의 pOMI-IL12P2A 플라즈미드를 시험하였다.

표 4

[0417] 다양한 용량의 OMI-mIL12P2A로 IT-EP 후 원발성 및 원거리 종양에 대한 B16-F10 종양 관해. 400 V/cm, 8 10-ms 펄스의 파라미터를 사용한 전기천공을 이식 10일 후에 1회 수행하였다.

IT-EP에 의해 도입된 플라스미드 용량	19일차 종양 용적 (mm ³)	
	평균 +/- SEM, n=10	
	원발성 종양	원거리 종양
pUMVC3 대조군 50 μg	556.4 +/- 59.0	211.3 +/- 46.5
pOMI-mIL12P2A 1 μg	546.1 +/- 92.5	158.4 +/- 47.1
pOMI-mIL12P2A 10 μg	398.6 +/- 78.4	79.7 +/- 18.7
pOMI-mIL12P2A 50 μg	373.6 +/- 46.3	74.3 +/- 12.1

[0418] 원발성, 치료된 종양 및 원거리, 치료되지 않은 종양 모두의 관해 정도는 pOMI-mIL12P2A 플라스미드의 투여량 증가의 전기천공에 따라 증가하였다. pOMI-IL12P2A의 경우, 10 μg의 플라스미드가 최대 효과에 충분했으며, 새로운 플라스미드 설계 및 보다 낮은 전압의 전기천공 조건을 사용한 단회 투여로 유의한 종양 성장 조절이 있었다.

[0419] pIL12-P2A + 저전압 처리 마우스에서 원발성(치료됨) 및 반대측(미치료) 종양 모두 종양 성장의 억제가 강화됨을 보였다. 저전압에서 EP와 함께 종양내 전기천공 pOMI-IL12P2A의 치료 효과 또한 통계적으로 유의한 생존 이점에 반영되었다(pOMI-IL12P2A/lowV를 사용한 연구 종료 시까지 5/6마리 마우스 생존).

[0420] Balb/c 마우스에서 4T1 원발성 종양 성장 및 폐 전이에 영향을 미치는 pOMI-mIL12P2A의 IT-EP 능력도 시험했다. 100만 4T1 세포를 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하 주사하고, 0.25만 4T1 세포를 왼쪽 옆구리에 주사했다. 오른쪽 옆구리의 더 큰 종양은 빈 벡터(pUMVC3, Aldevron) 또는 pOMI-mIL12P2A가 있는 IT-EP를 받았다. 종양 부피를 2일마다 측정하였고, 19일에 마우스를 희생시키고, 폐를 절제하고 무게를 측정했다.

표 5

[0421] 이식 후 8일 및 15일에 400 V/cm, 8회 10-ms 펄스로 전기천공된 마우스의 원발성 종양 성장 및 사후 폐 무게. 원발성 종양 용적은 17일에, 폐 무게는 18일에 측정했다.

치료	원발성 종양 용적 (mm ³) 평균 +/- SEM, n=5	폐 무게 (그램) 평균 +/- SEM, n=5
미치료	897 +/- 131	0.252 +/- 0.019
EP/pUMVC3	593 +/- 27	0.228 +/- 0.006
EP/pOMIP2A-mIL12	356 +/- 80	0.184 +/- 0.004

[0422] 소견에 따르면, 종양의 국소 IT-EP 치료가 또한 이 모델에서 이 종양 세포의 폐로의 전이를 감소시켰다(표 5).

[0423] B16F10 종양 외에, pOMI-mIL12P2A의 전기천공은 또한 원발성(치료됨) 및 반대측(미치료) B16OVA 및 CT26 종양의 관해를 야기한다. 4T1 종양 모델에서, 원발성 종양은 EP/pOMI-mIL12P2A 후 관해되었으며, 마우스는 폐 무게의 유의한 감소를 보여, 폐 전이 감소를 시사했다. 데이터는 OMI-mIL12P2A의 IT-EP가 2개의 다른 생쥐 균주의 4개의 다른 종양 모델에서 종양 부담을 감소시킬 수 있음을 보여준다.

표 6

[0424] 종양 세포 접종 후 7일 및 14일에 400 V/cm, 8회 10-ms 펄스를 사용하여 mIL-12 및 FLT3L-OVA를 암호화하는 유전자를 포함하는 pOMIP2A 플라스미드의 종양내 전기천공 후 치료된 종양 및 치료되지 않은 종양에 대한 B16-F10 종양 관해; 종양 측정치는 16일차부터 나타났다.

치료	종양 용적 (mm ³), 평균 +/- SEM, n=10	
	원발성 종양	원거리 종양
EP/pUMVC3 대조군	600.7 +/- 113.3	383.4 +/- 75.9
EP/pOMI-IL12P2A + pOMI-FLT3L-OVA	94.2 +/- 31.7	115.7 +/- 42.3

표 7

[0425] 종양 세포 접종 후 7일에 400 V/cm 및 8회 10-ms 펄스를 사용하여 pOMI-PIIM(마우스 IL-12를 함유한 버전)의

IT-EP 후 치료된 종양 및 치료되지 않은 종양에 대한 B16-F10 종양 관해; 종양 측정치는 15일차부터 나타났다.

치료	종양 용적 (mm ³), 평균+/- SEM	
	원발성 종양	원거리 종양
EP/pUMVC3 빈 벡터 n=9	895.94 +/- 94.29	459.51 +/- 64.45
EP/ pOMI-PIIM n=7	274.70 +/- 36.27	140.71 +/- 32.26

- [0426] 마우스 IL-12 p70 및 인간 FLT3L-NY-ESO-1 융합 단백질 모두 발현하는 pOMI-PIIM의 전기천공은 단 한 번의 치료로 원발성, 치료된 종양 및 원거리, 치료되지 않은 종양의 성장을 유의하게 감소시켰다(표 7).
- [0427] 원발성 및 반대측 종양의 용적은 빈 벡터 대조군의 전기천공과 비교하여 전기천공에 의해 면역조절 유전자가 도입된 마우스에서 유의하게 감소되며, 이는 치료된 종양 미세환경 내에서의 국소적 효과뿐만 아니라 전신 면역의 증가도 나타낸다.
- [0428] 예 F
- [0429] *트랜스젠을 암호화하는 핵산 벡터는 저전압 전기천공을 사용하여 생체 내에서 종양 세포에 효율적으로 전달된다.* 도 80을 참조하여, 저전압 및 고전압 전기천공을 사용한 형질감염의 예가 도시되어 있다. 악성 흑색 종 종양은 마우스에서 성립되도록 허용되었다. 특히, C57Bl/6 마우스에 1x10⁶ B16-F10 흑색종 세포를 피하(s.c.) 주사하고 종양이 성립되도록 하였다.
- [0430] 75-150mm³에 도달하면, mCherry(RFP)로 알려진 적색-형광 단백질 변이체를 암호화하는 플라스미드 DNA를 종양에 주입하고, 다음으로 2개의 상이한 전기천공 파라미터를 사용하여 전기 펄스를 적용하였다: 고전압 및 저전압. 특히, 종양에 50 ug 루시페라아제-mCherry DNA 플라스미드를 종양 내에 주사한 후, 고전압(1500 V/cm) 또는 저전압(400 V/cm) 조건을 사용하여 전기천공하였다. 전기천공은 2-바늘(예를 들어, 2개의 전극) 애플리케이션을 사용하여 수행하였다.
- [0431] 48시간 후, 마우스를 안락사시키고, 종양을 절제하고, 효소 각테일을 사용하여 해리시키고, 유세포 분석법(FACS)에 의한 분석을 위해 단일 세포 현탁액으로 만들었다. 유세포 분석을 수행하여 살아있는 '적색' 세포의 수를 계수하고 살아있는 mCherry⁺ 세포의 백분율로 점수를 매겼다. 제시된 데이터는 전기천공이 없이 RFP 플라스미드의 주입에 의해 생성된 배경 RFP 신호로 정규화되었다. 이들 세포는 일반적으로 적색 형광 단백질을 발현하지 않기 때문에, 모든 적혈구는 전기천공 매개 세포 형질감염으로부터 유래되어야 한다. 저전압 전기천공 조건을 이용하여 종양 내 세포의 8-10%가 형질감염된 것으로 밝혀졌다.
- [0432] 예 G
- [0433] 저전압 전기천공은 다양한 플라스미드 및 발현 벡터를 생체 내에서 종양 세포에 전달하는 데 효과적이다.
- [0434] B16-F10 종양은 전술한 바와 같이 마우스에서 형성되었다. 성립된 종양에 종양내 전기천공 펄스(IT-EP)의 적용 후 표시된 플라스미드 또는 발현 벡터를 주사하였다.
- [0435] 도 81은 성립된 B16-F10 종양으로의 플라스미드의 저전압(400 V/cm) IT-EP 후 mIL-12p70의 발현 플랫폼을 나타낸다. IL-12p70 발현은 표준 R&D Systems IL-12p70 DuoSet ELISA를 사용하여 전기천공 후 48시간 시점에 검출 가능했다. 전기천공은 2-바늘(예를 들어, 2개의 전극) 애플리케이션을 사용하여 수행하였다.
- [0436] 도 82는 성립된 B16-F10 종양에서 LacZ의 발현을 보여준다. LacZ 염색은 성립된 B16-F10 종양으로의 Lax Z 발현 플라스미드의 저전압(400V/cm) IT-EP 후에 수행되었다. 전기천공은 2-바늘(예를 들어, 2개의 전극) 애플리케이션을 사용하여 수행하였다.
- [0437] 도 83은 mCD40L3 플라스미드 또는 빈 벡터(50 µg)의 저전압(400 V/cm) IT-EP 후 B16-F10 종양에서 삼량체 CD40L의 발현을 보여준다. 48시간 시점에 종양을 추출하고 ELISA를 실행하여 발현을 결정했다. 표준 R&D Systems mCD40L ELISA(내인성 + 외인성) 또는 항-hIgG-Fc 포획 항체(외인성만)로 ELISA를 변형하여 EP(400V/cm) 후 mCD40L을 쉽게 검출할 수 있었다. 전기천공은 2-바늘(예를 들어, 2개의 전극) 애플리케이션을 사용하여 수행하였다.
- [0438] 도 84는 B16-F10 종양에서 저전압(400 V/cm) IT-EP 후 B16-F10 종양에서 삼량체 CD80의 발현을 보여준다. 이 시험에서, mCD803 또는 빈 벡터(50 µg)를 성립된 B16-F10 종양에 전기천공했다. 48시간 시점에 종양을 추출하고 ELISA를 실행하여 발현을 결정하였다. mCD80은 항-hIgG-Fc 포획 항체를 갖는 변형된 R&D Systems mCD80을

사용하여 EP(400V/cm) 후에 쉽게 검출가능하였다. 전기천공은 2-바늘 (예를 들어, 2개의 전극) 애플리케이터를 사용하여 수행하였다.

[0439] 도 85는 저전압(400 V/cm) IT-EP 후 B16-F10 종양에서 sdAb의 발현을 보여준다. 전기천공 후 48시간 시점에 웨스턴 블롯에 의해 종양 용해물에서 다량체화된 나노바디가 검출되었다. 4-바늘 어레이를 사용하여 전기천공을 수행하였다.

[0440] 따라서, 도 80 및 예 F에 도시된 mCherry(RFP)에 더하여, 도 81-85의 연구는 다음의 DNA-암호화가능 분자의 저전압 전기천공 후 종양에서의 발현을 보여준다: (1) mL12-p70; (2) LacZ; (3) CD40L; (4) CD80; 및 (5) 나노바디. 종양 세포 발현은 조직 ELISA, 유세포 분석, 웨스턴 블롯을 포함한 다양한 기법을 통해 확인되었다.

[0441] 예 H

[0442] 예 H는 본 개시의 애플리케이터의 일 실시예, 및 애플리케이터의 사용 및 이점의 예를 제공한다.

[0443] 간암과 췌장암은 충족되지 않은 중요한 의학적 요구가 있는 영역을 나타낸다. 2018년에 42,000명 이상의 환자가 간암 진단을 받았으며, 이들 중 대다수는 근치적 절제가 불가능한 진행성 질환을 가지고 있었다. 수십 년의 발전과 최근 몇 년 동안 여러 국소 및 표적 요법의 도입에도 불구하고, 30,000명 이상의 환자들이 간암으로 사망했다. 췌장암의 상황은 훨씬 더 시급하다. 2018년에 55,000명 이상의 환자가 췌장암 진단을 받았으며, 44,000명 이상의 환자가 이 암으로 사망했다. 췌장암으로 진단받은 환자 10명 중 1명 미만이 최소 5년 동안 생존하며, 이는 절제 불가능한 질환 환자의 경우 20명 중 1명으로 떨어진다. 췌장암 증례의 약 10%만이 잠재적으로 근치적 절제가 가능한 병기에서 진단되며, 암은 일반적으로 매우 공격적이고 질병이 진행됨에 따라 환자에게 무거운 증상 부담을 준다. 본원에 개시된 시스템, 관련 애플리케이터, 발전기 및 방법의 실시예들은 강력한 면역 요법을 종양에 직접 전달하고 기존의 표준 치료(예, 관문 억제제 요법)에 대한 반응을 잠재적으로 증가시킴으로써 이들 환자에 대한 치료 패러다임을 변화시킬 수 있다.

[0444] 전기천공은 전기 펄스를 사용하여 핵산과 같은 물질이 세포 내로 통과할 수 있는 세포막에 일시적인 기공을 생성할 수 있는 물리적 형질감염 방법이다. 이는 많은 세포 유형 내로 외래 핵산을 도입하기 위한 매우 효율적인 전략이다. 세포가 짧은 에너지 펄스에 노출되는 기간 동안, 세포막은 외인성 분자에 대해 고도로 투과성이 되며, 이는 세포막 내의 기공을 통과한다(형질감염으로 알려진 공정). 전기 펄스는 최적화된 전압에 있을 수 있고, 단지 수 마이크로초 내지 밀리초 동안 지속될 수 있다. 이는 이온화된 인지질 이중층인 세포막을 교란시키고, 이 세포 장벽에 일시적인 기공의 형성을 초래할 수 있다. 세포막을 가로지르는 전위가 동시에 상승하여, DNA 플라스미드와 같은 하전된 분자가 막을 가로질러 유도될 수 있게 한다. EP 용 에너지는, 본원에서 논의된 임의의 실시예에 따른 마이크로니들 전극, 및 본원에서 논의된 임의의 실시예에 따른 전기 펄스 발전기를 가질 수 있는 전극 애플리케이터를 사용하여 인가될 수 있다. 니들 전극을 통해 생체 내에서 EP를 수행할 수 있으므로 잠재적인 의료 적용이 가능하다.

[0445] EP는 다른 세포 형질감염 방법보다 중요한 이점을 갖는다. EP의 주요 장점은 모든 세포 유형의 신속한 형질감염에 대한 적용 가능성이다. 이는 표적 세포의 생물학적 구조 및 기능에 있어 제한적인 변화를 생성하는 비침습적, 생체전자적, 비화학적 방법이다. 이는 수행하기 쉽고 전통적인 화학적 또는 생물학적 세포 형질감염 기법보다 더 빠르다. 이 공정은 무독성이며, 이는 물리적 방법이므로 광범위한 세포 유형 선택에 적용할 수 있다. 마찬가지로, 다양한 분자들이 형질감염될 수 있으며, 이는 EP를 매우 다용도로 만든다.

[0446] 일부 실시예에 따르면, EP는 장기간에 걸쳐 이들 제제를 제조하기 위해 환자 자신의 세포를 프로그래밍하기 위해, 특정 성분(면역학적으로 관련이 있고 중요한 선택 성분)으로 수백만 세포를 형질감염시키는 미세주입 기술로서 사용될 수 있다.

[0447] 본 발명자들은 EP의 뚜렷한 이점을 인식하고 이를 본원에서 설명되는 바와 같이 암을 치료하기 위한 강력한 면역조절제를 전달하기 위한 강력한 도구로 전환하였다. 전술한 바와 같이, EP의 임상적 사용은 세포 주변 영역에 외인성 분자를 증착하는 것을 수반할 수 있다. 외인성 분자는 외부 인가된 전기장에 의해 유도되는 순간 세포막 불안정화 동안 막 기공을 통과할 수 있고, 일단 전기장이 중단되면, 이들 분자는 세포 내부에 포획될 수 있다. 면역조절 단백질 생성하도록 코딩된 플라스미드 기반 DNA가 사용될 수 있고, 그런 다음 세포 주변 영역에 DNA를 증착할 수 있다.

[0448] 일단 세포 내부에 들어가면, DNA 플라스미드는 면역조절 단백질을 생성하거나 "발현"하도록 하기 위해 세포의 기능을 임의 사용한다. 이 시퀀스는 수백만 개의 세포에서 한 번에 수행될 수 있으며, 면역조절 단백질의 지속

적인 세포내 방출을 야기한다.

- [0449] EP는 표적 세포의 생물학적 구조 또는 기능을 부정적으로 변화시키지 않는 비침습적, 비화학적 방법에 의해 다양한 외인성 분자를 광범위한 세포 유형으로 효율적으로 형질감염시킬 수 있다. 암 면역요법은 플라스미드 DNA의 EP를 통해 전달되어 암 환자 자신의 종양을 사용하여 강력하면서도 안전한 면역 요법을 생성할 수 있다. 이는 전염증성 사이토카인 인터루킨(IL)-12와 같은 면역학적으로 관련된 단백질의 지속적인 세포내 방출을 유발한다. IL-12는 조절된 선천성 및 적응성 면역을 통해 면역 억제 종양을 면역학적 활성 병변으로 전환하도록 구성된다.
- [0450] 여러 다른 유형의 DNA 플라스미드는 연구용 인간 IL-12(tavokinogene telseplasmid, 또는 TAVO제, OncoSec Medical Incorporated)와 같은 면역학적으로 관련된 유전자를 암호화한다. 본원에 개시된 치료 시스템 및 방법의 실시예를 사용하여, TAVO는 병변 내로 주입되고 EP 펄스를 통해 발현된다. 형질감염된 세포는 IL-12 단백질을 발현하고 분비하며, 이는 국소 및 전신 면역반응을 개시한다.
- [0451] 연구에 따르면, EP를 통해 전달되는 종양내 플라스미드 기반 IL-12는 면역학적으로 차가운 종양을 T-세포-염증이 있는 고온 종양으로 변환할 수 있는 국소 및 전신 면역 반응을 생성할 수 있는 것으로 나타난다. 본 출원인들은 진행성 흑색종 및 자궁경부암에 대한 2건의 등록 지시 임상시험을 수행했으며, 두경부 편평세포 암종, 메르켈세포 암종, 흉벽 병변을 통한 삼중음성 유방암(TNBC)을 포함한 다른 피부 종양 적응증에서 유효성을 입증했다.
- [0452] 유의한 다종양 임상시험 경험으로부터 도출된 조사용 TAVO는 종양 무결정(tumor agnostic)이고 종양 조직학, 유전적 및/또는 면역학적 상태와 무관하여, 중요한 내부 종양을 포함한 수많은 종양 적응증 전반에서 실행 가능한 요법이다.
- [0453] 일부 실시예에서, 시스템은 피부 및 피하 종양을 치료하기 위해 사용되었다. 또한, 본원에 개시된 시스템의 실시예는 피부 및 피하 종양을 넘어 병변을 치료하도록 구성된다.
- [0454] 본원에 개시된 시스템은, 위장관(GI) 종양, 췌장 종양, 및 간세포 암종(HCC; 본원에 개시된 실시예 중 어느 하나에 따른 "내장 병변 애플리케이션" 또는 "VLA")을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 신체 내부에 위치한 종양인, 내장 병변에 위치한 세포로 광범위한 면역학 관련 유전자의 EP를 허용하는 애플리케이션 및 발전기를 포함한다.
- [0455] 예를 들어, HCC의 임상 진행과 관련된 관련 면역 기전에는 종양 침윤 조절 T 세포(Treg) 및 M2-분극 종양 관련 대식세포(TAM) 증가가 포함되며, 이는 종양 미세환경 및 말초 모두에서 면역 억제를 확립할 수 있다. 이러한 면역억제 네트워크는 추가적인 종양-내인성 억제 기전과 복합될 때 의미 있는 치료 방법에 중대한 도전을 제기했다. 그러나, 항-프로그램된 세포사멸 단백질 1/리간드 1(PD-[L]1) 요법의 출현, 특히 이러한 억제 장벽을 표적으로 할 수 있는 국소 요법과의 병용요법은 의미 있는 임상적 유익성을 제공할 수 있다.
- [0456] 본원에 개시된 종양내 IL-12 EP 플랫폼은 기능성 T 세포의 동원 및 종양 미세환경에서의 적응 내성의 유도를 통해 항-PD-[L]1 활성을 향상시킬 뿐만 아니라 (현재 KEYNOTE-695 연구에서 항-PD-1 불응성 흑색종 환자를 켈트루리주맙[Keytruda®] + 조사용 TAVO로 치료하고 있음), Treg와 M2 대식세포에 대한 CD8+ 종양 침윤 림프구(TIL)의 비율도 중대하게 조절하여, 이러한 조합을 이 종양 환경에서 특히 매력적으로 만든다.
- [0457] 애플리케이션은 본원에 개시된 발전기 및 애플리케이션의 실시예와 협력하여 플라스미드-최적화된 EP를 활용하여, 형질감염의 깊이 및 빈도를 향상시키고 전임상 모델에서 상당한 치료 이점을 제공할 수 있다. EP의 이 다음 단계는 차세대 플라스미드 치료제로 추가로 강화되었는데, 이는 이 맞춤형 벡터 백본으로 쉽게 코딩되는 상보적 면역조절 유전자와 함께 우수한 IL-12 발현을 유도한다.
- [0458] 본원에 도시되고 기술된 시스템은 특히, 작은 동물 모델에서 플라스미드-기반 면역치료제를 용이하게 한다.
- [0459] CT26 결장직장 종양을 사용한 치료하기 어려운 실험 결절 전이 모델에서 전극 폭이 1.5 mm인 소형 2-바늘 애플리케이션을 사용한 전임상 시험 결과 IL-12 의존성 종양 관해가 나타났다. 이러한 예비 데이터는 0.5cm 2-바늘 애플리케이션을 사용하는 여러 종양 모델에서의 대규모 전임상 연구와 결합되어 이 소형 애플리케이션을 클리닉으로 이동시킬 수 있는 가능성을 확고하게 확립한다.
- [0460] 본원에 개시된 애플리케이션의 일부 실시예는, 본원에 개시된 실시예 중 어느 하나에 따라 (예를 들어, 도 87 내지 도 88을 포함하여 본원에 도시된 바와 같은) 가요성 카테터 기반 애플리케이션 또는 (예를 들어, 도 91을 포함하여 본원에 도시된 바와 같은) 보다 강성의 투관침 기반 애플리케이션으로서 개발되었다. 일부 실시예에서,

카테터 기반 애플리케이션은 2 mm의 직경을 갖는 가요성 몸체를 포함할 수 있으며, 이 가요성 몸체는 현재 이용 가능한 내시경, 기관지경 또는 복강경을 통과하도록 크기가 정해진다.

- [0461] 예를 들어, 내시경은 구강을 통해 위/소장으로 배치될 수 있으며, 여기서 순차적 플라즈마 주입 및 EP를 위해 가요성 애플리케이션이 채장 병변으로 안내될 수 있다. 가요성 몸체(예를 들어, 삽입 관(15))는 적용 및/또는 중앙 적응증에 따라 내시경 또는 복강경을 통해 표적 병변을 향해 이동할 수 있도록 약 100 cm의 길이를 가질 수 있다.
- [0462] 일부 실시예에서, 애플리케이션은 본원에서 논의된 바와 같이 그 근위 단부에 인체공학적 핸들을 갖는 핸드헬드 기기일 수 있다. 가요성 몸체(예를 들어, 삽입 관)의 원위 단부는 이중 전극이 측면에 위치한 중앙 국소 주사 바늘을 포함할 수 있다. 전극 및 주사 바늘은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 작동될 수 있다. 도 89-90에 도시된 바와 같이, 전극은 약 3 mm의 간격으로 전개된 위치에서 서로로부터 멀리 편향될 수 있다. 이러한 간격은 전극들 사이의 전기 아크발생 가능성을 최소화하면서 더 넓은 범위의 EP를 달성하는 것을 용이하게 할 수 있다. 다른 장점이 본 개시 전체에 걸쳐 설명된다.
- [0463] 애플리케이션의 원위 팁이 중앙 부위에 적절히 배치되면, 치료용 플라즈마는 애플리케이션에 수용된 주사 바늘을 통해 병변 내로 전달될 수 있다. 이어서, 공동-국소화된 전극은 본원에 개시된 임의의 발전기(예를 들어, 풋 페달-제어된 발전기)를 통해 전기 펄스를 중앙 내로 전달할 수 있다. 이들 전기 펄스는 플라즈마를 중앙 세포 내로 형질감염시키고 면역 활성화 사이토카인의 후속 국소 분비를 허용할 수 있다(예를 들어, 도 71 내지 도 74에 도시된 바와 같음).
- [0464] 일부 실시예에서, 강성 애플리케이션(예를 들어, 도 91에 도시된 바와 같음)은 또한 약간 상이한 접근법으로 내장 중앙에 접근할 수 있다. 이 투관침 기반 내장 병변 애플리케이션은 표적 병변에 대한 초음파 또는 컴퓨터 단층촬영(CT) 안내와 함께 개복 또는 복강경 수술로 직접 연조직에 들어갈 수 있는 강체(예를 들어, 삽입 관(15))를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 삽입 관(15)은 2 mm의 직경 및 20 cm의 길이를 가질 수 있다. 카테터 기반의 가요성 애플리케이션과 같이, 단단한 투관침 기반의 애플리케이션은 그 근위 단부에서 인체공학적 핸들로 작동할 수 있다. 또한, 카테터 기반 애플리케이션과 마찬가지로, 강체의 원위 단부는, 본원에서 설명하는 바와 같이 후퇴된, 콤팩트한 위치 및 전개된, 확장된 위치를 갖는 이중 전극이 측면에 위치한 유사한 중앙 국소 주사 바늘을 포함할 수 있다.
- [0465] 일부 실시예에서, 카테터 기반 애플리케이션의 일부 실시예와 달리, 투관침 기반 애플리케이션은 간 병변을 치료하는 데 특히 유용할 수 있는 최소 침습적 경피 접근법을 사용하여 내장 중앙에 접근할 수 있다. 강체의 원위 단부가 중앙 부위에 도달하면, 전극 및 주사 바늘이 전개된 위치로 작동될 수 있고, 플라즈마가 투여될 수 있고, 이어서 치료 EP의 전달을 위해 풋 페달을 통해 발전기로부터 전기 펄스를 인가할 수 있다.
- [0466] 애플리케이션의 최소한의 프로파일은 "임상 발자국"을 줄이는 데 도움이 될 수 있으며, 직접 또는 일반적인 내시경 및 복강경과 함께 사용하는 경우 GI 기반 암에서 충족되지 않은 다른 의학적 요구를 해결하는 데 이상적일 수 있다. 이러한 새로운 애플리케이션은 본원에서 설명되는 면역치료 플랫폼을 내장 중앙 적응증에 도입하여, 이러한 강력한 사이토카인 기반 요법의 임상적 영향을 확장할 수 있다.
- [0467] 하나의 예시적인 실시예에서, 투관침 기반 애플리케이션은 절제 불가능한 HCC 종양을 갖는 환자의 원발성 종양에 접근하기 위해 사용될 수 있다. HCC 환자들은 절제 가능한 종양을 가지고 있지만, 종종 기저 간 질환(즉, 간경화)이 있는 환자들은 외과적 절제 또는 이식 후보로 배제된다. 서구에서 새로 진단된 HCC 환자의 약 70%를 차지하는 이러한 환자의 경우, 치료 옵션은 경동맥 화학 색전술(TACE), 방사선 색전술 및 전신 요법으로 제한되며, 대부분은 아무런 개입 없이 호스피스로 직접 의뢰된다. 강력한 면역요법으로 중앙 내에서 이러한 병변에 접근할 수 있는 능력은 이러한 환자의 치료 패러다임을 바꿀 수 있다. 본원에서 논의된 투관침 기반 내장 병변 애플리케이션의 실시예는 간 생검에 일반적으로 사용되는 경피 바늘의 중앙 루멘을 통과하기에 충분히 소형화된다. 이 접근법을 사용하면 CT 유도 영상을 활용하는 중재적 제품군에서 시술을 수행할 수 있다. 애플리케이션은 복강경 시술에 사용하도록 구성될 수 있지만, 경피 접근법은 몇 가지 이점을 갖는다. 이는 전신 마취의 필요성을 최소화하고, 투약 용법이 필요할 경우 주 1회 절차를 반복할 수 있게 한다. 장치는 내시경과 함께 사용하도록 구성되어 위를 통과하는 접근을 허용할 수도 있다. 이는 위 근위의 간 왼쪽 부분에 위치한 질병에 매력적일 수 있지만, 위에서 먼 질병은 경피적 또는 복강경 접근을 필요로 할 것이다. 본원에서 논의된 애플리케이션의 다목적성은 단일 발전기 및 전달 시스템을 사용하는 수술, 방사선, 및 내시경 응용에 대한 광범위한 사용 가능성을 용이하게 할 것이다.

- [0468] 본원에서 설명되는 본 발명의 실시예는 종래의 간-지시 요법에 비해 주요 잠재적 이점을 제공한다. 마이크로과 절개 및 RFA는 상대적으로 작은 종양에만 유용하다는 점에서 제한적이다. 또한, 일부 병변은 주요 혈관 구조 및 중심 담관과 같은 중요한 구조에 근접하여 절개로 안전하게 치료할 수 없다. 절개와 관련된 열은 마이크로과 및 고주파 절개에 대한 고유한 제한이다. 화학 색전술과 방사선 색전술은 적절한 간 기능을 필요로 한다. 따라서 수술 불가 HCC를 앓고 있는 많은 환자들은 해부학적 또는 간 기능 문제로 인해 절개 또는 다른 간 지시 요법으로 치료할 수 없다. 고주파 전류(RFA), 마이크로과 또는 냉동(냉동절개)을 이용한 절개를 포함하여 원발성 간 종양에 대한 경피적 치료 옵션은 전이 전에 질병을 개선하려는 소망 하에 일반적으로 초기 질병 단계로 제한된다. 예를 들어, 마이크로과 절개는 탐침을 사용하여 열 펄스를 악성 조직으로 전달하여 절개 영역을 생성한다. 마이크로과 절개는 더 큰 크기의 병변을 표적화하는 능력에서 RFA에 비해 개선된 것으로 간주된다. 그러나, 최근 연구에서는 치료된 병변의 재발률이 매우 낮았지만, 마이크로과 절개로 치료받은 4 cm보다 작은 간 병변 환자의 72%에서 새로운 간 병변이 발생했음을 발견했다. 따라서, 마이크로과 절개 효과는 치료된 병변에 국한되는 것으로 보인다. 이는 색전 방사선치료 마이크로스피어와 같은 다른 국소 접근법에서도 입증되었다. 이와는 대조적으로, TAVO 기술은 종양 세포를 직접 절개하기보다는, 관문 억제제와 같은 다른 면역요법과 함께 작용할 수 있는 면역 자극 사이토카인을 위한 세포 공장으로서 이러한 병변을 일시적으로 전환할 수 있는 잠재력을 가지고 있다. KEYNOTE-695에서 TAVO 및 펙브롤리주맙으로 치료 중인 항-PD-1 불응성 흑색종 환자에서 나타난 바와 같이, 종양 반응은 치료된 병변뿐만 아니라 원거리 부위에서도 발생할 수 있다.¹⁴ 따라서, TAVO는 전신 항암 효과를 매개할 수 있는 국소 요법이다.
- [0469] 일부 실시예에서, 관문 요법에서 질환이 진행했거나 관문 요법에 반응하지 않는 비반응자 환자를 치료하는 방법이 기술된다. 상기 방법은 하나 이상의 면역조절 펩티드를 암호화하는 플라스미드의 유효 투여량으로 비반응자에게 암성 종양을 주사하는 단계; 암성 종양에 전기천공 요법을 투여하는 단계; 및 관문 억제제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 하나 이상의 면역조절 펩티드는 IL-12, CD3 반-BiTE, CXCL9, CTLA-4 scFv, IL12 및 CD3 반-BiTE, IL-12 및 CXCL9, 및 IL-12 및 CTLA-4 scFv일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 관문 억제제는 니블루맙(ONO-4538/BMS-936558, MDX1 106, OPDIVO), 펙브롤리주맙(MK-3475, KEYTRUDA), 피딜리주맙(CT-011), 및 MPDL3280A(Roche)일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0470] "비반응자" 또는 "비반응"이란 암이 있고 다음과 같은 환자를 의미한다: a) 진행 중이거나, 진행했거나, 암 치료에 반응하지 않았거나, b) 암 치료 후 유익한 임상 반응을 보이지 않거나, c) 암 치료에 대한 임상적 완화 또는 임상적 반응을 달성하지 못하고, 그리고/또는 d) 암 치료에 대한 표적 반응에 도달하기 위해 제출된 환자. 일부 실시예에서, 비반응자는 암 치료에 반응하여 암을 제거하지 않았다. 일부 실시예에서, 비반응자는 암 요법 치료 후 암의 재발(relapse), 재발(recurrence) 또는 전이를 경험했다. 일부 실시예에서, 비반응자는 암 요법 치료 후 암 예후가 음성이다. 암 요법은 관문 요법일 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 관문 요법은 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체 요법일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0471] TAVO와 같은 새로운 면역요법 접근법에 대한 충족되지 않은 강력한 의학적 요구가 있다. 니블루맙(Opdivo®)과 펙브롤리주맙은 모두 전체 반응률이 14% 내지 17%에 불과한 초기 단계 임상시험들의 유효성과 안전성 결과에 기반하여 간암 치료에 대해 FDA의 신속 승인을 받았다. 대다수의 환자는 이러한 새로운 기법에 반응하지 않았다. 관문 억제제-불응성 질환은 증가하는 모집단과 새로운 치료적 도전을 나타낸다. 전이성 흑색종 환자를 대상으로 진행 중인 임상시험(KEYNOTE-695)에서, TAVO와 항-PD-1 항체 병용요법은 질환이 항-PD-1 항체 단독요법에 진정으로 불응성이었던 환자(항-PD-1 항체 요법 비반응자)에서 24%의 관찰된 예비 반응률을 나타냈다. IL-12와 같은 효과적인 T 세포 반응을 유도할 수 있는 제제와 펙브롤리주맙과 같은 항PD-1 제제를 병용하면 비반응자 표현형에서 면역원성을 증가시키고 관문 요법에 대한 반응을 향상시킬 수 있다.
- [0472] 일부 실시예에서, 관문 요법에 비반응성이거나 비반응성일 것으로 예측되는 대상체는 IL-12의 종양내 전기천공 및 항-PD-1 요법의 전신 투여의 조합으로 치료된다. 비반응자에게 플라스미드(예: TAVO) 암호화 면역자극 사이토카인 및 관문 억제제를 투여 일정을 사용하여 투여하며, 투여 일정은 다음을 포함한다: a) 1주차 제1 치료 주기, 여기서, i) 플라스미드 암호화된 면역자극 사이토카인은 1일(± 2일), 5(± 2일) 및 8(± 3일)에 전기천공에 의해 종양으로 전달되고; 및 ii) 관문 억제제는 1일(± 2일)에 환자에게 전신적으로 전달되고; b) 제2 치료 주기, 여기서 관문 억제제는 제1 주기 후 3주 시점에 환자에게 전신적으로 전달되고; 및 c) 제1 및 제2 주기가 교대로 3주마다 반복되는 후속 치료 주기. 일부 실시예에서, 플라스미드 암호화된 면역 자극 사이토카인은 매 주기에서 투여된다. 일부 실시예에서, 플라스미드 암호화된 면역 자극 사이토카인은 교대 주기에서 투여된다. 일부 실시예에서, 플라스미드 암호화된 면역자극 사이토카인 및 관문 억제제는 각각의 주기의 1일에 동시에 전달된다. 일부 실시예에서, 2가지 요법은 홀수 주기에서 동시에 투여되고, 관문 억제제는 짝수 주기에서 단독으로

로 투여된다. 일부 실시예에서, 플라스미드 암호화된 면역자극 사이토카인은 각각의 주기 또는 교번 주기의 적어도 1일, 2일 또는 3일 동안 전기천공에 의해 전달된다. 각각의 주기 사이의 개재 기간은 약 1주 내지 약 6주, 약 2주 내지 약 5주일 수 있다. 일부 실시예에서, 주기들 사이의 개재 기간은 약 3주이다.

- [0473] IL-12(예, TAVO)의 종양-무결정력(tumor-agnostic power)과 함께, 본원에서 설명되는 내장 병변 애플리케이터 시스템은, 내시경, 기관지경, 카테터, 투관침 등으로 접근될 수 있는 대부분의 내부 종양 적응증에 적용될 수 있다. TAVO는 이미 TNBC뿐만 아니라 관문 억제제 요법에 불응성인 전이성 흑색종을 포함하여 치료하기 어려운 환자 집단에서 강력한 유효성을 보이는 것으로 입증되었다. 특히, TAVO는 강력한 압스코팔 효과를 입증했으며 계속 입증하고 있다. 이전의 1상 단독요법 시험에서, TAVO는 전이성 흑색종의 치료되지 않은 병변에서 46%의 반응을 보였다. 암이 퍼진 후에는 일반적으로 근치적 절제술이 불가능하다. 따라서, 매년 약 23,500건의 새로운 절제 불가능 간암 사례와 49,900건의 새로운 절제 불가능 췌장암 사례가 있으며, 이는 일반적으로 불량한 예후와 연관된 진단이다.
- [0474] 국소 치료 옵션은 대부분 표준 치료에 비해 유의한 유익성을 제공하지 않는 것으로 보이며 의미 있는 압스코팔 효과를 거의 내지 전혀 보이지 않는 절개 시술로 제한된다. 간암에 대한 국소 요법은 일반적으로 치유적이지 아닌, 본질적으로 세포감소성(cytoreductive)이며, 일반적으로 질병 경과 전반에 대해 주요한 영향을 미치지 않는다. 예를 들어, 이트림 90 (Y90)을 사용한 방사성 색전술과 표적 요법인 소라페닙(sorafenib)을 사용한 치료를 비교한 연구에서는 Y90 치료가 소라페닙 치료에 비해 간에서 질환 진행을 상당히 지연시켰지만 생존 이점이 없다는 것을 발견했다. 실제로, 간 밖에서 진행되는 속도는 소라페닙에 비해 Y90 치료에서 유의하게 더 높았으며, 그 차이는 통계적 유의성에 도달하지 않았지만 생존은 더 짧았다.
- [0475] 이러한 종양에 강력한 사이토카인을 직접 주사하고 동시에 EP를 통해 그러한 치료제를 전달하는 능력은 이러한 환자들에게 의미있는 치료 옵션을 제공할 수 있다. TAVO는 전이성 흑색종 및 TNBC에서와 마찬가지로 HCC에서 유사한 압스코팔 반응을 전달할 수 있다.
- [0476] 본원에 개시된 시스템 및 방법은 종양내 전달(예를 들어, 블레오마이신)을 목적으로 하는 임의의 핵산 기반 치료 또는 화학요법에 적용할 수 있다.
- [0477] 본원에서 설명되는 주제는 다음의 특정 실시예를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:
- [0478] 1. 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법에 비반응성이거나 비반응성인 것으로 예측되는 대상체의 폐에서 병변을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은
- [0479] IL-12를 코딩하는 적어도 하나의 플라스미드의 유효 투여량을 상기 병변에 투여하는 단계;
- [0480] 전기천공 요법을 상기 병변에 투여하는 단계; 및
- [0481] 적어도 하나의 관문 억제제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고;
- [0482] 여기서 상기 전기천공 요법을 투여하는 단계는,
- [0483] 애플리케이터로,
- [0484] 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고;
- [0485] 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 상기 애플리케이터; 및
- [0486] 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결된 발전기;를 포함하는, 전기천공 시스템을 사용하여 상기 병변에 전기 펄스를 투여하는 것을 포함하고,
- [0487] 여기서 상기 병변에 상기 전기 펄스를 투여하는 것은 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극을 상기 병변 내로 또는 이에 인접하게 배치하고, 상기 발전기로부터 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극으로 상기 전기 펄스를 전달하는 것을 포함하는, 방법.
- [0488] 2. 실시예 1에 있어서, 상기 애플리케이터는 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부는 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 하는, 방법.
- [0489] 3. 실시예 1 또는 실시예 2에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 강성

투관침 또는 가요성 내시경 중 하나를 포함하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이션의 적어도 일부분은 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 병변에 접근하도록 구성되는, 방법.

- [0490] 4. 실시예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 상기 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 플라즈미드 또는 상기 적어도 하나의 관문 억제제 중 적어도 하나를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함하는, 방법.
- [0491] 5. 실시예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이션은 상기 적어도 하나의 플라즈미드 또는 상기 적어도 하나의 관문 억제제 중 적어도 하나를 상기 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 더 정의하는, 방법.
- [0492] 6. 실시예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 상기 적어도 하나의 플라즈미드, 상기 적어도 하나의 관문 억제제, 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 더 포함하는, 방법.
- [0493] 7. 실시예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 상기 적어도 하나의 플라즈미드, 상기 적어도 하나의 관문 억제제, 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 전 또는 투여 중에 상기 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 더 포함하는, 방법.
- [0494] 8. 실시예 7에 있어서, 상기 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함하는, 방법.
- [0495] 9. 실시예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 방법.
- [0496] 10. 실시예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 갖는, 방법.
- [0497] 11. 실시예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 방법.
- [0498] 12. 실시예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 플라즈미드는 타보키노겐 텔세플라즈미드(tavokinogene telseplasmid)를 포함하는, 방법.
- [0499] 13. 실시예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 전신 투여되는, 방법.
- [0500] 14. 실시예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체인, 방법.
- [0501] 15. 실시예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 니볼루맵, 펨브롤리주맵, 피딜리주맵, 또는 MPDL3280A를 포함하는, 방법.
- [0502] 16. 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법에 비반응성이거나 비반응성인 것으로 예측되는 대상체의 폐에서 병변을 치료하는 시스템으로서, 상기 시스템은
- [0503] 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고; 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 애플리케이션;
- [0504] 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결되고, 상기 제1 전극 및 제2 전극에 전기 펄스를 전달해서 상기 병변에 상기 전기 펄스를 투여하도록 구성되는, 발전기; 및
- [0505] IL-12를 코딩하는 적어도 하나의 플라즈미드의 유효 투여량 및 적어도 하나의 관문 억제제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 전달하도록 구성된 적어도 하나의 약물 전달 디바이스를 포함하는, 시스템.
- [0506] 17. 실시예 16에 있어서, 상기 애플리케이션은 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 하는, 시스템.
- [0507] 18. 실시예 16 또는 실시예 17에 있어서, 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 강성 투관침 또는 가요성 내시경 중 하나를 포함하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이션의 적어도 일부분은 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 병변에 접근하도록 구성되는, 시스템.

- [0508] 19. 실시예 16 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 플라즈미드를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함하는, 시스템.
- [0509] 20. 실시예 16 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이션은 상기 적어도 하나의 플라즈미드를 상기 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 더 정의하는, 시스템.
- [0510] 21. 실시예 16 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 플라즈미드 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 더 포함하는, 시스템.
- [0511] 22. 실시예 16 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 플라즈미드 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 전 또는 투여 중에 상기 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 더 포함하는, 시스템.
- [0512] 23. 실시예 22에 있어서, 상기 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함하는, 시스템.
- [0513] 24. 실시예 16 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 시스템.
- [0514] 25. 실시예 16 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 갖는, 시스템.
- [0515] 26. 실시예 16 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 시스템.
- [0516] 27. 실시예 16 내지 26 중 어느 하나에서, 상기 적어도 하나의 플라즈미드는 타보키노겐 텔세플라즈미드를 포함하는, 시스템.
- [0517] 28. 대상체의 폐에서 병변을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은
- [0518] 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 상기 병변에 투여하는 단계;
- [0519] 전기천공 요법을 상기 병변에 투여하는 단계를 포함하되, 상기 전기천공 요법은,
- [0520] 애플리케이션으로,
- [0521] 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고;
- [0522] 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 상기 애플리케이션; 및
- [0523] 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결된 발전기;를 포함하는, 전기천공 시스템을 사용하여 상기 병변에 전기 펄스를 투여하는 것을 포함하고,
- [0524] 여기서 상기 병변에 상기 전기 펄스를 투여하는 것은 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극을 상기 병변 내로 또는 이에 인접하게 배치하고, 상기 발전기로부터 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극으로 상기 전기 펄스를 전달하는 것을 포함하는, 방법.
- [0525] 29. 실시예 28에 있어서, 상기 애플리케이션은 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부는 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 하는, 방법.
- [0526] 30. 실시예 28 또는 실시예 29에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이션의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 내장 병변에 접근하도록 구성되는, 방법.
- [0527] 31. 실시예 28 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 상기 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함하는, 방법.

- [0528] 32. 실시예 28 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이션은 상기 적어도 하나의 치료제를 상기 내장 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 더 정의하는, 방법.
- [0529] 33. 실시예 28 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 더 포함하는, 방법.
- [0530] 34. 실시예 28 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 전 또는 투여 중에 상기 내장 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 더 포함하는, 방법.
- [0531] 35. 실시예 28 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 방법.
- [0532] 36. 실시예 28 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 갖는, 방법.
- [0533] 37. 실시예 28 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 방법.
- [0534] 38. 실시예 28 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에 투여하는 단계는 사이토카인을 코딩하는 적어도 하나의 플라즈미드의 유효 투여량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0535] 39. 실시예 38에 있어서, 상기 적어도 하나의 플라즈미드는 타보키노겐 텔세플라즈미드를 포함하는, 방법.
- [0536] 40. 실시예 28 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에 투여하는 단계는 적어도 하나의 관문 억제제의 유효 투여량을 상기 대상체에 투여하는 것을 더 포함하는, 방법.
- [0537] 41. 실시예 28 내지 40 중 어느 하나의 방법에 있어서, 상기 애플리케이션의 일부분을 상기 대상체의 식도를 경유하여 상기 대상체의 폐 내로 삽입하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0538] 42. 대상체의 폐에서 병변을 치료하는 시스템으로서, 상기 시스템은
- [0539] 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고; 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 애플리케이션; 및
- [0540] 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결되고, 상기 제1 전극 및 제2 전극에 전기 펄스를 전달해서 상기 병변에 상기 전기 펄스를 투여하도록 구성되는, 발전기; 및
- [0541] 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에 전달하도록 구성된 적어도 하나의 약물 전달 채널을 포함하는, 시스템.
- [0542] 43. 실시예 42에 있어서, 상기 애플리케이션은 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 하는, 시스템.
- [0543] 44. 실시예 42 또는 실시예 43에 있어서, 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이션의 적어도 일부분은 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 병변에 접근하도록 구성되는, 시스템.
- [0544] 45. 실시예 42 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함하는, 시스템.
- [0545] 46. 실시예 42 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 디바이스는 기관지경을 포함하고, 여기서 상기 애플리케이션은 적어도 부분적으로 가요성인, 시스템.
- [0546] 47. 실시예 42 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이션은 상기 적어도 하나의 치료제를 상기 병

변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 더 정의하는, 시스템.

- [0547] 48. 실시예 42 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 전달 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 더 포함하는, 시스템.
- [0548] 49. 실시예 42 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 전달 전 또는 전달 중에 상기 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 더 포함하는, 시스템.
- [0549] 50. 실시예 42 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 시스템.
- [0550] 51. 실시예 42 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 갖는, 시스템.
- [0551] 52. 실시예 42 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 시스템.
- [0552] 53. 대상체의 체장에서 내장 병변을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은
- [0553] 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계;
- [0554] 전기천공 요법을 상기 내장 병변에 투여하는 단계를 포함하되, 상기 전기천공 요법은,
- [0555] 애플리케이션으로,
- [0556] 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고;
- [0557] 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 상기 애플리케이션; 및
- [0558] 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결된 발전기;를 포함하는, 전기천공 시스템을 사용하여 상기 내장 병변에 전기 펄스를 투여하는 것을 포함하고,
- [0559] 상기 내장 병변에 상기 전기 펄스를 투여하는 것은 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극을 상기 내장 병변 내로 또는 이에 인접하게 배치하고, 상기 발전기로부터 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극으로 상기 전기 펄스를 전달하는 것을 포함하는, 방법.
- [0560] 54. 실시예 53에 있어서, 상기 애플리케이션은 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부는 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 하는, 방법.
- [0561] 55. 실시예 53 또는 실시예 54에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이션의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 내장 병변에 접근하도록 구성되는, 방법.
- [0562] 56. 실시예 53 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 상기 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함하는, 방법.
- [0563] 57. 실시예 53 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 디바이스는 내시경을 포함하고, 상기 애플리케이션은 적어도 부분적으로 가요성인, 방법.
- [0564] 58. 실시예 53 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이션은 상기 적어도 하나의 치료제를 상기 내장 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 더 정의하는, 방법.
- [0565] 59. 실시예 53 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 더 포함하는, 방법.

- [0566] 60. 실시예 53 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 전 또는 투여 중에 상기 내장 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 더 포함하는, 방법.
- [0567] 61. 실시예 60에 있어서, 상기 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함하는, 방법.
- [0568] 62. 실시예 53 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 방법.
- [0569] 63. 실시예 53 내지 62 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 갖는, 방법.
- [0570] 64. 실시예 53 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 방법.
- [0571] 65. 실시예 53 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에 투여하는 단계는 사이토키인을 코딩하는 적어도 하나의 플라스미드의 유효 투여량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0572] 66. 실시예 65에 있어서, 상기 적어도 하나의 플라스미드는 타보키노겐 텔세플라스미드를 포함하는, 방법.
- [0573] 67. 실시예 53 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에 투여하는 단계는 적어도 하나의 관문 억제제의 유효 투여량을 상기 대상체에 투여하는 것을 더 포함하는, 방법.
- [0574] 68. 실시예 53 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이터는 관통 팁을 더 포함하되, 상기 방법은
- [0575] 상기 애플리케이터의 일부분을 상기 대상체의 위 내로 삽입하는 단계;
- [0576] 상기 관통 팁으로 위 벽을 뚫는 단계; 및
- [0577] 상기 복수의 전극을 상기 후퇴된 위치로부터 상기 전개된 위치로 이동시키는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0578] 69. 대상체의 궤장에서 내장 병변을 치료하는 시스템으로서, 상기 시스템은
- [0579] 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고; 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 애플리케이터; 및
- [0580] 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결되고, 상기 제1 전극 및 제2 전극에 전기 펄스를 전달해서 상기 내장 병변에 상기 전기 펄스를 투여하도록 구성되는, 발전기; 및
- [0581] 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에 전달하도록 구성된 적어도 하나의 약물 전달 채널을 포함하는, 시스템.
- [0582] 70. 실시예 69에 있어서, 상기 애플리케이터는 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 하는, 시스템.
- [0583] 71. 실시예 69 또는 실시예 70에 있어서, 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이터의 적어도 일부분은 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 내장 병변에 접근하도록 구성되는, 시스템.
- [0584] 72. 실시예 69 내지 71 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함하는, 시스템.
- [0585] 73. 실시예 69 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 디바이스는 기관지경을 포함하고, 여기서 상기 애플리케이터는 적어도 부분적으로 가요성인, 시스템.
- [0586] 74. 실시예 69 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이터는 상기 적어도 하나의 치료제를 상기 내

장 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 더 정의하는, 시스템.

- [0587] 75. 실시예 69 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 전달 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 더 포함하는, 시스템.
- [0588] 76. 실시예 69 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 전달 전 또는 전달 중에 상기 내장 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 더 포함하는, 시스템.
- [0589] 77. 실시예 76에 있어서, 상기 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함하는, 시스템.
- [0590] 78. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 시스템.
- [0591] 79. 실시예 69 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 갖는, 시스템.
- [0592] 80. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 시스템.
- [0593] 81. 실시예 69 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이션은 상기 체장 상의 내장 병변에 또는 이에 근접하여 상기 적어도 하나의 치료제 또는 전기 펄스 중 적어도 하나를 투여하기 위해 상기 대상체의 위 벽을 뚫도록 구성된 관통 팁을 더 포함하는, 시스템.
- [0594] 82. 대상체의 병변을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은
- [0595] 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 대상체에게 투여하는 단계;
- [0596] 전기천공 요법을 상기 병변에 투여하는 단계를 포함하되, 상기 전기천공 요법은,
- [0597] 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하는 애플리케이션; 및
- [0598] 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결된 발전기;를 포함하는, 전기천공 시스템을 사용하여 상기 병변에 전기 펄스를 투여하는 것을 포함하고,
- [0599] 여기서 상기 병변에 상기 전기 펄스를 투여하는 것은 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극을 상기 병변 내로 또는 이에 인접하게 배치하고, 상기 발전기로부터 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극으로 상기 전기 펄스를 전달하는 것을 포함하는, 방법.
- [0600] 83. 실시예 82에 있어서, 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고, 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 방법.
- [0601] 84. 실시예 82 또는 실시예 83에 있어서, 상기 애플리케이션은 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부는 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 하는, 방법.
- [0602] 85. 실시예 82 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이션의 적어도 일부는 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 병변에 접근하도록 구성되는, 방법.
- [0603] 86. 실시예 82 내지 85 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 상기 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함하는, 방법.
- [0604] 87. 실시예 82 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 디바이스는 내시경을 포함하고, 상기 애플리케이션은 적어도 부분적으로 가요성인, 방법.
- [0605] 88. 실시예 82 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 디바이스는 투관침을 포함하고, 상기 애플리케이션은 실질적으로 강성인, 방법.

- [0606] 89. 실시예 82 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이션은 상기 적어도 하나의 치료제를 상기 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 더 정의하는, 방법.
- [0607] 90. 실시예 82 내지 89 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 중에 상기 애플리케이션의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션과 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 더 포함하는, 방법.
- [0608] 91. 실시예 82 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 시스템은 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 전 또는 투여 중에 상기 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 더 포함하는, 방법.
- [0609] 92. 실시예 82 내지 91 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 방법.
- [0610] 93. 실시예 82 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 갖는, 방법.
- [0611] 94. 실시예 82 내지 91 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 방법.
- [0612] 95. 실시예 82 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 상기 병변을 치료하는 단계는 사이토카인을 코딩하는 적어도 하나의 플라즈미드의 유효 투여량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0613] 96. 실시예 95에서, 상기 사이토카인은 IL-12를 포함하는, 방법.
- [0614] 97. 실시예 95에 있어서, 상기 적어도 하나의 플라즈미드는 타보키노겐 텔세플라즈미드를 포함하는, 방법.
- [0615] 98. 실시예 82 내지 97 중 어느 하나에서, 상기 병변을 치료하는 단계는 적어도 하나의 관문 억제제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 것을 더 포함하는, 방법.
- [0616] 99. 실시예 82 내지 98 중 어느 하나에서, 상기 치료제는 면역조절 폴리펩티드를 암호화하는 적어도 하나의 플라즈미드를 포함하는, 방법.
- [0617] 100. 실시예 99에서, 상기 면역조절 폴리펩티드는 사이토카인, 공동자극 분자, 유전자 보강제, 항원, 유전자 보강제-항원 융합 폴리펩티드, 케모카인, 또는 항원 결합 폴리펩티드를 포함하는, 방법.
- [0618] 101. 실시예 100에서, 상기 면역조절 폴리펩티드는 CXCL9, 항-CD3 scFy 또는 항-CTLA scFy를 포함하는, 방법.
- [0619] 102. 대상체의 병변을 치료하기 위한 시스템으로, 상기 시스템은
- [0620] 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하는 애플리케이션; 및
- [0621] 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결되고, 상기 제1 전극 및 제2 전극에 전기 펄스를 전달해서 상기 병변에 상기 전기 펄스를 투여하도록 구성되는, 발전기; 및
- [0622] 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 전달하도록 구성된 적어도 하나의 약물 전달 채널을 포함하는, 시스템.
- [0623] 103. 실시예 102에 있어서, 상기 복수의 전극은 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고, 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 시스템.
- [0624] 104. 실시예 102 또는 실시예 103에 있어서, 상기 애플리케이션은 제어부; 상기 제어부에 연결된 삽입 관; 및 상기 제어부와 맞물리는 액추에이터를 더 포함하고, 여기서 상기 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능하여 상기 복수의 전극이 상기 후퇴된 위치와 상기 전개된 위치 사이에서 이동하게 하는, 시스템.
- [0625] 105. 실시예 102 내지 104 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스를 더 포함하고, 여기서 상기 애플리케이션의 적어도 일부분은 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통과하여 상기 병변에 접근하도록 구성되는, 시스템.

- [0626] 106. 실시예 102 내지 105 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 디바이스의 상기 적어도 하나의 작업 채널을 통해 상기 적어도 하나의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 더 포함하는, 시스템.
- [0627] 107. 실시예 102 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 디바이스는 내시경을 포함하고, 상기 애플리케이션이터는 적어도 부분적으로 가요성인, 시스템.
- [0628] 108. 실시예 102 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 디바이스는 투관침을 포함하고, 상기 애플리케이션이터는 실질적으로 강성인, 시스템.
- [0629] 109. 실시예 102 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이션이터는 상기 적어도 하나의 치료제를 상기 병변에 전달하도록 구성된 약물 전달 채널을 더 정의하는, 시스템.
- [0630] 110. 실시예 102 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기천공 요법 중 적어도 하나의 투여 중에 상기 애플리케이션이터의 위치를 제어하기 위해 상기 애플리케이션이터와 맞물리는 적어도 하나의 로봇 팔을 더 포함하는, 시스템.
- [0631] 111. 실시예 102 내지 110 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 치료제 또는 상기 전기 펄스 중 적어도 하나의 전달 전 또는 전달 중에 상기 병변의 이미지를 생성하도록 구성된 적어도 하나의 시각화 장치를 더 포함하는, 시스템.
- [0632] 112. 실시예 111에 있어서, 상기 적어도 하나의 시각화 장치는 컴퓨터 단층촬영 스캐너를 포함하는, 시스템.
- [0633] 113. 실시예 102 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 저전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 시스템.
- [0634] 114. 실시예 102 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기 펄스는 700 V/cm 이하의 전계 강도를 갖는, 시스템.
- [0635] 115. 실시예 102 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 고전압 전기 펄스를 출력하도록 구성되는, 시스템.
- [0636] 116. 실시예 102 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 병변을 치료하는 단계는 사이토키인을 코딩하는 적어도 하나의 플라스미드의 유효 투여량을 전달하는 것을 포함하는, 시스템.
- [0637] 117. 실시예 116에서, 상기 적어도 하나의 플라스미드는 타보키노겐 텔세플라스미드를 포함하는, 시스템.
- [0638] 118. 실시예 102 내지 117 중 어느 하나에 있어서, 상기 병변에 상기 적어도 하나의 치료제의 유효 투여량을 전달하는 단계는 상기 적어도 하나의 관문 억제제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 전달하는 것을 더 포함하는, 시스템.
- [0639] 119. 실시예 102 내지 118 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 면역조절 폴리펩티드를 암호화하는 적어도 하나의 플라스미드를 포함하는, 시스템.
- [0640] 120. 실시예 119에서, 상기 면역조절 폴리펩티드는 사이토키인, 공동자극 분자, 유전자 보강제, 항원, 유전자 보강제-항원 융합 폴리펩티드, 케모카인, 또는 항원 결합 폴리펩티드를 포함하는, 시스템.
- [0641] 121. 실시예 119 또는 120에 있어서, 상기 면역조절 폴리펩티드는 CXCL9, 항-CD3 scFv 또는 항-CTLA-4 scFv를 포함하는, 시스템.
- [0642] 122. 전기천공을 위한 애플리케이션이터로서,
- [0643] 제어부;
- [0644] 상기 제어부에 연결된 삽입 관;
- [0645] 상기 제어부와 맞물리고, 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능한, 액추에이터; 및
- [0646] 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 상기 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고;
- [0647] 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 애플리케이션이터.

- [0648] 123. 실시예 122에 있어서, 상기 제1 팁 및 상기 제2 팁은 상기 후퇴된 위치에서 상기 삽입 관 내에서 완전히 오목하게 되고, 여기서 적어도 상기 제1 팁 및 상기 제2 팁은 상기 전개된 위치에서 상기 삽입 관으로부터 인접하는 조직으로 연장되도록 구성되는, 애플리케이션터.
- [0649] 124. 실시예 122 또는 실시예 123에 있어서, 상기 전개된 위치에서, 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 삽입 관의 원위 단부의 외경보다 큰, 애플리케이션터.
- [0650] 125. 실시예 122 내지 124 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 관은 상기 삽입 관의 원위 단부에 정의된 제1 각진 채널 및 제2 각진 채널을 포함하고,
- [0651] 여기서 상기 제1 각진 채널 및 상기 제2 각진 채널은 각각 상기 삽입 관의 길이방향 축에 예각으로 배향되고,
- [0652] 여기서 상기 제1 전극은 상기 전개된 위치에서 상기 제1 각진 채널을 통해 적어도 부분적으로 연장되도록 구성되고,
- [0653] 여기서 상기 제2 전극은 상기 전개된 위치에서 상기 제2 각진 채널을 통해 적어도 부분적으로 연장되도록 구성되고,
- [0654] 여기서 상기 후퇴된 위치에서, 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극은 상기 삽입 관 내에서 서로 평행하게 배치되고, 그리고
- [0655] 여기서 상기 전개된 위치에서, 상기 제1 전극의 적어도 일부분 및 상기 제2 전극의 적어도 일부분은 상기 제1 각진 채널 및 상기 제2 각진 채널의 각각의 예각으로 배치되는, 애플리케이션터.
- [0656] 126. 실시예 122 내지 124 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극과 맞물리는 블래더를 더 포함하고, 여기서 상기 블래더는 상기 후퇴된 위치에서 상기 삽입 관 내에 완전히 배치되고, 여기서 상기 블래더는 상기 전개된 위치에서 상기 삽입 관의 외부에 적어도 부분적으로 배치되는, 애플리케이션터.
- [0657] 127. 실시예 122 내지 126 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극의 적어도 일부분은 니티놀을 포함하고, 여기서 상기 니티놀은 상기 복수의 전극이 상기 전개된 위치에 있는 경우에 형상을 변화시키도록 구성되고, 여기서 상기 니티놀은 신체 온도 위에서 형상을 변화시키도록 구성되는, 애플리케이션터.
- [0658] 128. 실시예 122 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 전극 및 제2 전극 각각에 부착된 니티놀 슬리브를 더 포함하고, 여기서 상기 니티놀은 상기 복수의 전극이 상기 전개된 위치에 있는 경우에 형상을 변화시키도록 구성되고, 여기서 상기 니티놀은 신체 온도 위에서 형상을 변화시키도록 구성되는, 애플리케이션터.
- [0659] 129. 실시예 122 내지 128 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극은 비선형인, 애플리케이션터.
- [0660] 130. 실시예 122-124 또는 127-129 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 관 내에 적어도 부분적으로 이동 가능하게 배치된 캐리어를 더 포함하고, 여기서 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극은 각각 상기 캐리어 내에 적어도 부분적으로 배치되고, 여기서 상기 캐리어는 상기 제1 전극과 연관된 제1 부분 및 상기 제2 전극과 연관된 제2 부분을 정의하고, 여기서 상기 제1 부분 및 상기 제2 부분은 상기 후퇴된 위치로부터 상기 확장된 위치로 이동할 때 서로 반경 방향으로 멀리 확장하도록 구성되는, 애플리케이션터.
- [0661] 131. 실시예 130에 있어서, 상기 액추에이터로부터 힘을 수용해서 상기 캐리어의 상기 제1 부분 및 상기 제2 부분을 반경 방향으로 외향으로 확장시키도록 구성된 내부 부재를 더 포함하는, 애플리케이션터.
- [0662] 132. 실시예 130 또는 실시예 131의 애플리케이션터로, 상기 제1 부분과 상기 제2 부분 사이에 배치된 스프링을 더 포함하고, 여기서 상기 스프링은 상기 캐리어의 상기 제1 부분 및 상기 제2 부분을 반경 방향으로 외향으로 확장시키도록 구성되는, 애플리케이션터.
- [0663] 133. 실시예 122 내지 132 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이션터의 삽입 관을 경유하여 표적 부위와 약물 전달 디바이스를 유체 연결하도록 구성된 약물 전달 채널을 더 포함하는, 애플리케이션터.
- [0664] 134. 실시예 133에 있어서, 상기 액추에이터는 상기 표적 부위를 향해 상기 약물 전달 채널을 변위시키도록 구성되는, 애플리케이션터.
- [0665] 135. 실시예 134에 있어서, 상기 약물 전달 채널은 상기 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 상기 복수의 전극과 동시에 상기 약물 전달 채널의 후퇴된 위치와 상기 약물 전달 채널의 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구

성되는, 애플리케이션터.

- [0666] 136. 실시예 122 내지 135 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 관은 원위 단부에서 관통 틱을 정의하는, 애플리케이션터.
- [0667] 137. 실시예 122 내지 136 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 관은 가요성 부분을 포함하고, 여기서 상기 가요성 부분은 상기 삽입 관의 원위 단부를 조종하도록 구성되는, 애플리케이션터.
- [0668] 138. 실시예 122 내지 137 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 관은 강성 부분을 포함하고, 여기서 상기 강성 부분은 상기 삽입 관의 원위 단부와 상기 애플리케이션터의 제어부 사이에 배치되고, 여기서 상기 애플리케이션터는 상기 삽입 관 내에 배치된 적어도 하나의 케이블을 포함하고, 여기서 상기 적어도 하나의 케이블은 상기 삽입 관의 원위 단부와 상기 강성 부분 사이에서 상기 애플리케이션터에 부착되어 상기 삽입 관의 원위 단부를 조종하는, 애플리케이션터.
- [0669] 139. 전기천공을 위한 시스템으로서,
- [0670] 애플리케이션터로,
- [0671] 제어부;
- [0672] 상기 제어부에 연결된 삽입 관;
- [0673] 상기 제어부와 맞물리고, 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능한, 액추에이터; 및
- [0674] 제1 틱을 갖는 제1 전극 및 제2 틱을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 상기 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고;
- [0675] 여기서 상기 제1 전극의 제1 틱과 상기 제2 전극의 제2 틱 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 상기 애플리케이션터;
- [0676] 작업 채널을 정의하는 삽입 디바이스로, 여기서 상기 애플리케이션터의 삽입 관의 적어도 일부분은 상기 작업 채널을 통과하도록 구성되는, 상기 삽입 디바이스;
- [0677] 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결되고, 전기 신호를 상기 복수의 전극에 전달하도록 구성되는, 발전기; 및
- [0678] 상기 삽입 디바이스의 작업 채널을 통해 하나 이상의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 포함하는, 시스템.
- [0679] 140. 실시예 139에 있어서, 상기 전개된 위치에서, 상기 제1 전극의 제1 틱과 상기 제2 전극의 제2 틱 사이의 거리는 상기 작업 채널의 내경보다 큰, 시스템.
- [0680] 141. 실시예 139 또는 실시예 140에 있어서, 상기 후퇴된 위치에서, 상기 삽입 관의 부분 및 복수의 전극은 상기 삽입 디바이스의 작업 채널을 통과하도록 구성되는, 시스템.
- [0681] 142. 실시예 139 내지 141 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기가 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극에 전기 신호를 송신하고 상기 제1 전극 및 상기 제2 전극 사이에 배치된 조직의 임피던스를 나타내는 전기 신호를 수신하게 하도록 구성된 프로세서를 더 포함하는, 시스템.
- [0682] 143. 실시예 139 내지 142 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 디바이스는 내시경을 포함하는, 시스템.
- [0683] 144. 실시예 143에 있어서, 상기 내시경은 기관지경을 포함하는, 시스템.
- [0684] 145. 실시예 139 내지 144 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이션터는 상기 애플리케이션터의 삽입 관을 경유하여 표적 부위와 약물 전달 디바이스를 유체 연결하도록 구성된 약물 전달 채널을 더 포함하는, 시스템.
- [0685] 146. 실시예 145에 있어서, 상기 액추에이터는 상기 표적 부위를 향해 상기 약물 전달 채널을 변위시키도록 구성되는, 시스템.
- [0686] 147. 실시예 139 내지 146 중 어느 하나에 있어서, 상기 약물 전달 채널은 상기 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 상기 복수의 전극과 동시에 상기 약물 전달 채널의 후퇴된 위치와 상기 약물 전달 채널의 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되는, 시스템.

- [0687] 148. 실시예 139 내지 147 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 관은 가요성 부분을 포함하고, 여기서 상기 가요성 부분은 상기 삽입 관의 원위 단부를 조종하도록 구성되는, 시스템.
- [0688] 149. 실시예 139 내지 148 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 관은 강성 부분을 포함하고, 여기서 상기 강성 부분은 상기 삽입 관의 원위 단부와 상기 애플리케이션의 제어부 사이에 배치되고, 여기서 상기 애플리케이션은 상기 삽입 관 내에 배치된 적어도 하나의 케이블을 포함하고, 여기서 상기 적어도 하나의 케이블은 상기 삽입 관의 원위 단부와 상기 강성 부분 사이에서 상기 애플리케이션에 부착되어 상기 삽입 관의 원위 단부를 조종하는, 시스템.
- [0689] 150. 실시예 139 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 상기 애플리케이션은 약물 전달 채널을 포함하고, 여기서 상기 약물 전달 디바이스는 상기 약물 전달 채널을 경유하여 상기 하나 이상의 치료제를 전달하도록 구성되는, 시스템.
- [0690] 151. 종양을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은
- [0691] 삽입 디바이스의 원위 단부가 표적 부위에 인접하여 배치될 때까지 삽입 디바이스를 환자 내로 삽입하는 단계;
- [0692] 애플리케이션의 삽입 관을 상기 삽입 디바이스의 작업 채널 내에 삽입해서, 복수의 전극을 포함하는, 상기 삽입 관의 원위 단부가 상기 표적 부위에 인접하게 위치되도록 하는 단계;
- [0693] 상기 삽입 디바이스의 작업 채널을 경유하여 약물 전달 디바이스로부터 상기 표적 부위로 치료제를 투여하는 단계;
- [0694] 하나 이상의 전기 펄스를 발전기로부터 상기 전극으로 전달해서 상기 표적 부위에서 조직을 전기천공하는 단계; 및
- [0695] 상기 애플리케이션과 삽입 디바이스를 상기 환자에게서 제거하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0696] 152. 실시예 151에 있어서, 치료제를 투여하는 단계는 상기 약물 전달 디바이스의 일부분을 상기 삽입 디바이스의 작업 채널 내로 삽입해서, 상기 약물 전달 디바이스의 일부분이 상기 표적 부위에 인접하여 위치되도록 하는 단계를 포함하고; 및
- [0697] 여기서 상기 방법은 상기 약물 전달 디바이스의 일부분을 상기 삽입 디바이스로부터 제거하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0698] 153. 실시예 151 또는 실시예 152에 있어서, 상기 애플리케이션의 삽입 관을 상기 작업 채널 내로 삽입하는 단계는 상기 표적 부위에 인접하게 약물 전달 채널을 위치시키는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0699] 154. 실시예 151 내지 133 중 어느 하나에 있어서, 상기 삽입 관을 삽입한 후 및 상기 치료제를 투여하거나 상기 하나 이상의 전기 펄스를 전달하기 전에 상기 애플리케이션을 작동시켜서 상기 복수의 전극 및 상기 약물 전달 채널을 전개된 위치로 이동시키는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0700] 155. 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [0701] a) 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및
- [0702] b) 전기천공 요법을 상기 종양에 투여하는 단계를 포함하되, 상기 전기천공 요법은 실시예 102 내지 121 또는 139 내지 150 중 어느 하나의 시스템을 사용하여 상기 종양에 전기 펄스를 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0703] 156. 실시예 155에 있어서, 상기 치료제는 상기 애플리케이션의 약물 전달 디바이스를 경유하여 투여되는, 방법.
- [0704] 157. 실시예 155 또는 실시예 156에 있어서, 상기 치료제는 치료용 폴리펩티드를 암호화하는 발현 벡터를 포함하는, 방법.
- [0705] 158. 실시예 157에서, 상기 발현 벡터는 공동-자극 폴리펩티드, 면역조절 폴리펩티드, 면역자극 사이토카인, 관문 억제제, 보강제, 항원, 유전자 보강제-항원 융합 폴리펩티드, 케모카인, 또는 항원 결합 폴리펩티드 중 하나 이상을 암호화하는, 방법.
- [0706] 159. 실시예 158에 있어서, 상기 공동-자극 분자는 GITR, CD137, CD134, CD40L, 및 CD27 작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

- [0707] 160. 실시예 158 또는 실시예 159에 있어서, 상기 발현 벡터는 CXCL9, 항-CD3 scFv, 또는 항-CTLA-4 scFv를 포함하는 폴리펩티드를 암호화하는, 방법.
- [0708] 161. 실시예 158 내지 160 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역자극 사이토카인은 TNF α , IL-1, IL-10, IL-12, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-15, IL-15R α , IL-23, IL-27, IFN α , IFN β , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-21, TGF β , 및 TNF α , IL-1, IL-10, IL-12, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-15, IL-15R α , IL-23, IL-27, IFN α , IFN β , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-21, TGF β 의 임의의 2개의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0709] 162. 실시예 155 내지 161 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 관문 억제제의 유효 투여량을 상기 대상체에 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0710] 163. 실시예 162에 있어서, 상기 관문 억제제는 전신 투여되는, 방법.
- [0711] 164. 실시예 162 또는 실시예 163에 있어서, 상기 관문 억제제는 면역자극 사이토카인을 암호화하는 발현 벡터 상 또는 제2 발현 벡터 상에 암호화되고 전기천공 요법에 의해 암성 종양에 전달되는, 방법.
- [0712] 165. 실시예 162 내지 164 중 어느 하나에 있어서, 상기 관문 억제제는 상기 면역자극 사이토카인의 전기천공 이전에, 동시에, 및/또는 이후에 투여되는, 방법.
- [0713] 166. 실시예 157 내지 165 중 어느 하나에 있어서, 상기 발현 벡터는,
- [0714] a) P - A - T - C,
- [0715] b) P - A - T - B - T - C, 또는
- [0716] c) P - C - T - A -T - B를 포함하고
- [0717] 여기서 P는 프로모터이고, T는 번역 변형 요소이고, A는 면역조절 분자, 면역조절분자 사슬 또는 공동-자극 분자를 암호화하고, B는 면역조절 분자, 면역조절 분자 사슬 또는 공동-자극 분자를 암호화하고, C는 면역조절 분자, 면역조절 분자 사슬, 공동자극 분자, 유전자 보강제, 항원, 유전자 보강제-항원 융합 폴리펩티드, 케모카인, 또는 항원 결합 폴리펩티드를 암호화하는, 방법.
- [0718] 167. 실시예 157-166 중 어느 하나에 있어서, 상기 발현 벡터는 CXCL9, 항-CD3 scFv, 또는 항-CTLA-4 scFv를 포함하는 폴리펩티드를 암호화하는, 방법.
- [0719] 168. 실시예 155 내지 167 중 어느 하나에 있어서, 상기 종양에 접근하기 위해 상기 애플리케이션의 원위 단부로 조직을 뚫는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0720] 169. 포유류 조직에서 종양 세포 성장의 재발을 감소시키는 방법으로, 상기 방법은
- [0721] a) 치료제를 상기 종양 및/또는 종양 변연 조직에 투여하는 단계;
- [0722] b) 실시예 102 내지 150 중 어느 하나의 발전기 및 애플리케이션을 사용하여 상기 종양 및/또는 상기 종양 변연 조직에 전기천공 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0723] 170. 실시예 169에 있어서, 치료제를 투여하는 단계는 상기 치료제를 암호화하는 발현 벡터를 상기 종양 및/또는 종양 변연 조직 내로 주사하는 것을 포함하는, 방법.
- [0724] 171. 실시예 169 또는 실시예 170에 있어서, 상기 전기천공 요법은 상기 종양의 외과적 절제 또는 절개 전 또는 후에 투여되는, 방법.
- [0725] 172. 실시예 169 내지 171 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 저전압 발전기를 포함하는, 방법.
- [0726] 173. 실시예 169 내지 172 중 어느 하나에 있어서, 상기 전기천공 요법은 400 V/cm 이하의 전기장을 생성하는 저전압 발전기를 사용하여 투여되는, 방법.
- [0727] 174. 실시예 169 내지 171 중 어느 하나에 있어서, 상기 발전기는 고전압 발전기를 포함하는, 방법.
- [0728] 175. 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [0729] 적어도 하나의 DNA 기반 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에 투여하는 단계;
- [0730] 전기천공 애플리케이션 및 발전기를 사용하여 상기 적어도 하나의 DNA 기반 치료제를 상기 종양의 복수의 세포

내로 형질감염시키는 단계;를 포함하고

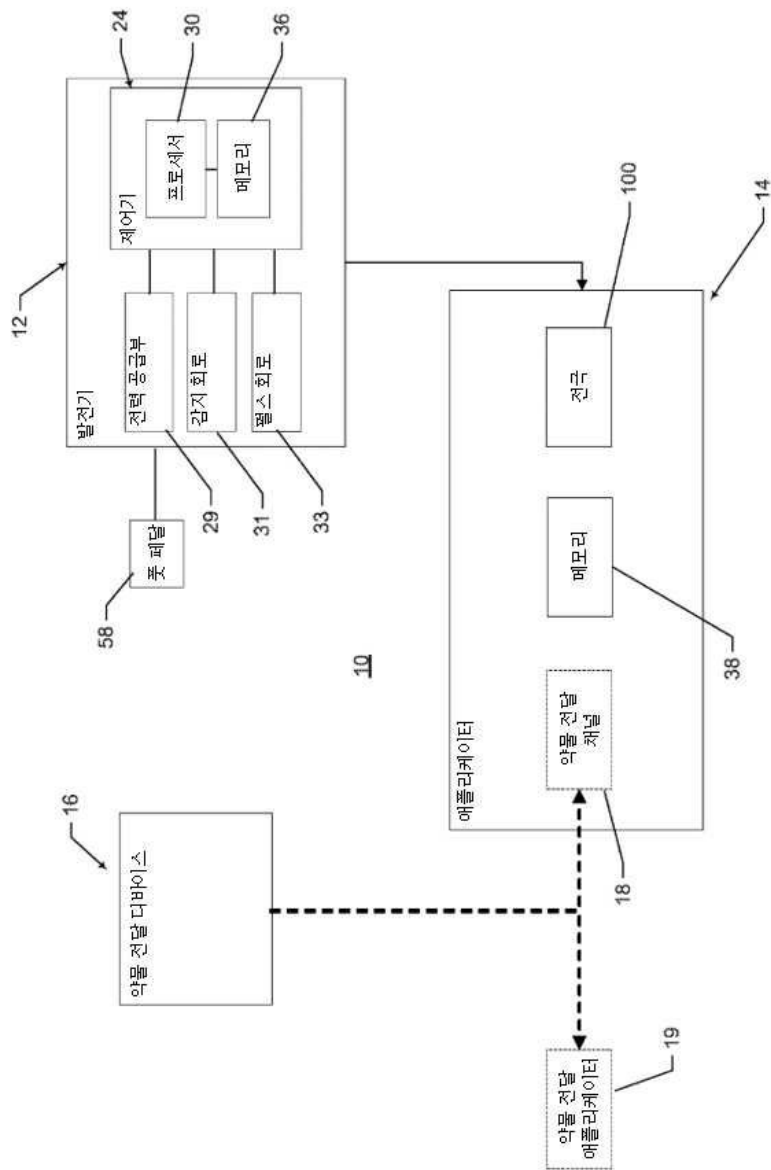
- [0731] 여기서 상기 발전기는 상기 전기천공 애플리케이터를 경유하여 상기 종양에 저전압 전기천공 펄스를 인가하도록 구성되고; 그리고
- [0732] 여기서 상기 적어도 하나의 DNA 기반 치료제의 8-10%가 상기 종양의 세포 내로 형질감염되는, 방법.
- [0733] 176. 실시예 175에 있어서, 상기 애플리케이터는
- [0734] 제어부;
- [0735] 상기 제어부에 연결된 삽입 관;
- [0736] 상기 제어부와 맞물리고, 액추에이터의 적어도 일부는 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능한, 액추에이터; 및
- [0737] 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 상기 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고;
- [0738] 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 방법.
- [0739] 177. 실시예 176에 있어서, 상기 발전기는 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결되고, 상기 발전기는 전기 신호를 상기 복수의 전극에 전달하도록 구성되는, 방법.
- [0740] 178. 실시예 175 내지 177 중 어느 하나에 있어서, 각각의 저전압 전기천공 펄스는 1 ms 이상의 지속 시간을 정의하는, 방법.
- [0741] 179. 실시예 178에 있어서, 각각의 저전압 전기천공 펄스는 0.5 ms 내지 1 초의 지속 시간을 정의하는, 방법.
- [0742] 180. 실시예 175 내지 179 중 어느 하나에 있어서, 상기 저전압 전기천공 펄스는 600 V 이하의 전압을 포함하는, 방법.
- [0743] 181. 실시예 175 내지 180 중 어느 하나에 있어서, 상기 저전압 전기천공 펄스는 600 V 내지 5 V의 전압을 포함하는, 방법.
- [0744] 182. 실시예 175 내지 181 중 어느 하나에 있어서, 상기 저전압 전기천공 펄스는 700 V/cm 이하의 필드를 포함하는, 방법.
- [0745] 183. 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [0746] 적어도 하나의 DNA 기반 치료제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계;
- [0747] 전기천공 애플리케이터 및 발전기를 사용하여 상기 적어도 하나의 DNA 기반 치료제를 상기 종양의 복수의 세포 내로 형질감염시키는 단계;를 포함하고
- [0748] 여기서 상기 발전기는 상기 전기천공 애플리케이터를 경유하여 상기 종양에 고전압 전기천공 펄스를 인가하도록 구성되고; 그리고
- [0749] 여기서 상기 적어도 하나의 DNA 기반 치료제의 8-10%가 상기 종양의 세포 내로 형질감염되는, 방법.
- [0750] 184. 대상체에서 관문 억제제 요법에 대한 반응성을 증가시키는 방법으로,
- [0751] 사이토카인을 코딩하는 적어도 하나의 플라스미드의 유효 투여량으로 상기 대상체에서의 종양을 주사하는 단계; 및
- [0752] 전기천공 요법을 상기 종양에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0753] 185. 실시예 184에 있어서, 상기 종양은 간 내에 있는, 방법.
- [0754] 186. 실시예 184 또는 실시예 185에 있어서, 상기 종양은 간세포 암종인, 방법.
- [0755] 187. 실시예 184 내지 186 중 어느 하나에서, 상기 사이토카인은 TNF α , IL-1, IL-10, IL-12, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-15, IL-15R α , IL-23, IL-27, IFN α , IFN β , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-21,

TGFβ, 및 TNFα, IL-1, IL-10, IL-12, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-15, IL-15Rα, IL-23, IL-27, IFNα, IFNβ, IFNγ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-21, TGFβ의 임의의 2개의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

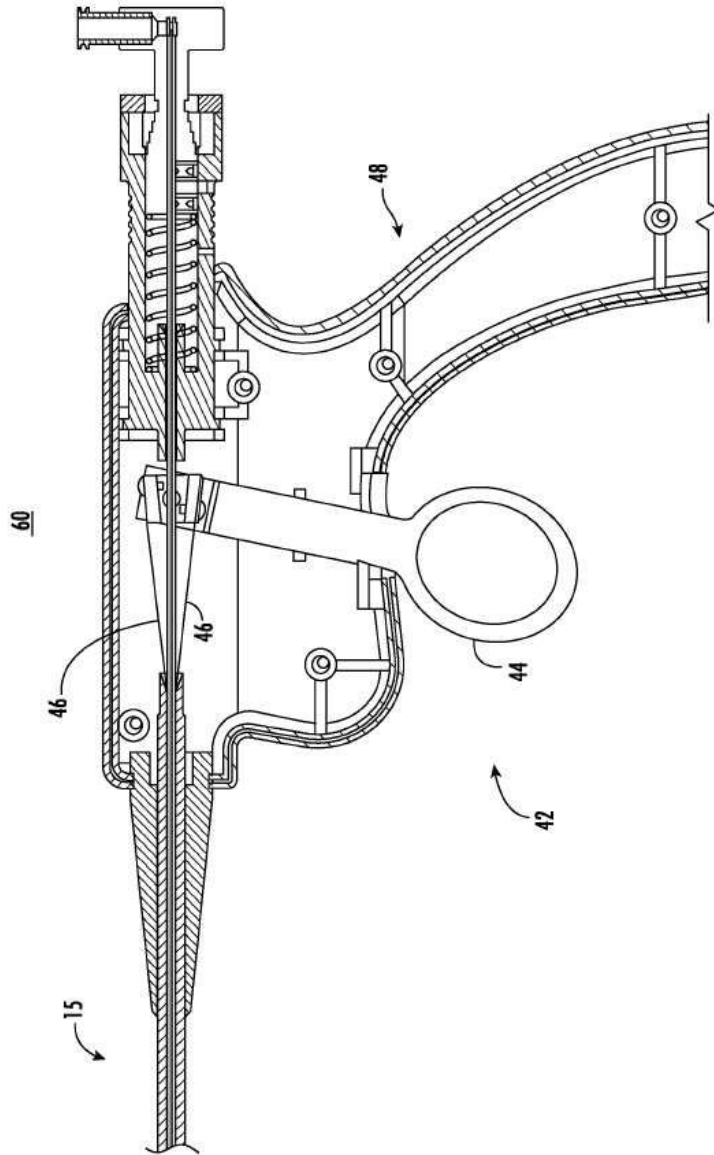
- [0756] 188. 실시예 184 내지 187 중 어느 하나에서, 상기 사이토카인은 IL-12인, 방법.
- [0757] 189. 실시예 184 내지 188 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 관문 억제제 요법에 대해 낮은 반응성 또는 비반응성을 가졌거나, 현재 갖고 있거나, 또는 가질 것으로 예측되는, 방법.
- [0758] 190. 실시예 184 내지 189 중 어느 하나에 있어서, 관문 억제제 요법을 조절하는 단계는 적어도 하나의 관문 억제제의 유효 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한, 방법.
- [0759] 191. 전기천공을 위한 투관침 기반 시스템으로서,
- [0760] 애플리케이션으로,
- [0761] 제어부;
- [0762] 상기 제어부에 연결된 삽입 관;
- [0763] 상기 제어부와 맞물리고, 액추에이터의 적어도 일부분은 상기 제어부 및 상기 삽입 관에 대해 이동 가능한, 액추에이터; 및
- [0764] 제1 팁을 갖는 제1 전극 및 제2 팁을 갖는 제2 전극을 포함하는 복수의 전극을 포함하고, 여기서 상기 복수의 전극은 상기 액추에이터에 의한 작동에 응답하여 후퇴된 위치와 전개된 위치 사이에서 이동하도록 구성되고;
- [0765] 여기서 상기 제1 전극의 제1 팁과 상기 제2 전극의 제2 팁 사이의 거리는 상기 후퇴된 위치에서보다 상기 전개된 위치에서 더 큰, 상기 애플리케이션
- [0766] 작업 채널을 정의하는 투관침으로서, 상기 애플리케이션의 삽입 관의 적어도 일부분이 상기 작업 채널을 통과하도록 구성되는, 상기 투관침;
- [0767] 상기 복수의 전극에 전기적으로 연결되고, 전기 신호를 상기 복수의 전극에 전달하도록 구성되는, 발전기; 및
- [0768] 상기 투관침의 작업 채널을 통해 하나 이상의 치료제를 전달하도록 구성된 약물 전달 디바이스를 포함하는, 시스템.
- [0769] 본원에 기재된 본 발명의 많은 변형에 및 다른 실시예는 이들 발명이 전술한 설명 및 관련 도면에 제시된 교시의 이점을 갖는 것과 관련된 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자에게 떠오르게 될 것이다. 따라서, 본 발명은 개시된 특정 실시예들로 제한되어서는 안되며, 변형 및 다른 실시예들은 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되도록 의도된다는 것을 이해해야 한다. 또한, 전술한 설명 및 연관된 도면이 요소 및/또는 기능의 특정 예시적인 조합의 맥락에서 예시적인 실시예를 설명하지만, 첨부된 청구범위의 범위를 벗어나지 않고 대안적인 실시예에 의해 요소 및/또는 기능의 상이한 조합이 제공될 수 있음을 이해해야 한다. 이와 관련하여, 예를 들어, 위에서 명시적으로 설명된 것들과 상이한 요소들 및/또는 기능들의 조합이 또한 첨부된 청구범위 중 일부에 개시될 수 있는 바와 같이 고려된다. 본 명세서에서 특정 용어가 이용되지만, 이들은 단지 일반적이고 기술적 의미로만 사용되며, 제한의 목적으로는 사용되지 않는다.

도면

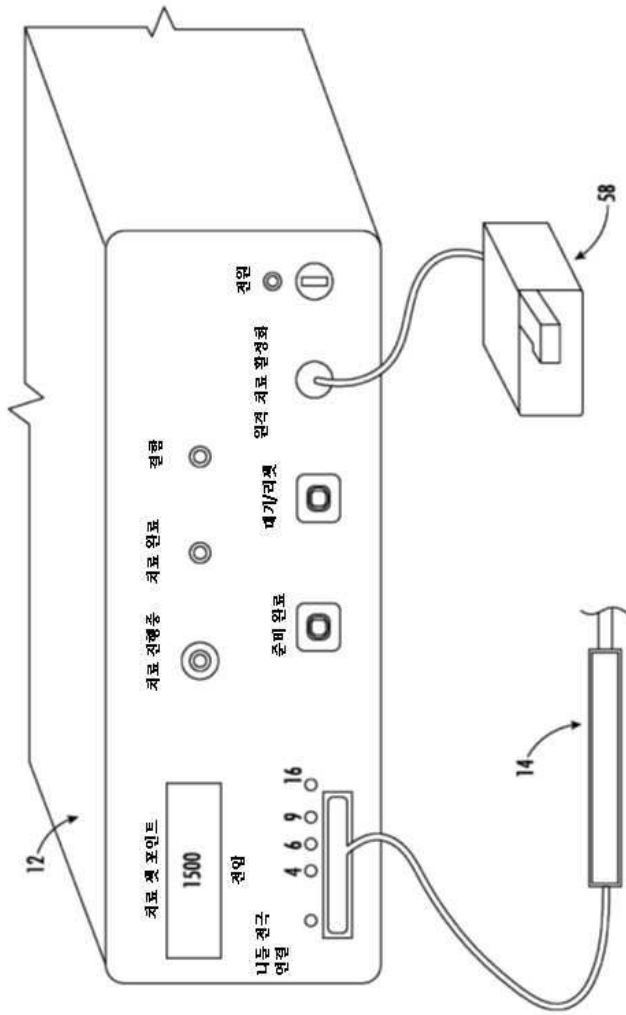
도면1



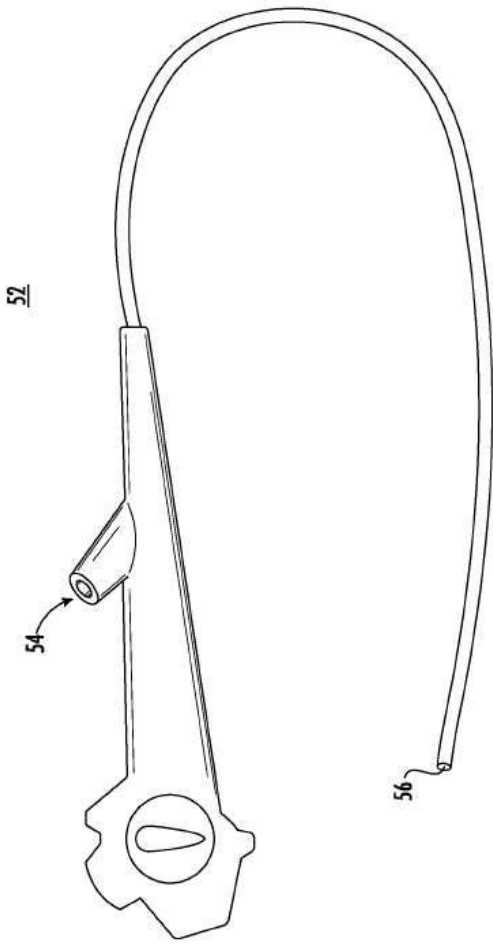
도면2



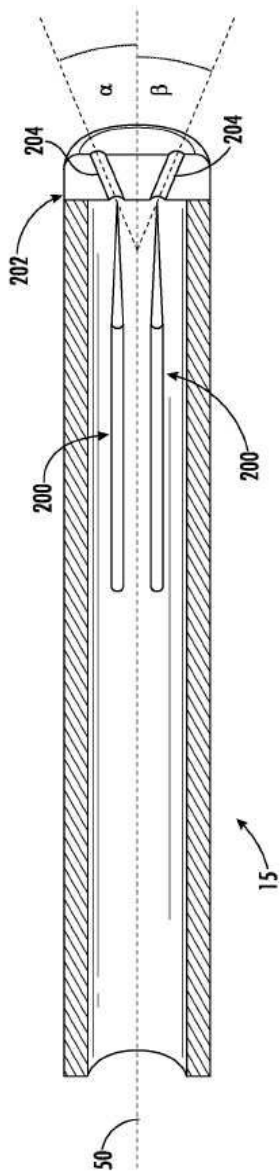
도면3



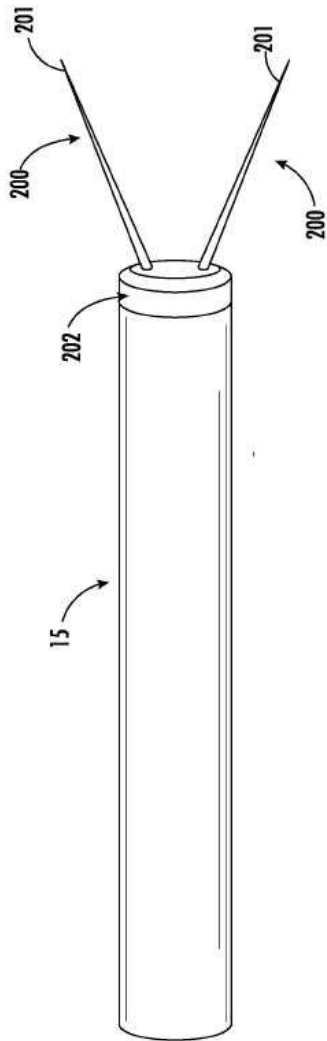
도면4



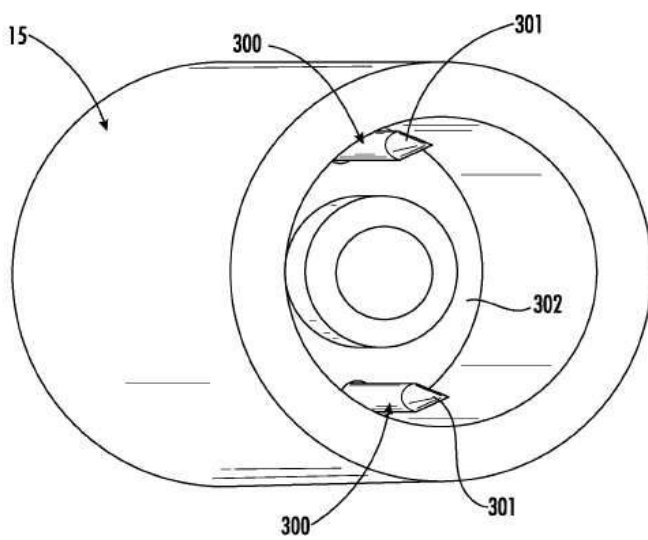
도면5



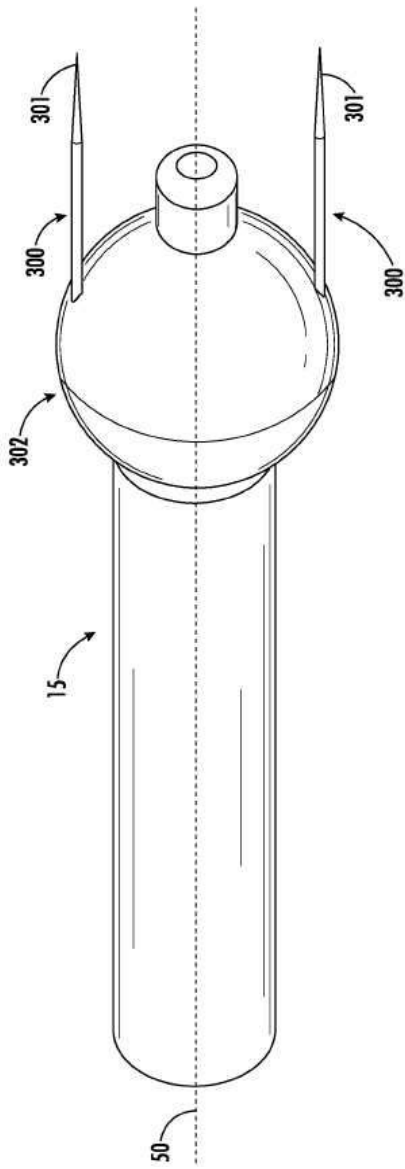
도면6



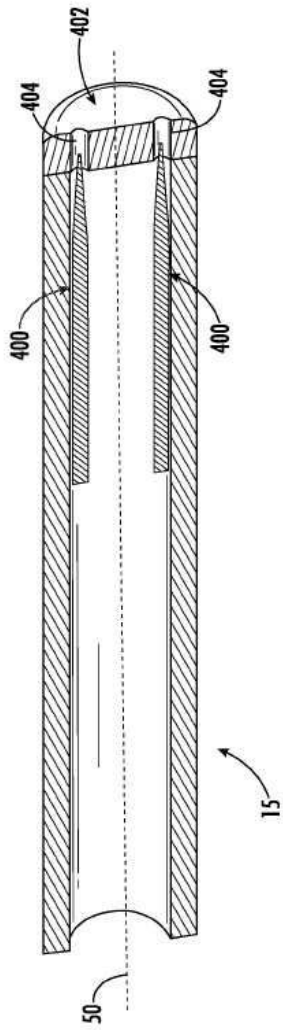
도면7



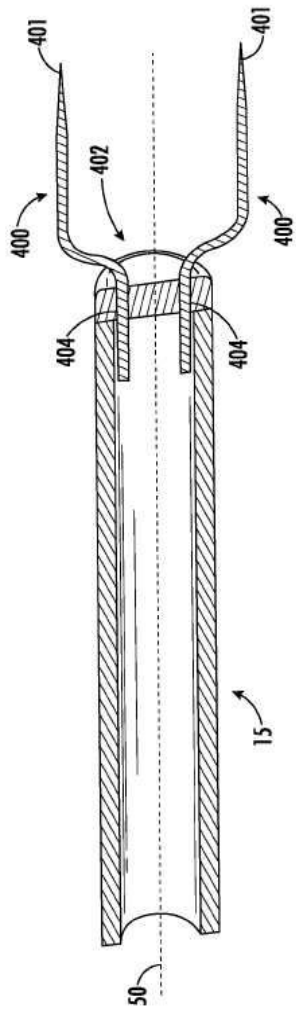
도면8



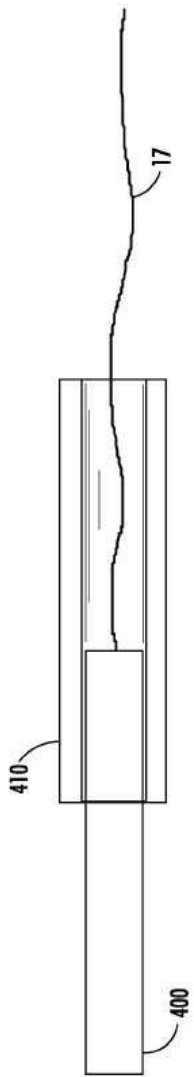
도면9



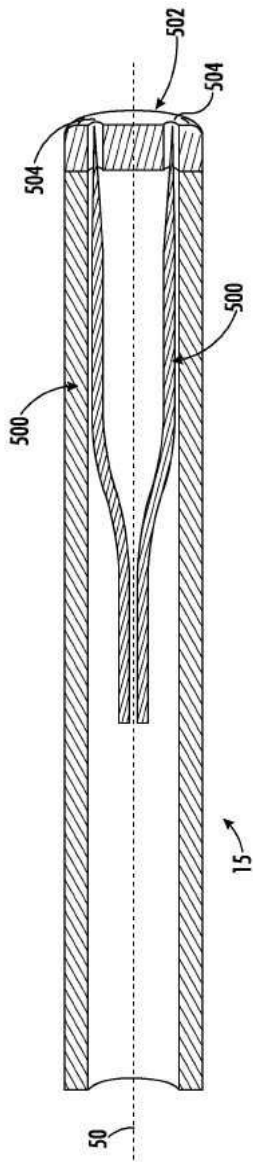
도면10



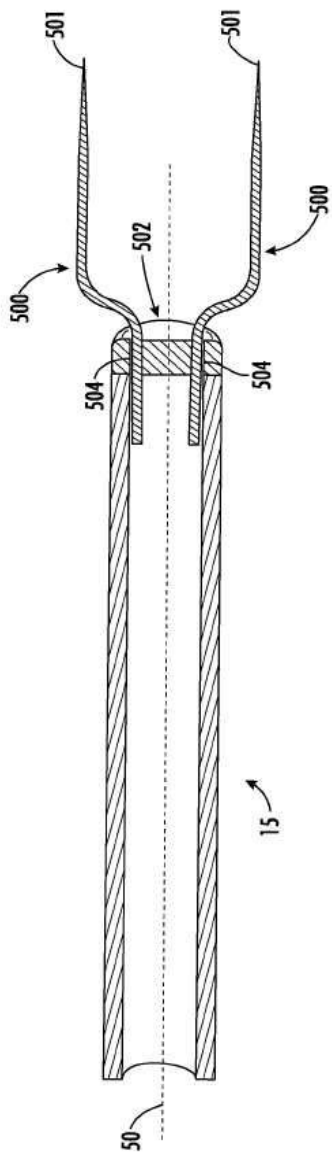
도면11



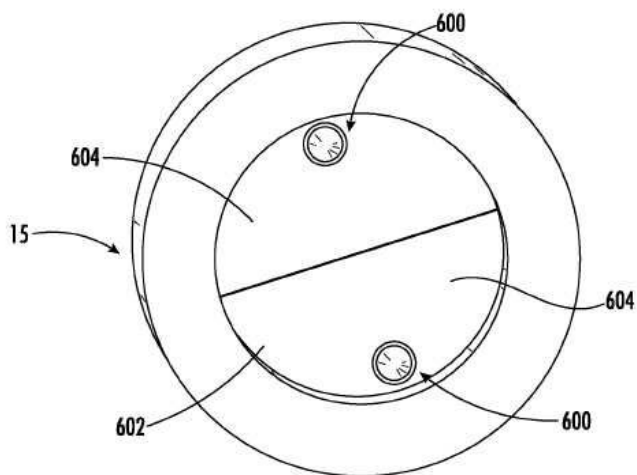
도면12



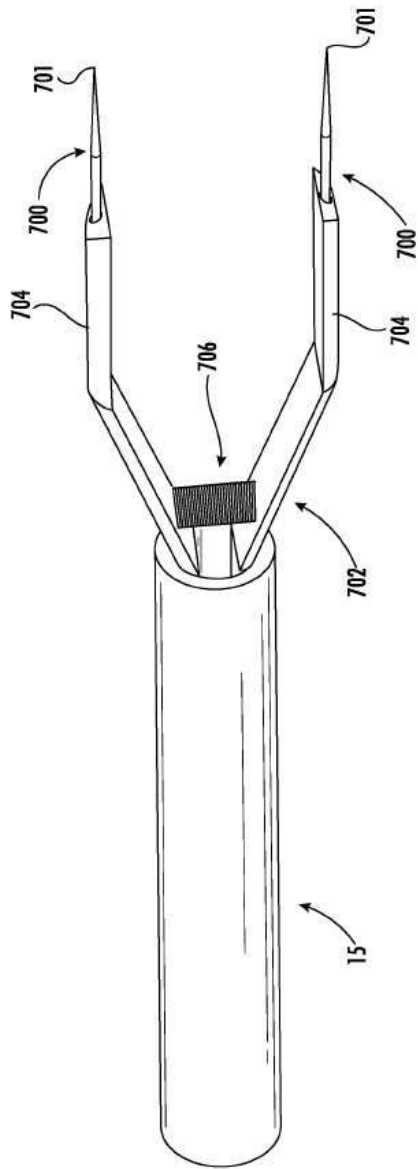
도면13



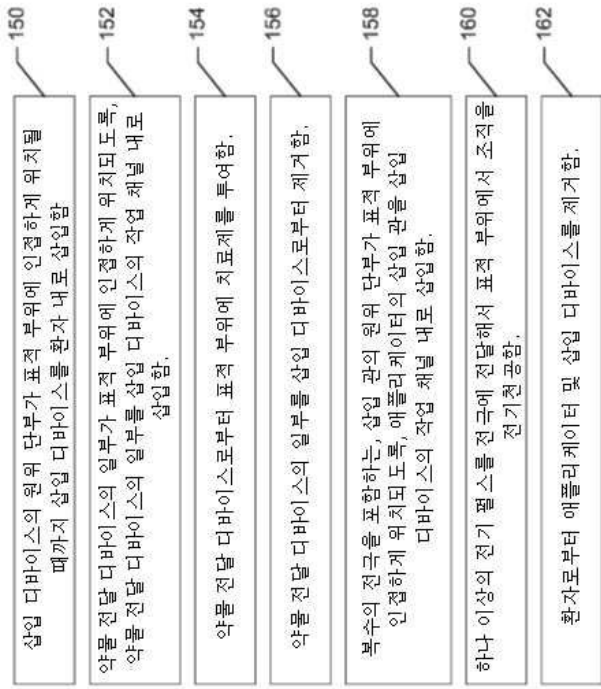
도면14



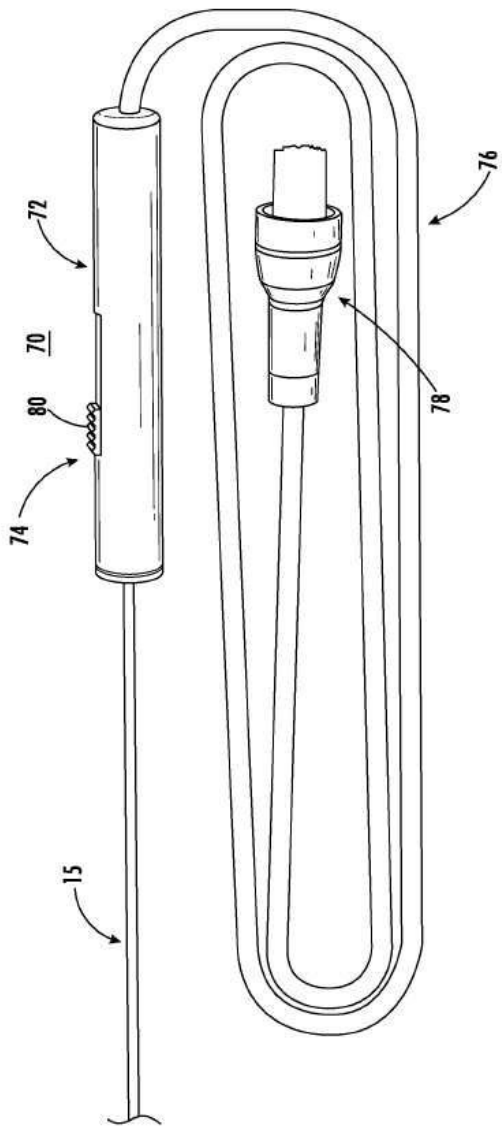
도면17



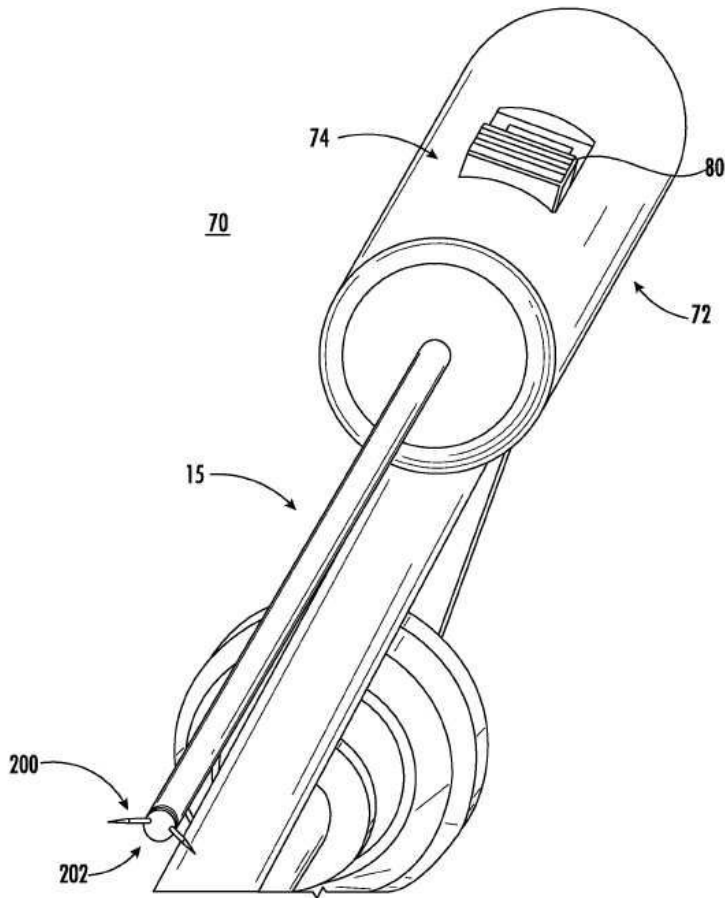
도면18



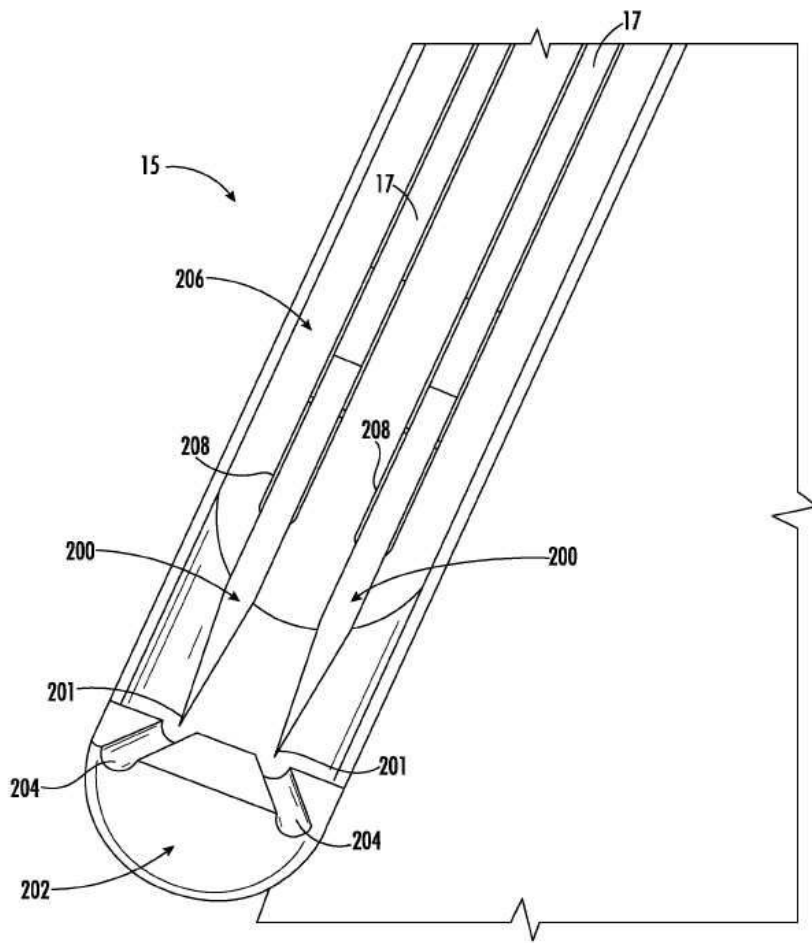
도면19



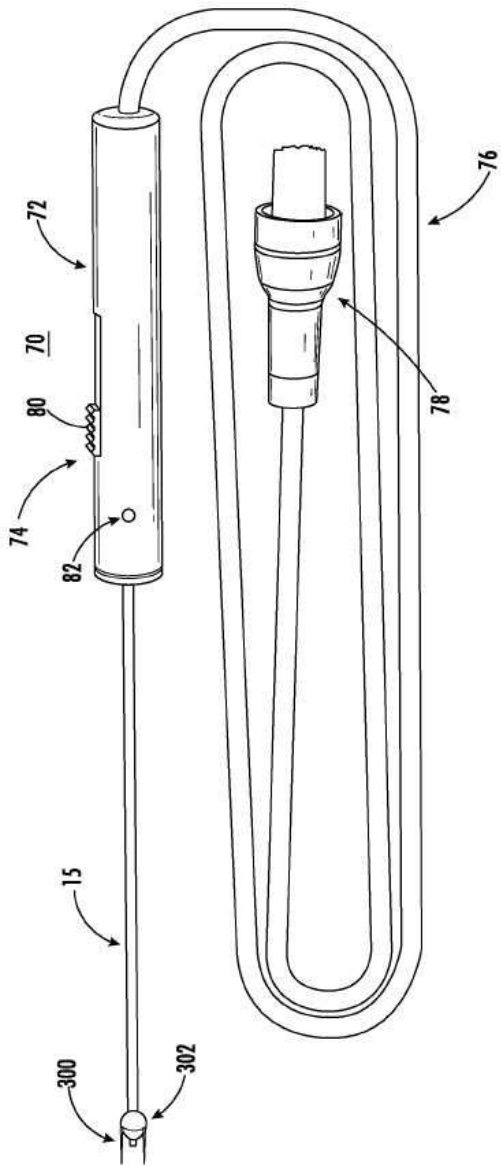
도면20



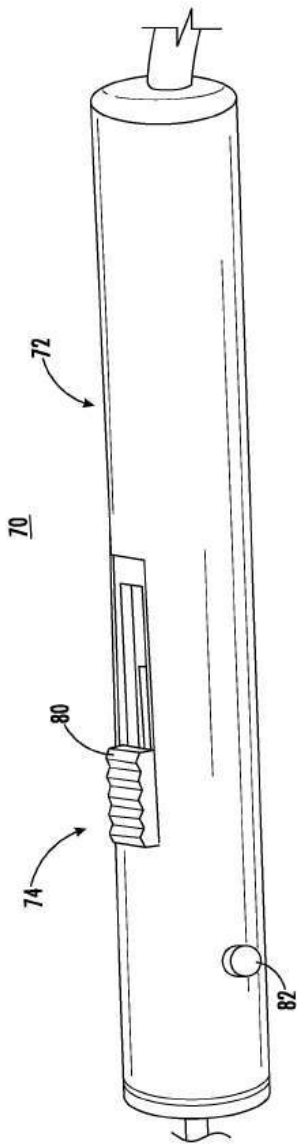
도면21



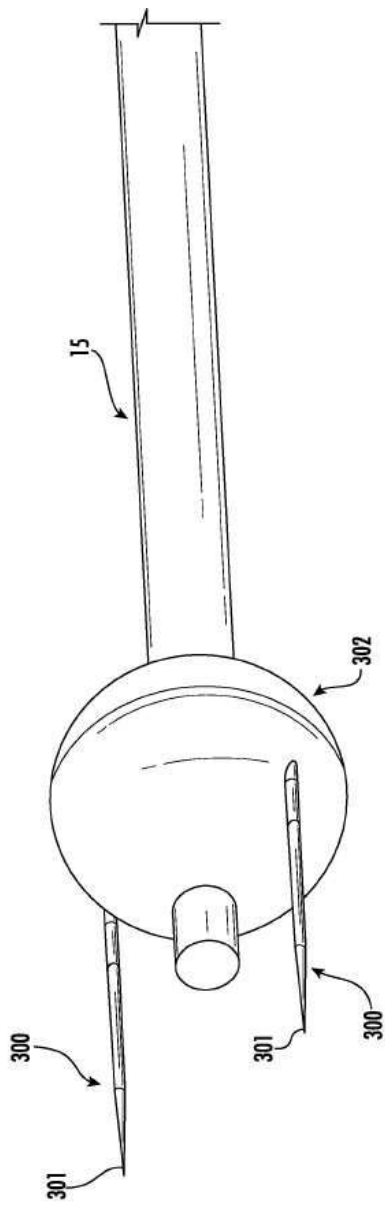
도면22



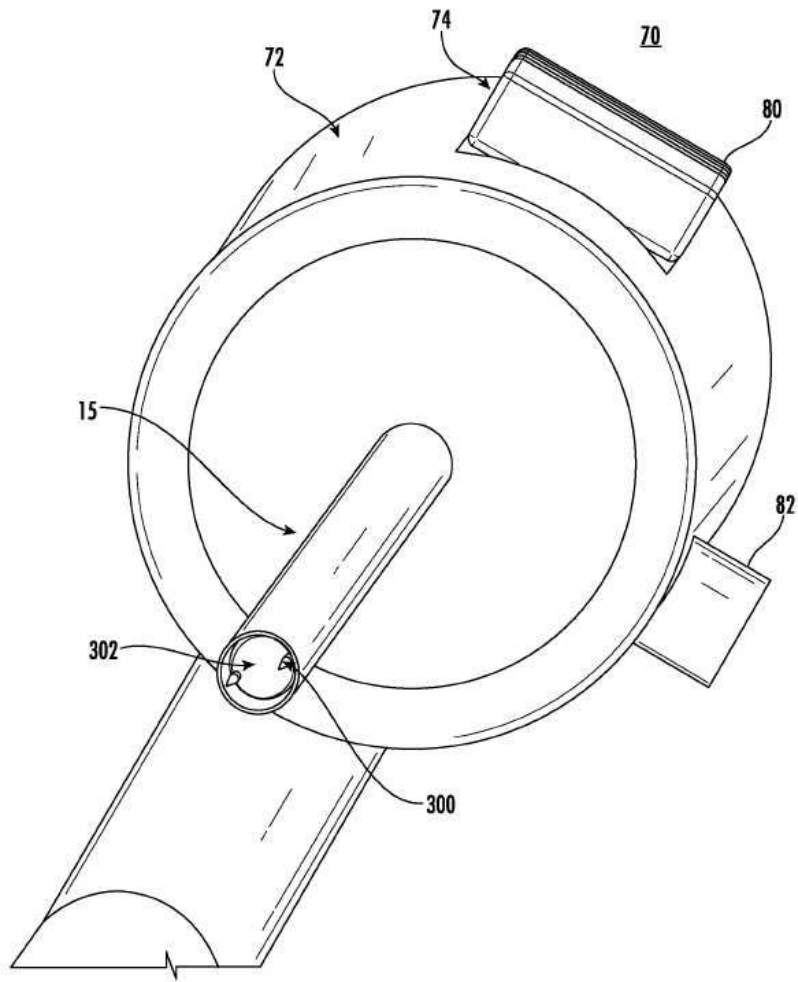
도면23



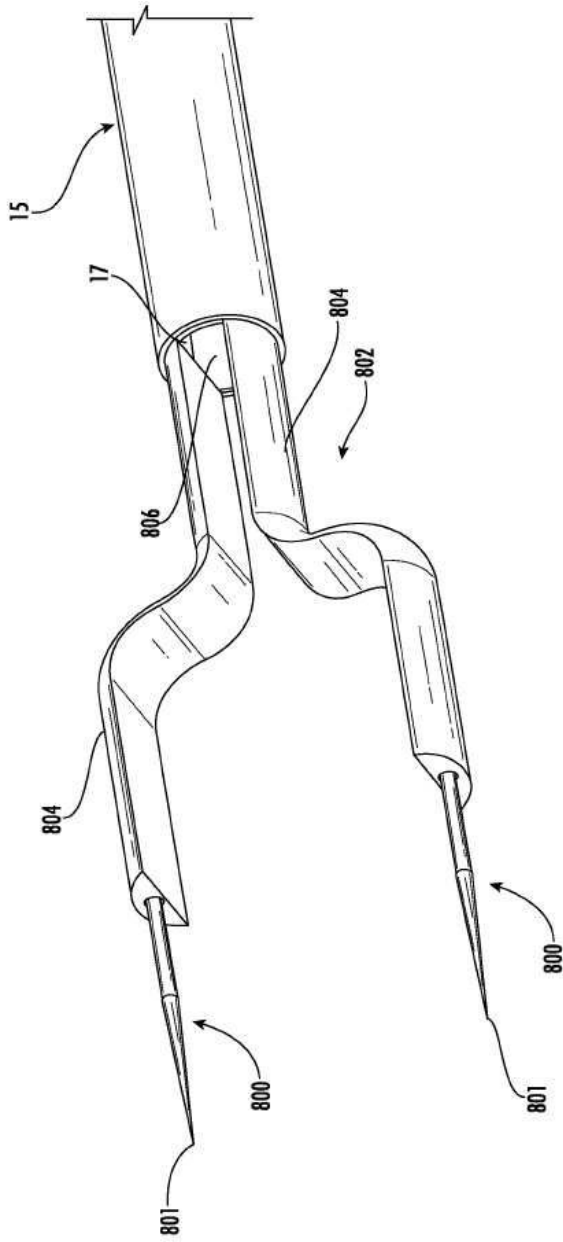
도면24



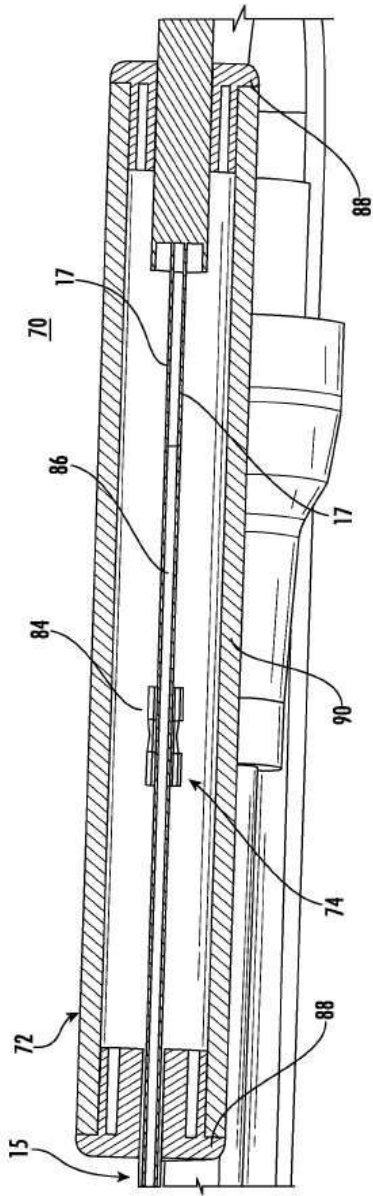
도면25



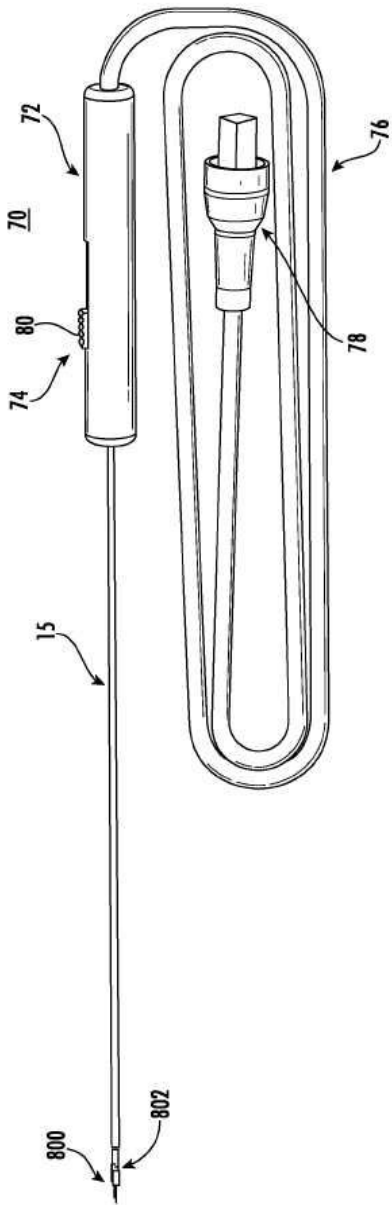
도면26



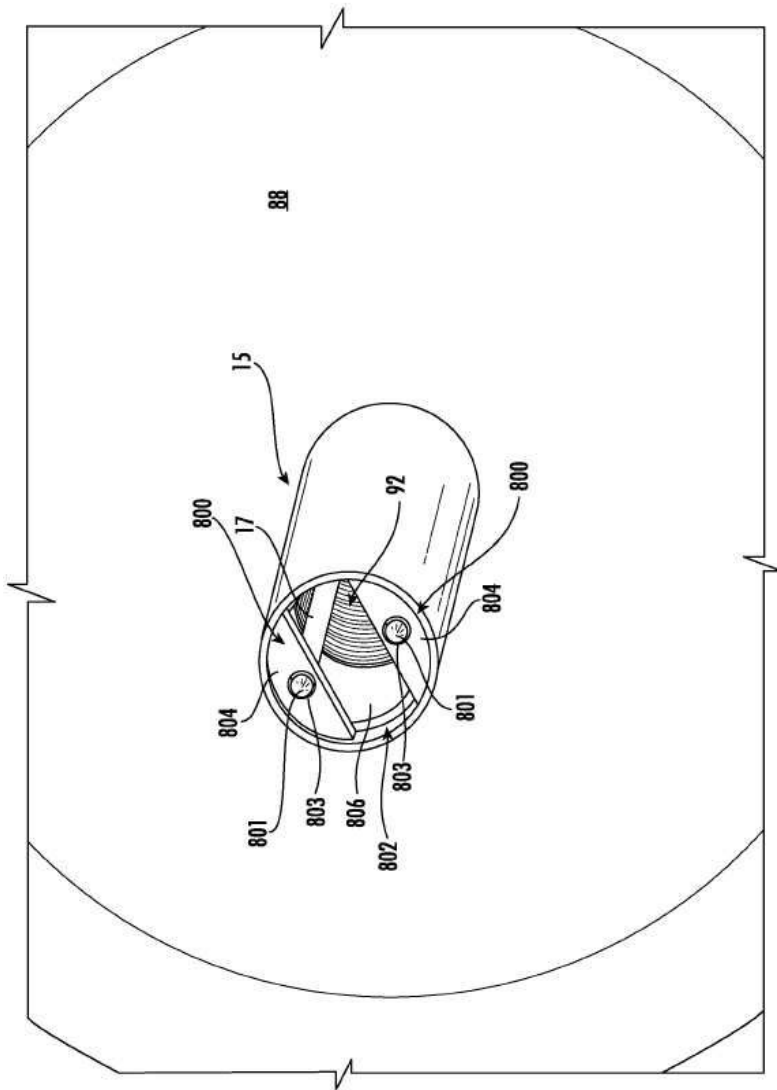
도면27



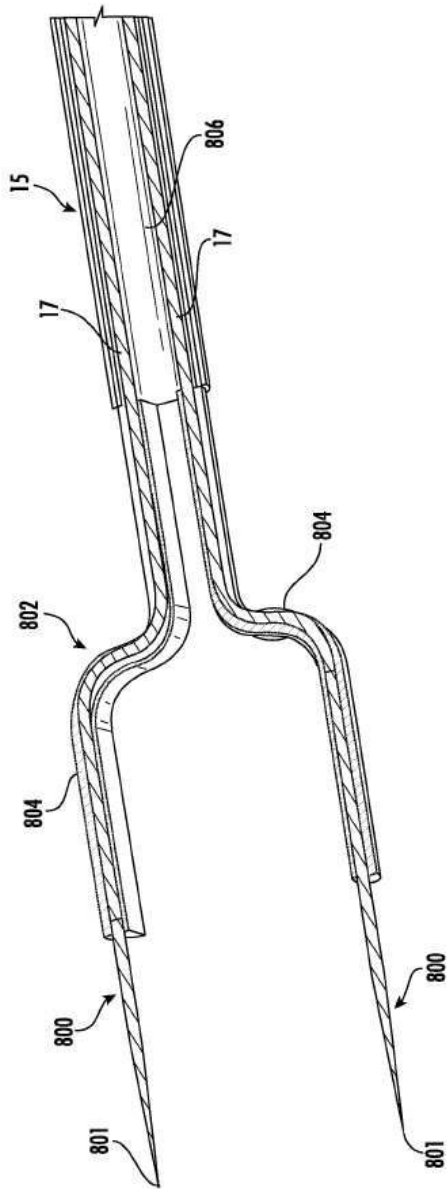
도면28



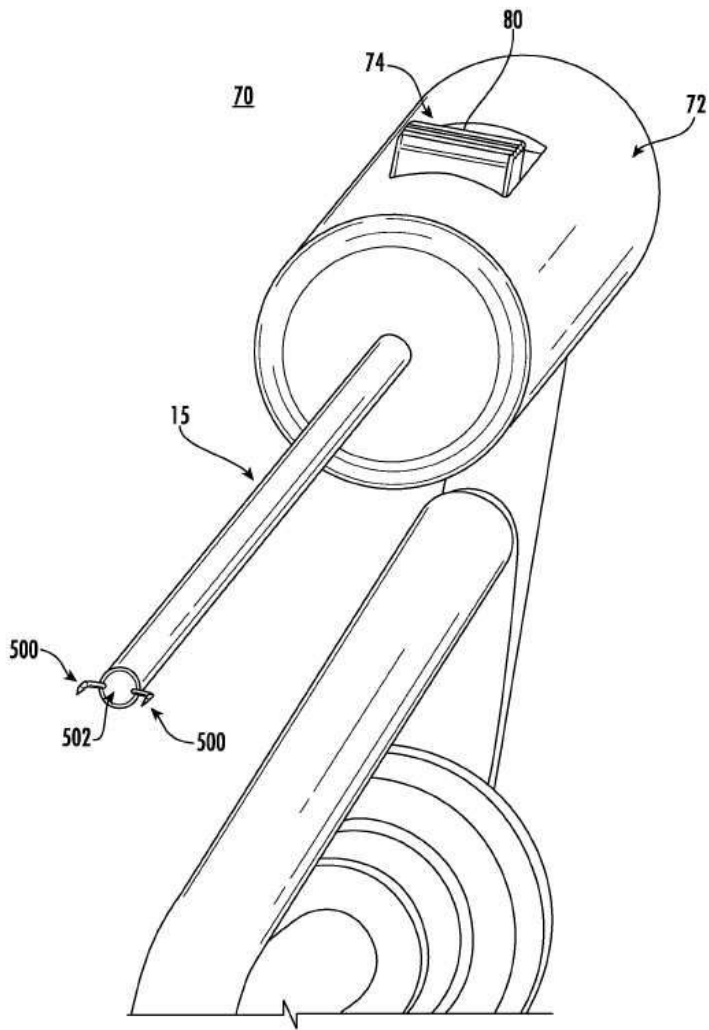
도면29



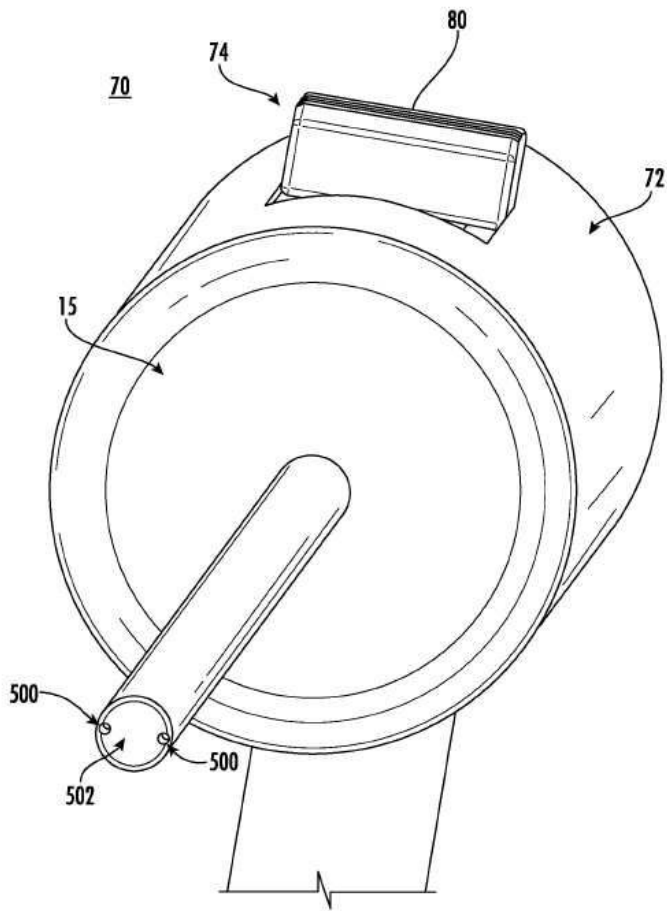
도면30



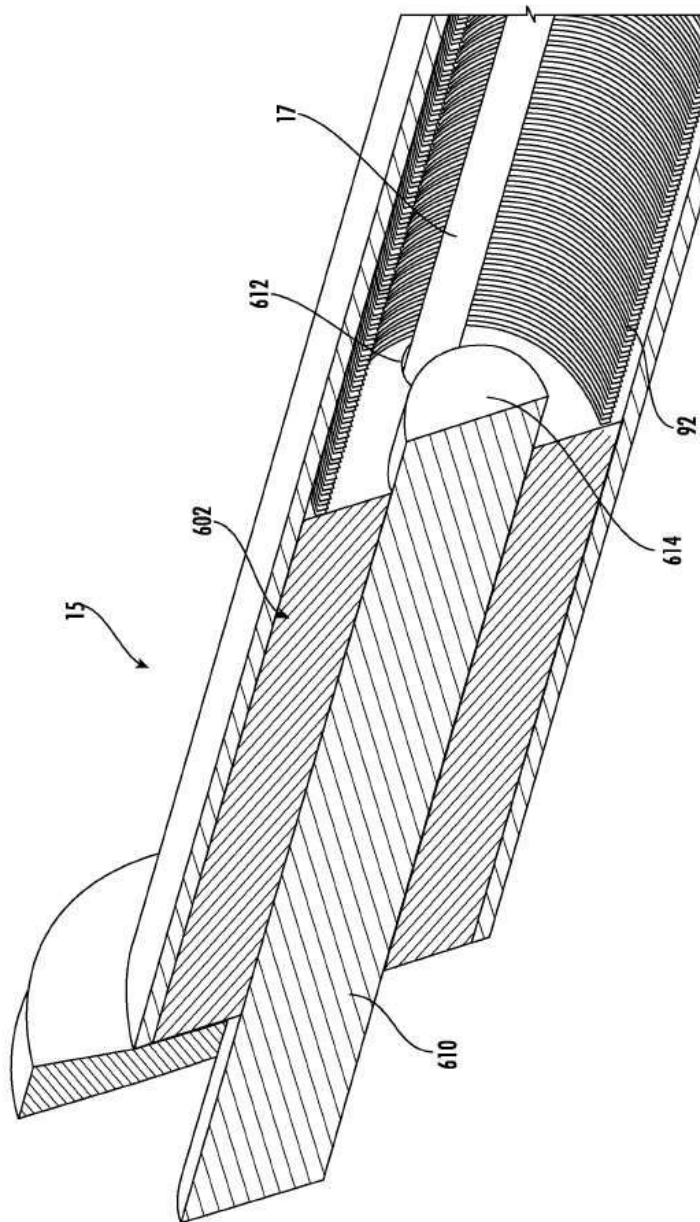
도면31



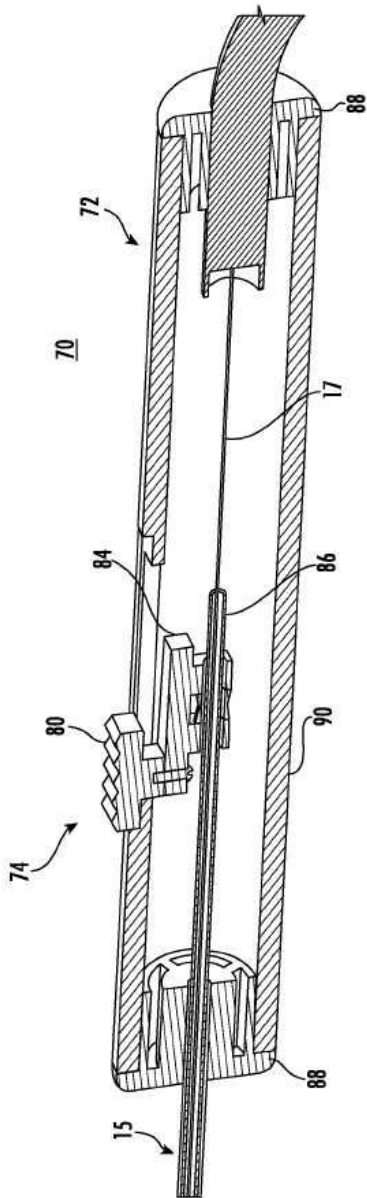
도면32



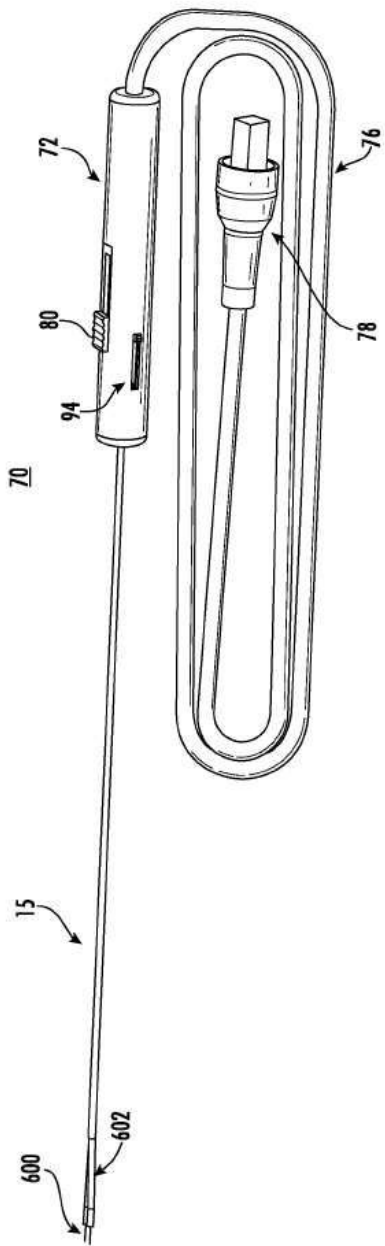
도면33



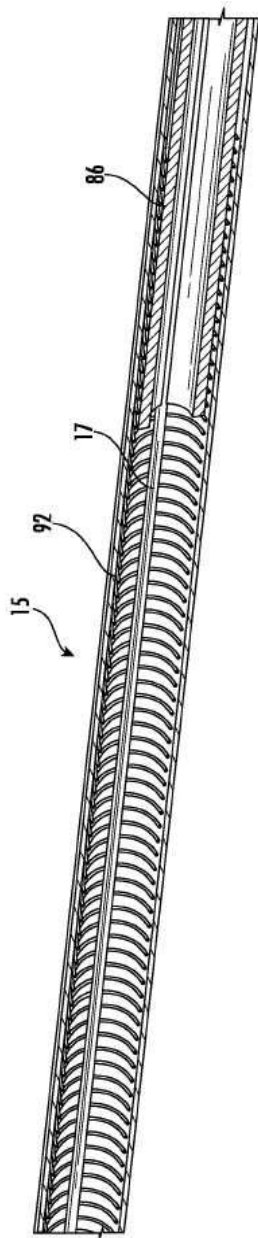
도면34



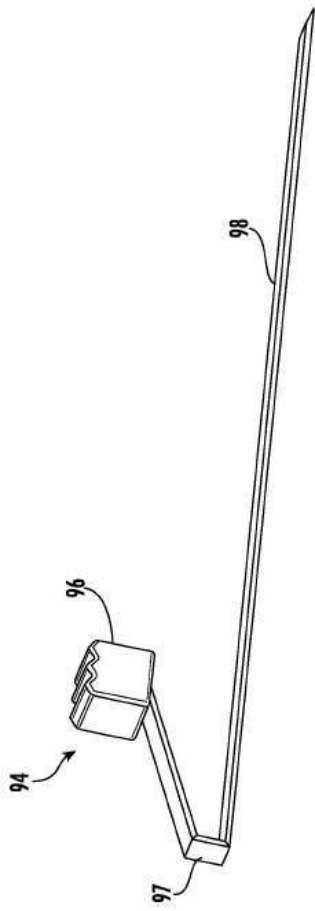
도면35



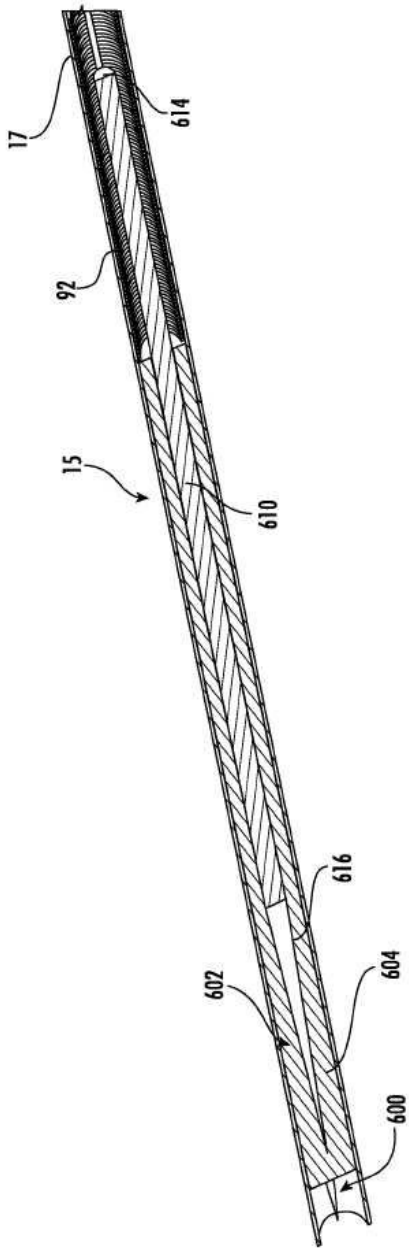
도면36



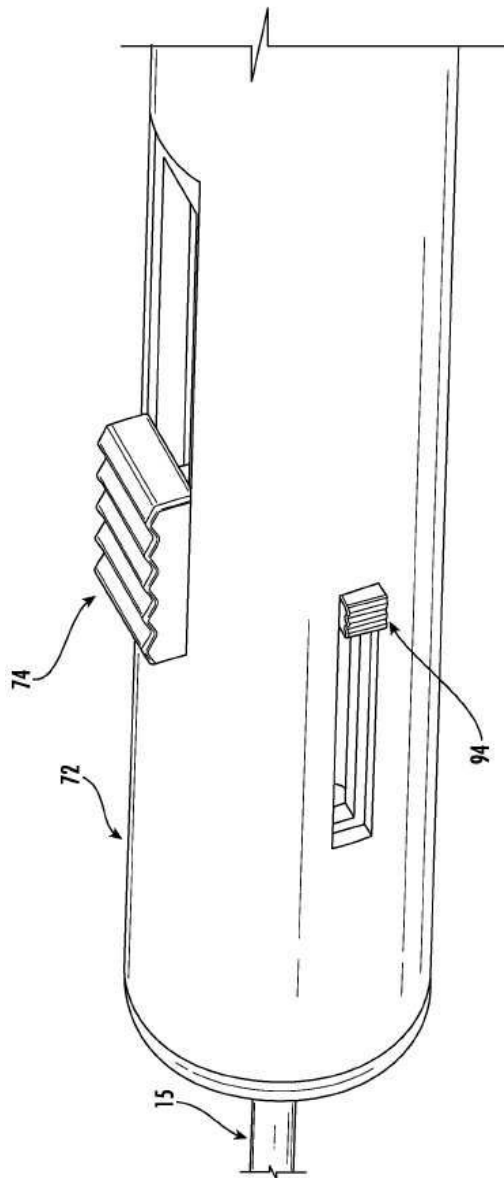
도면37



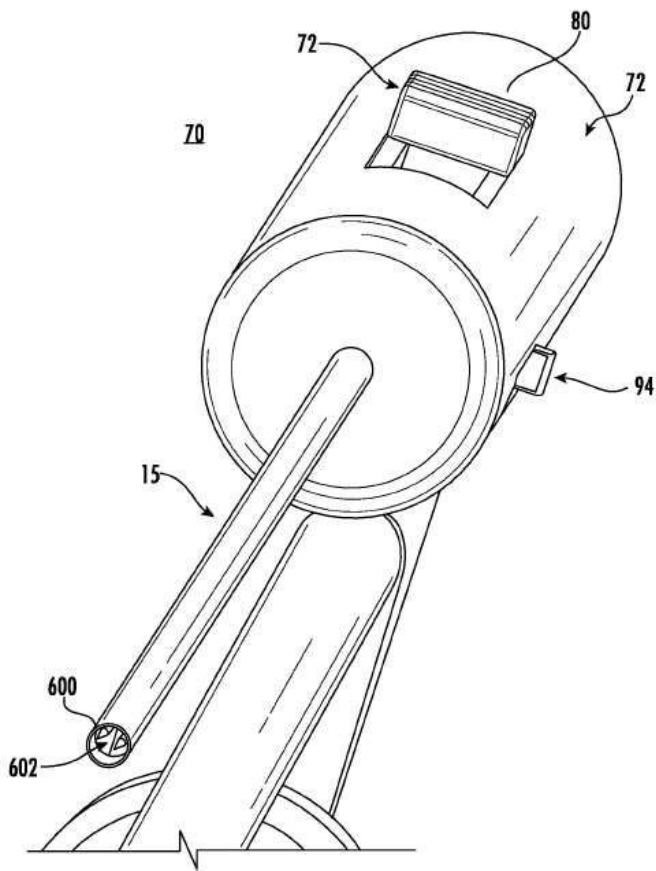
도면38



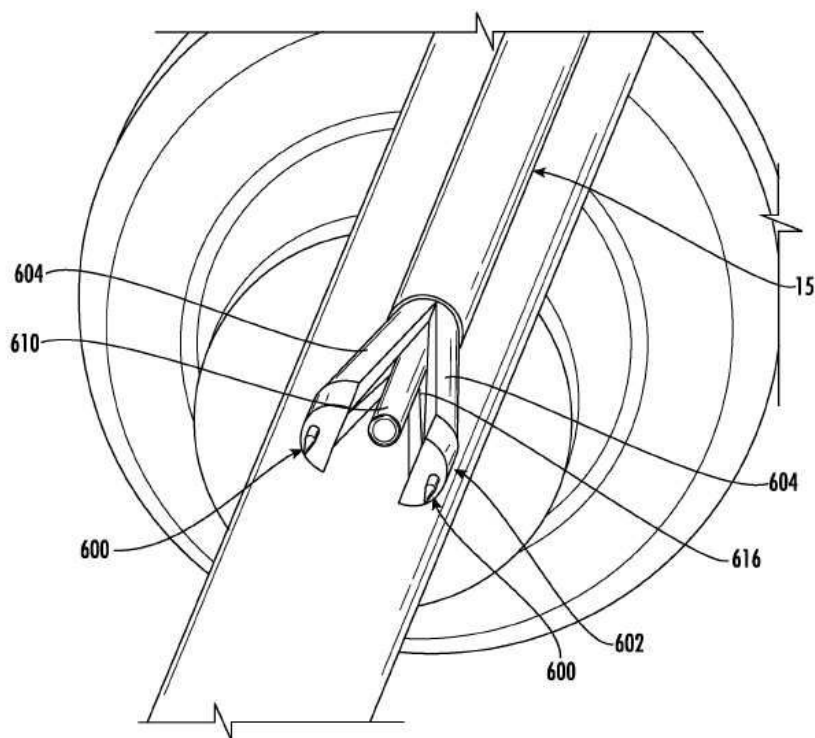
도면39



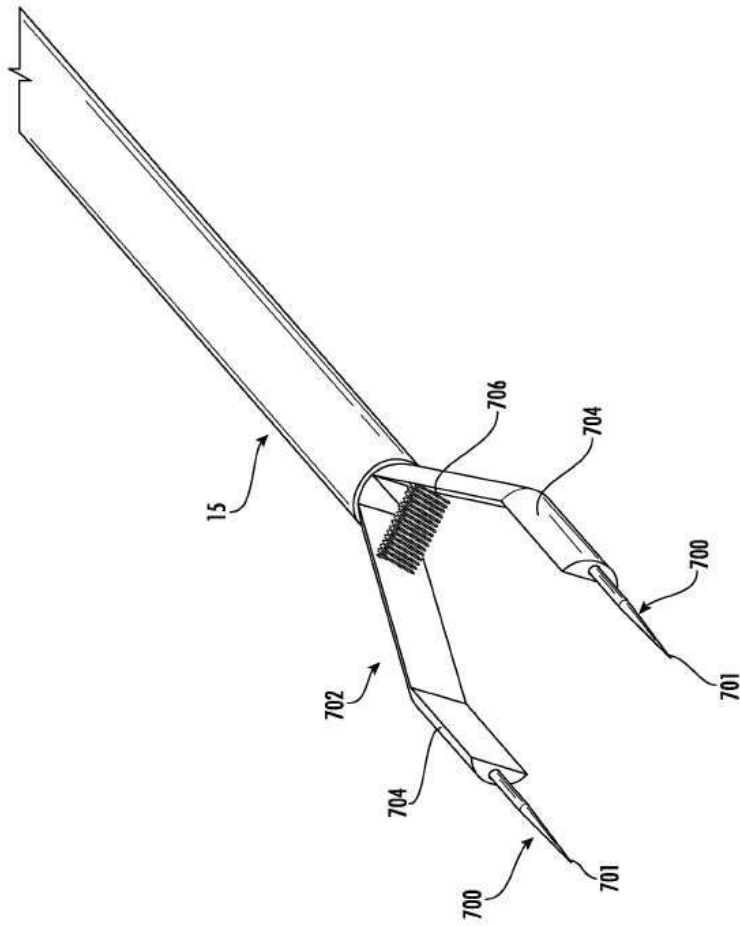
도면40



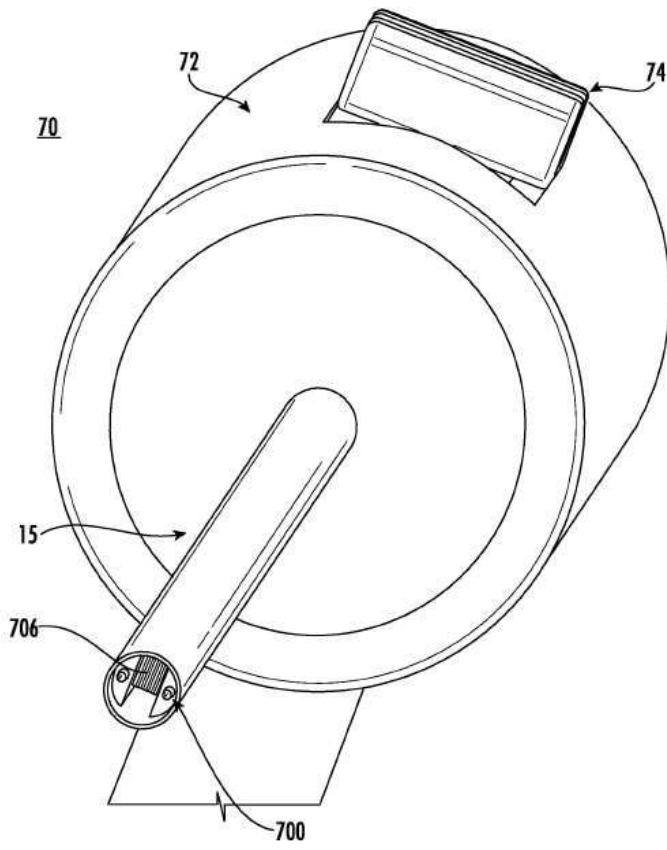
도면41



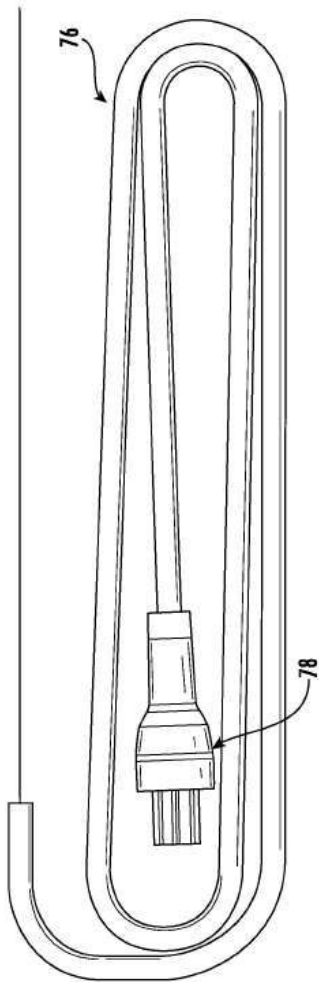
도면42



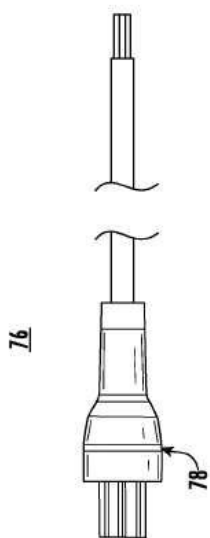
도면43



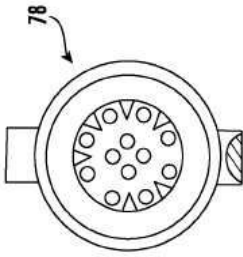
도면44



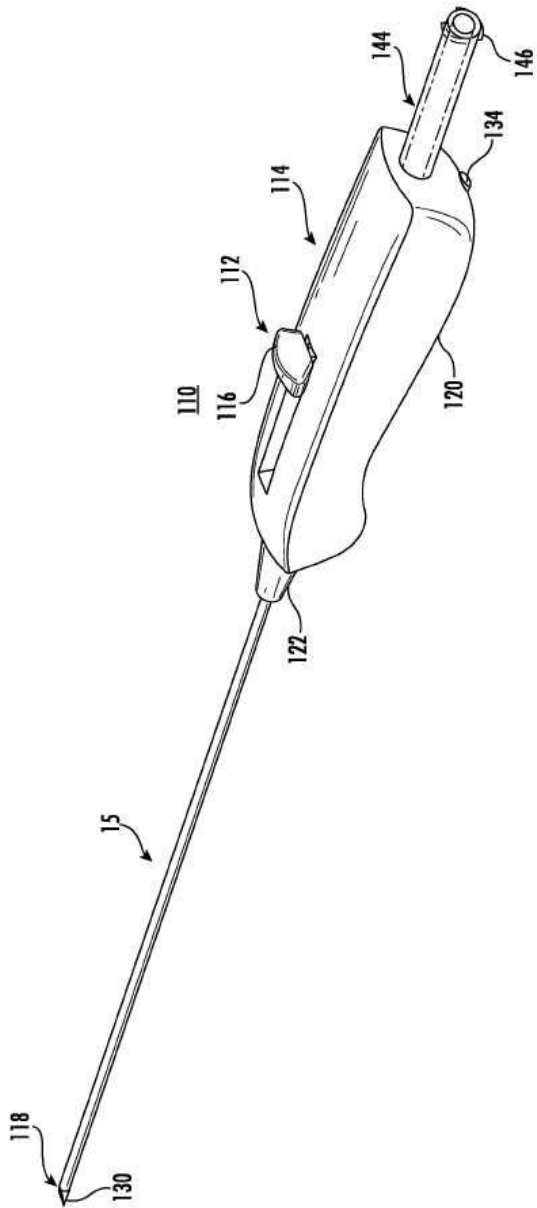
도면45



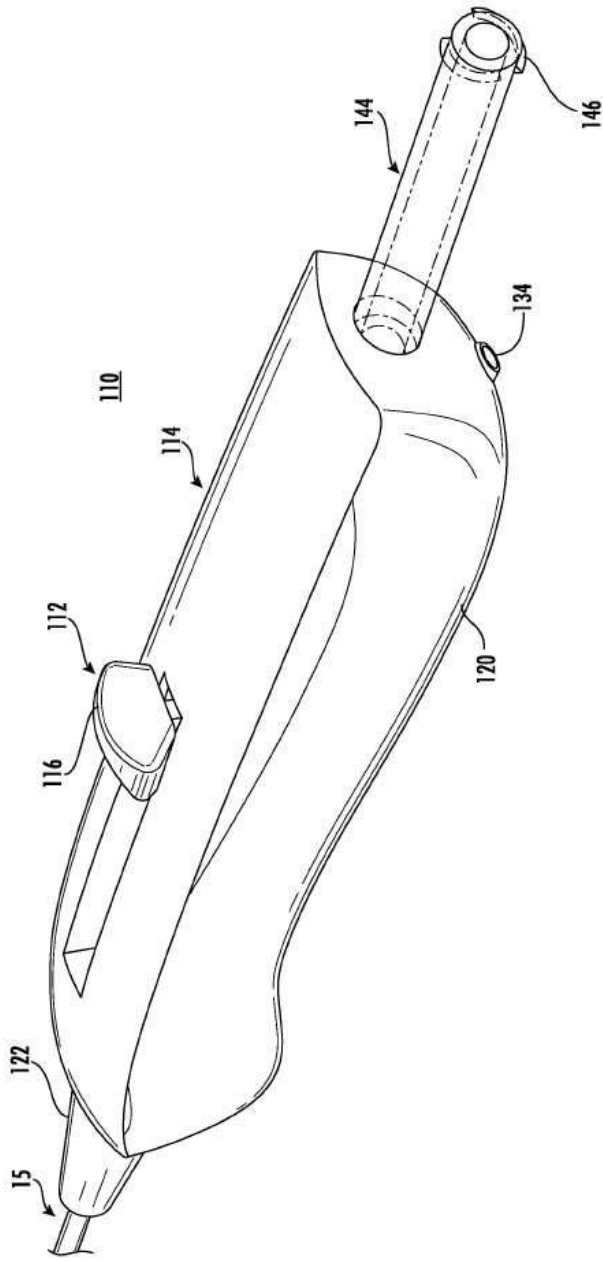
도면46



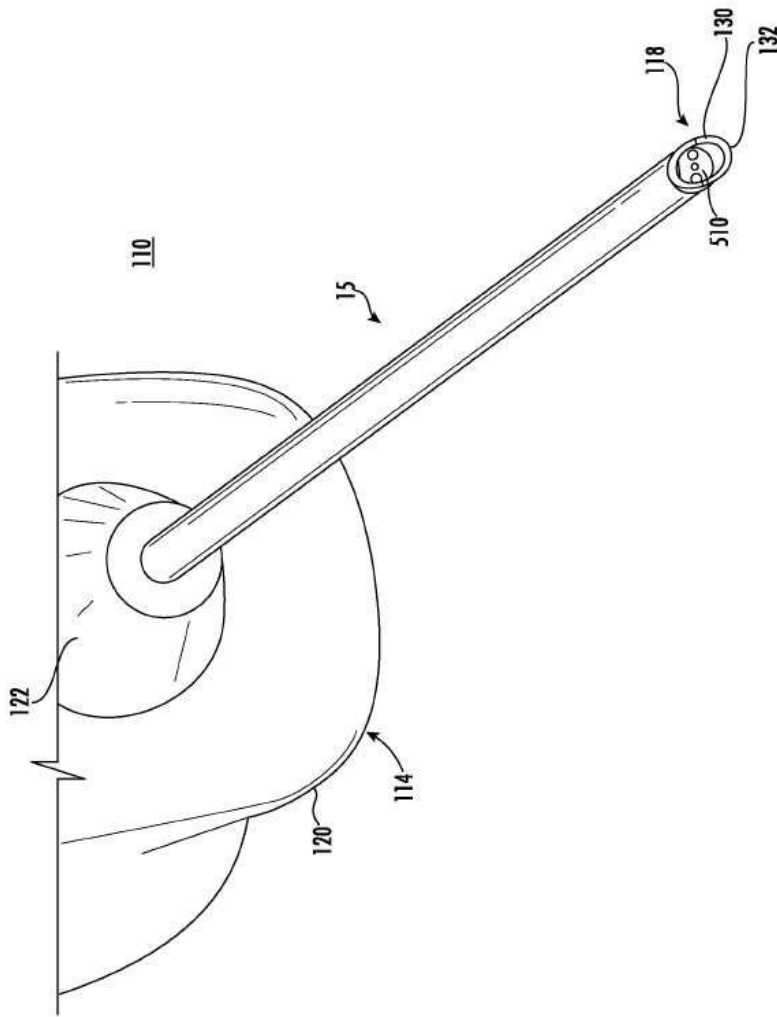
도면47



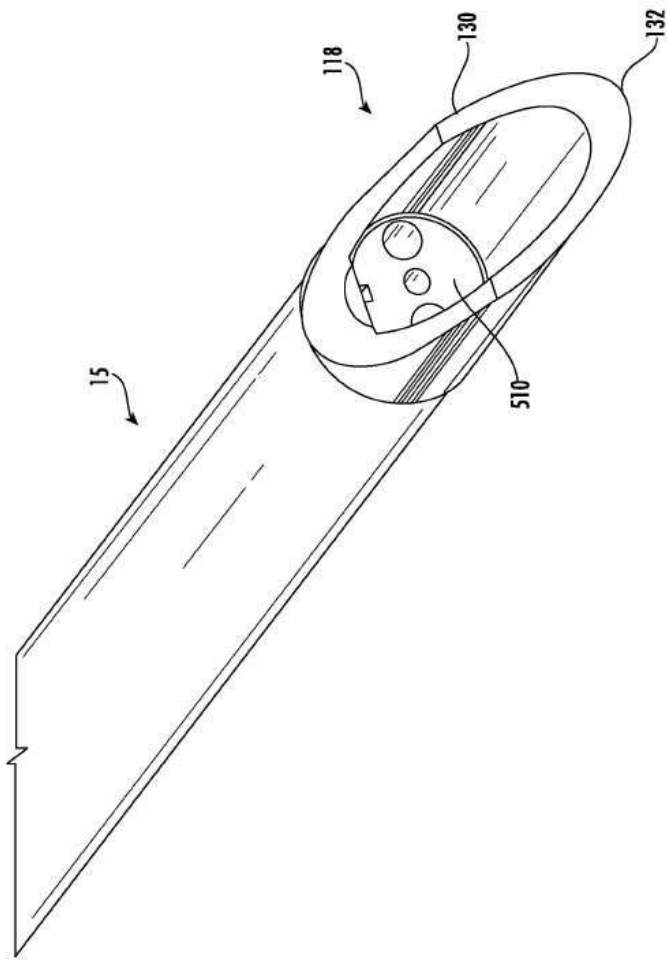
도면48



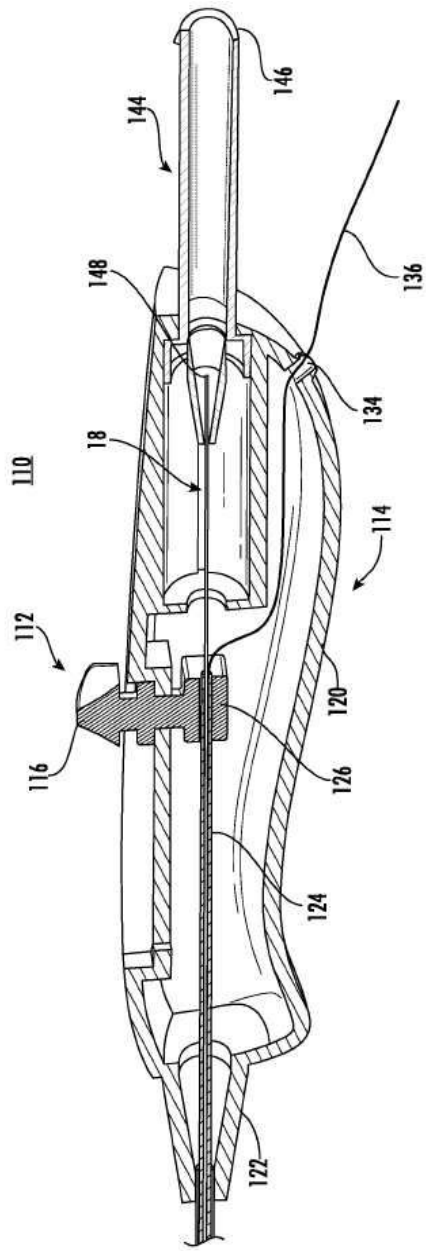
도면49



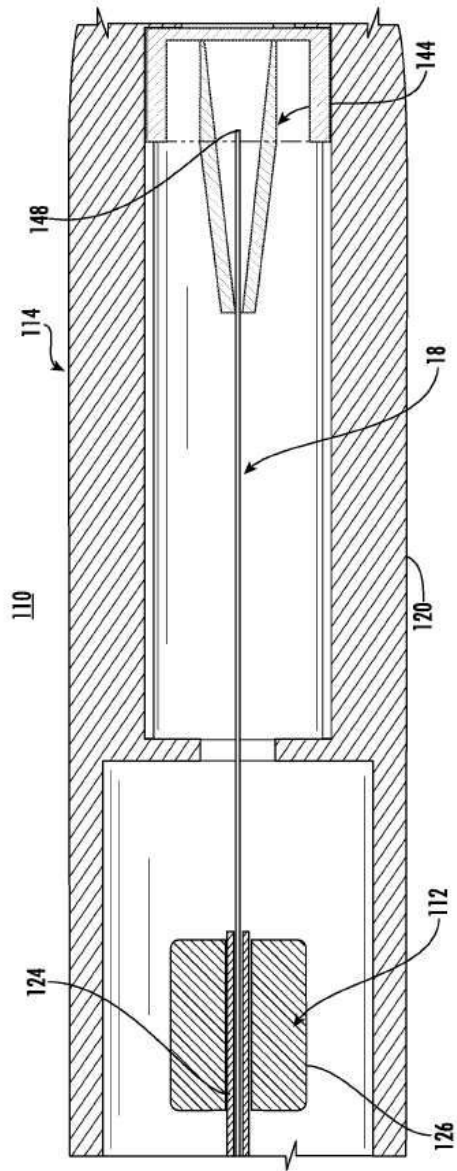
도면50



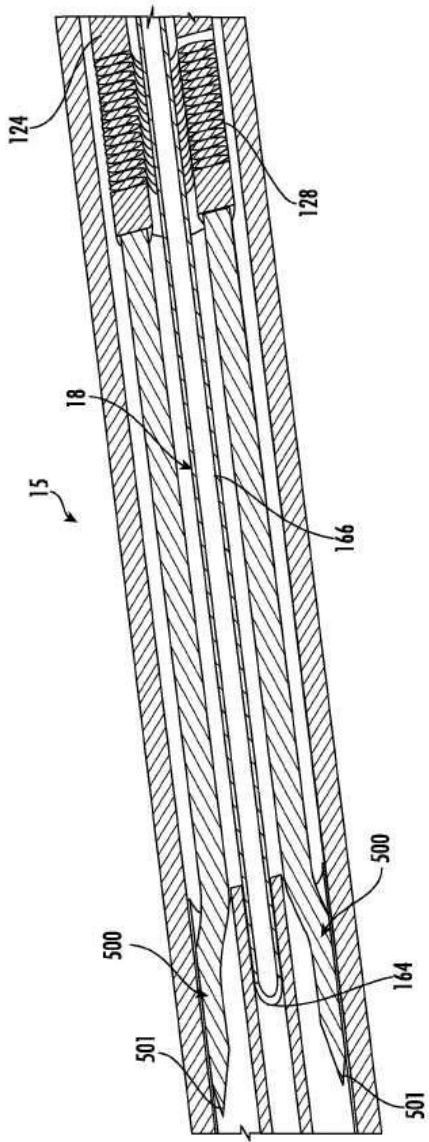
도면51



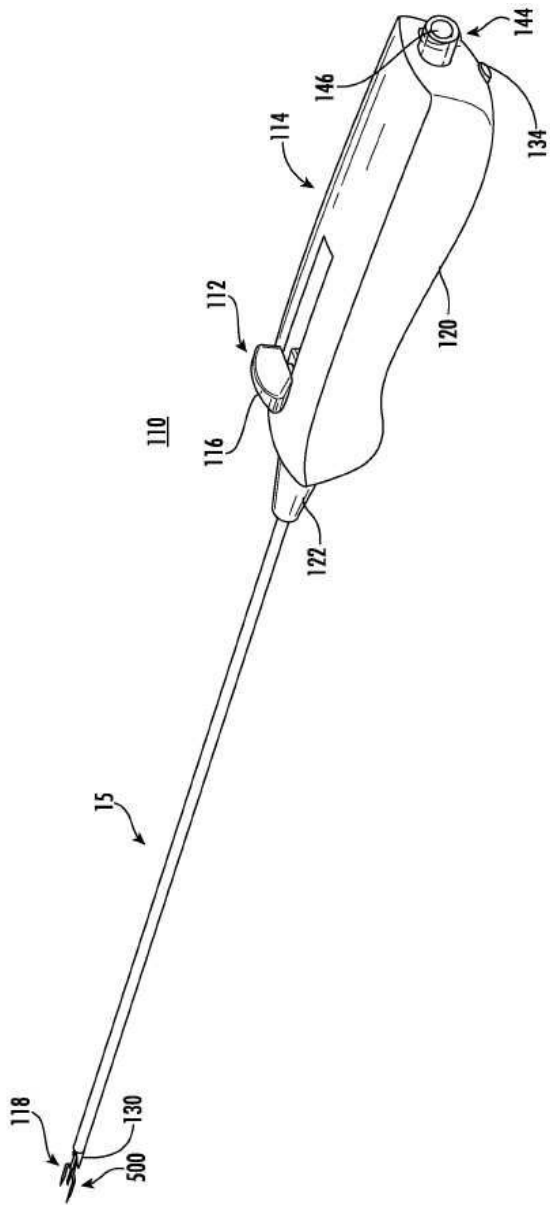
도면52



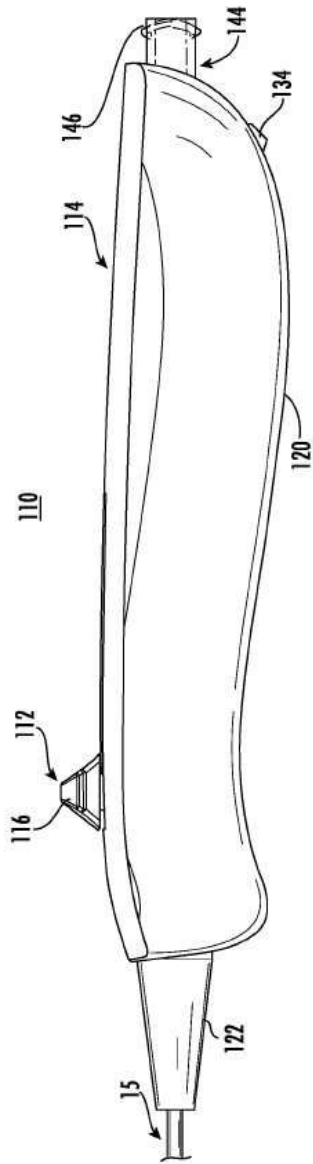
도면53



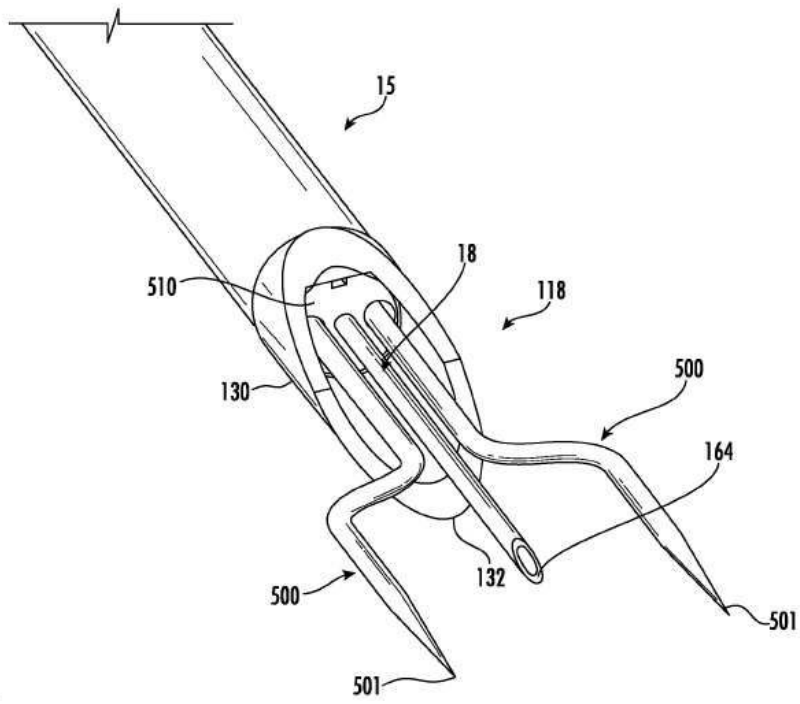
도면54



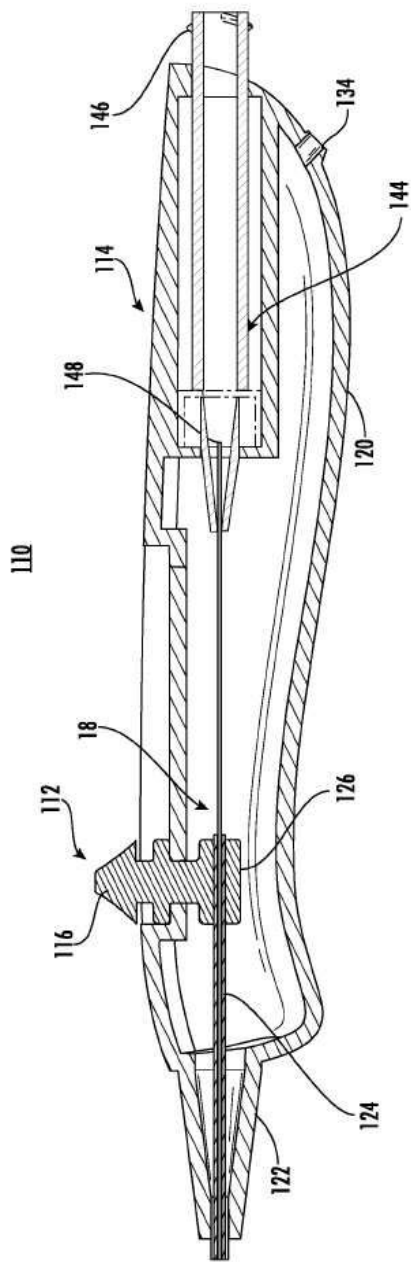
도면55



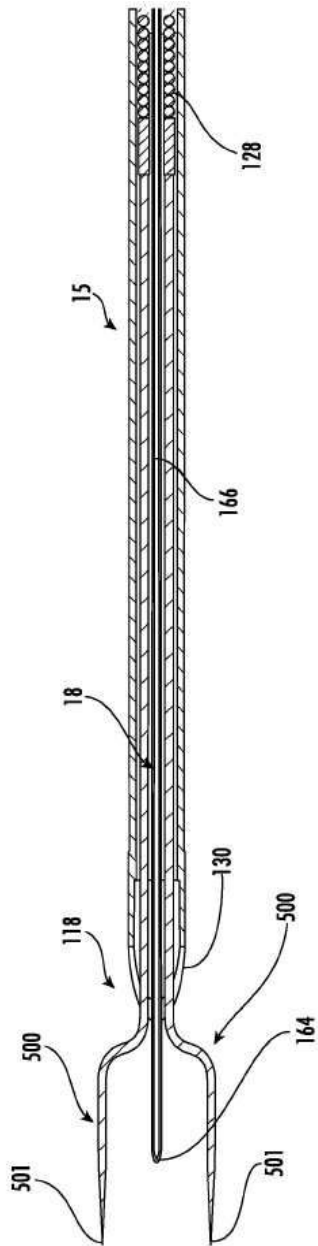
도면56



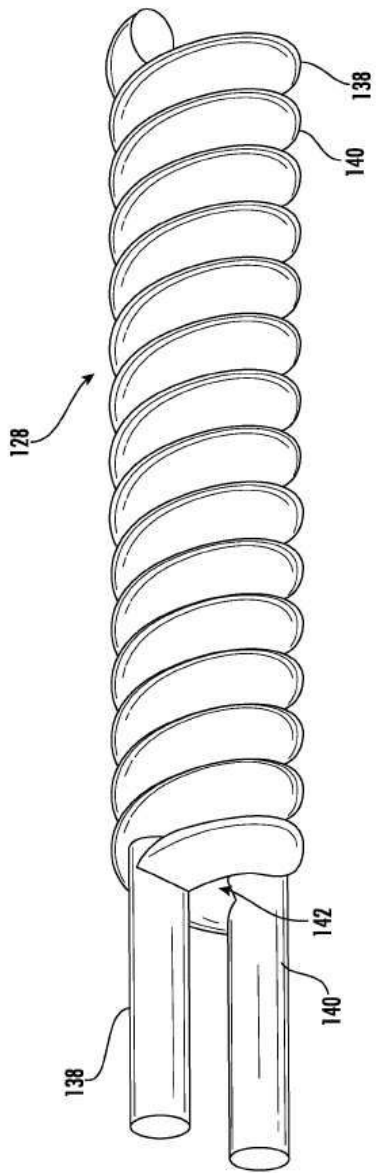
도면57



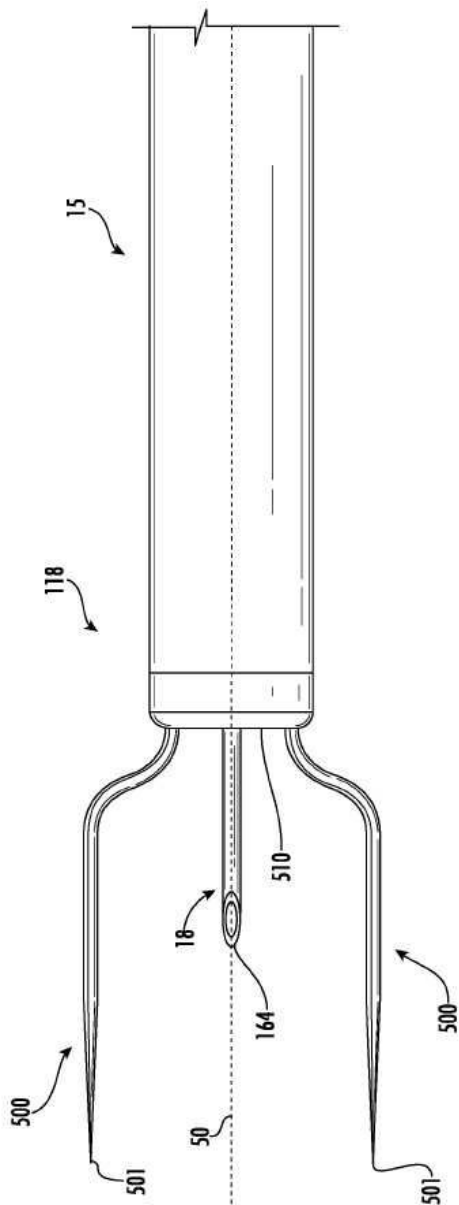
도면58



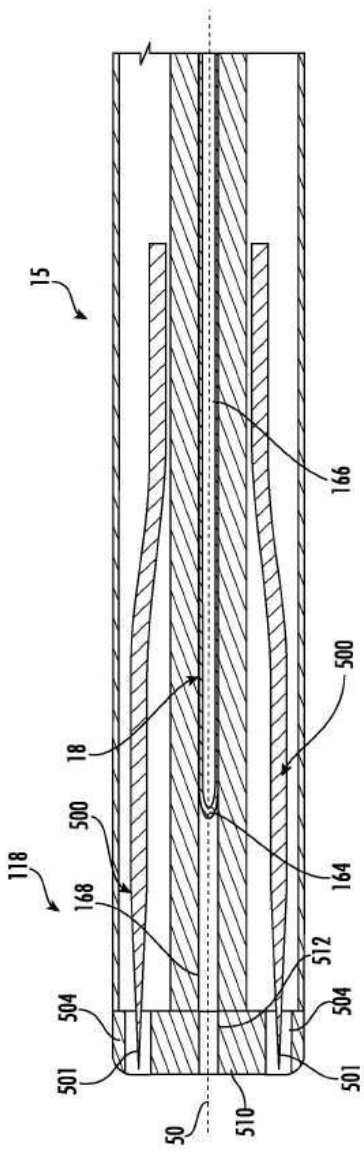
도면59



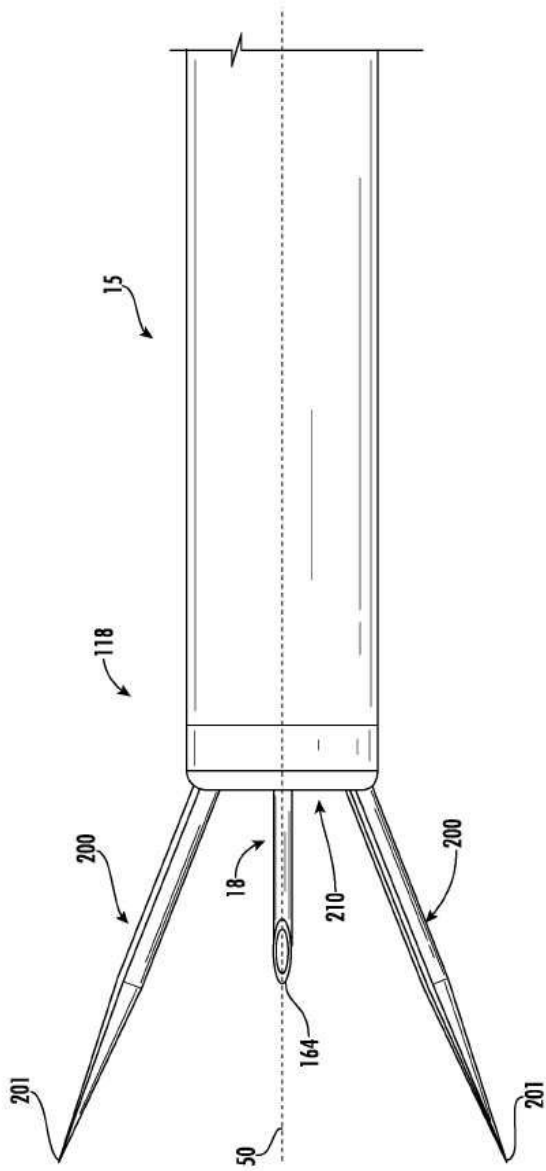
도면60



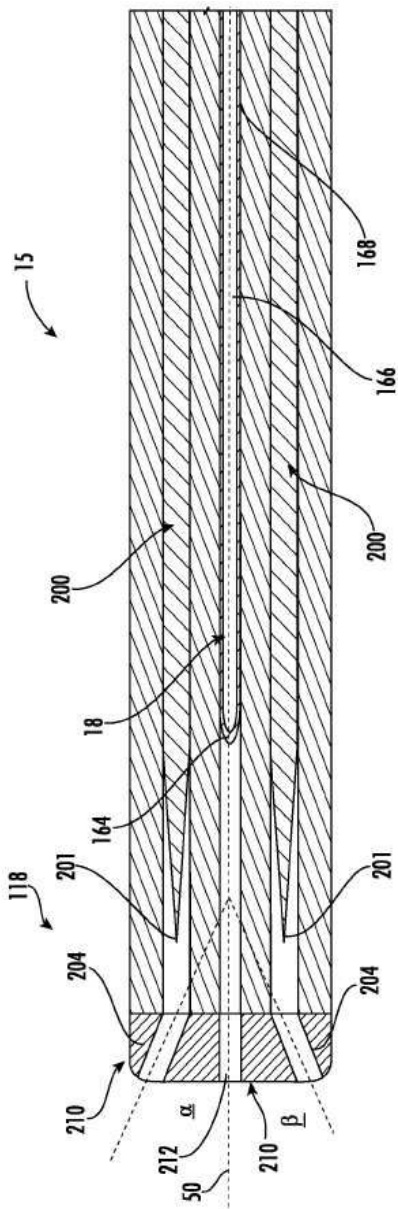
도면61



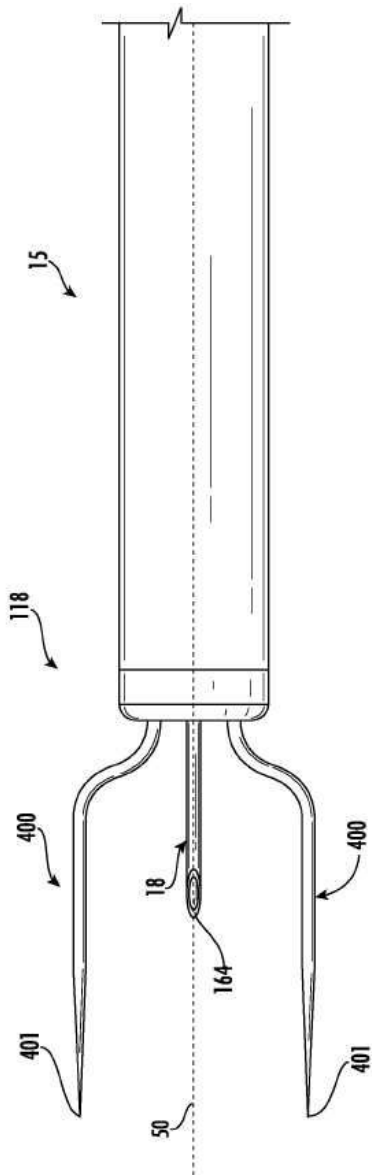
도면62



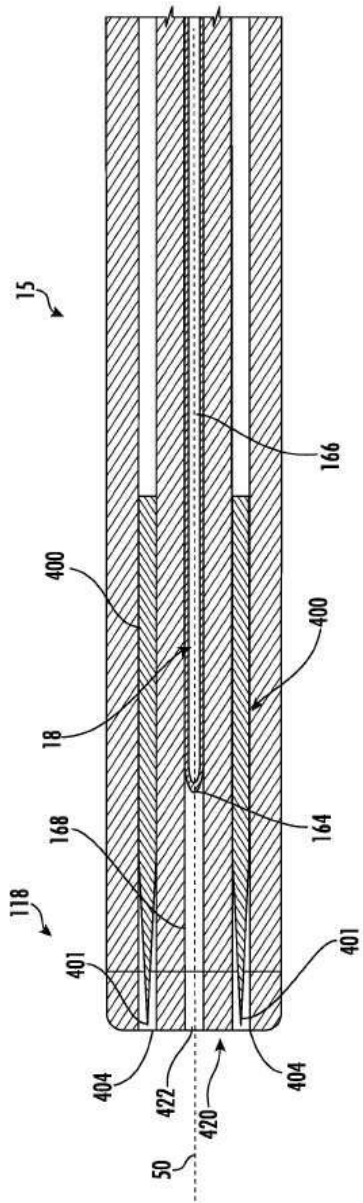
도면63



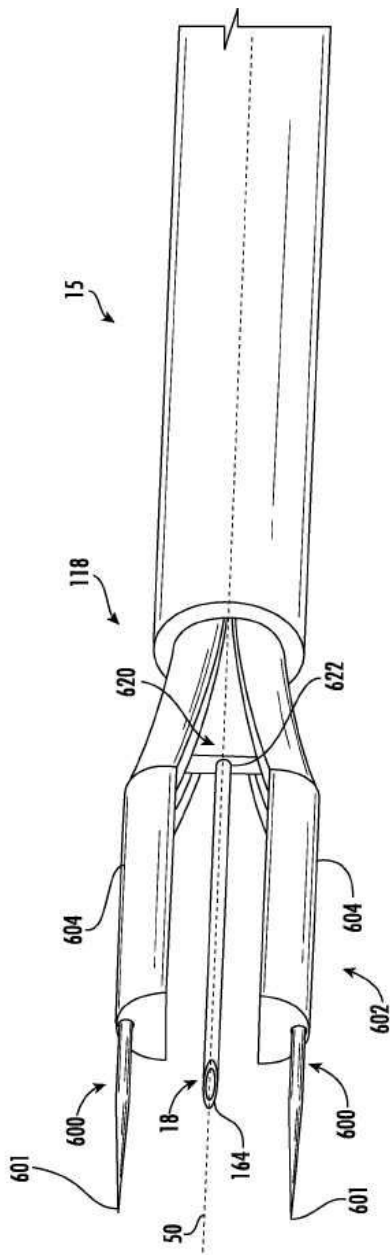
도면64



도면65



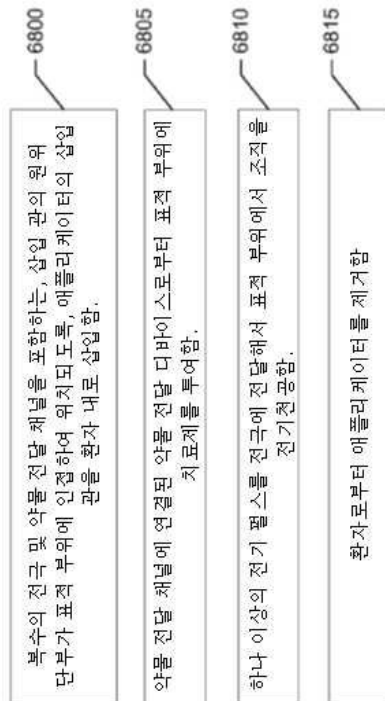
도면66



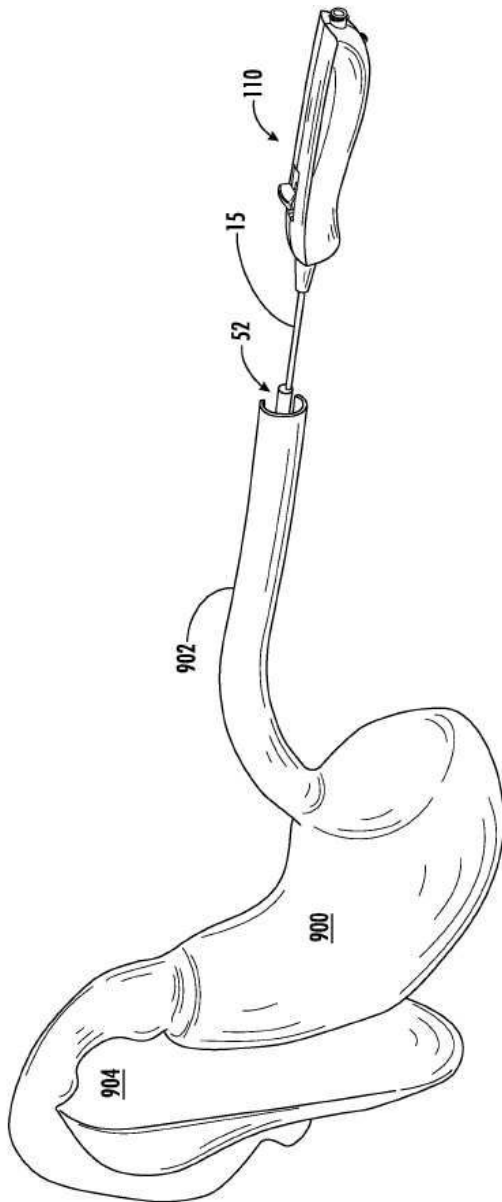
도면67



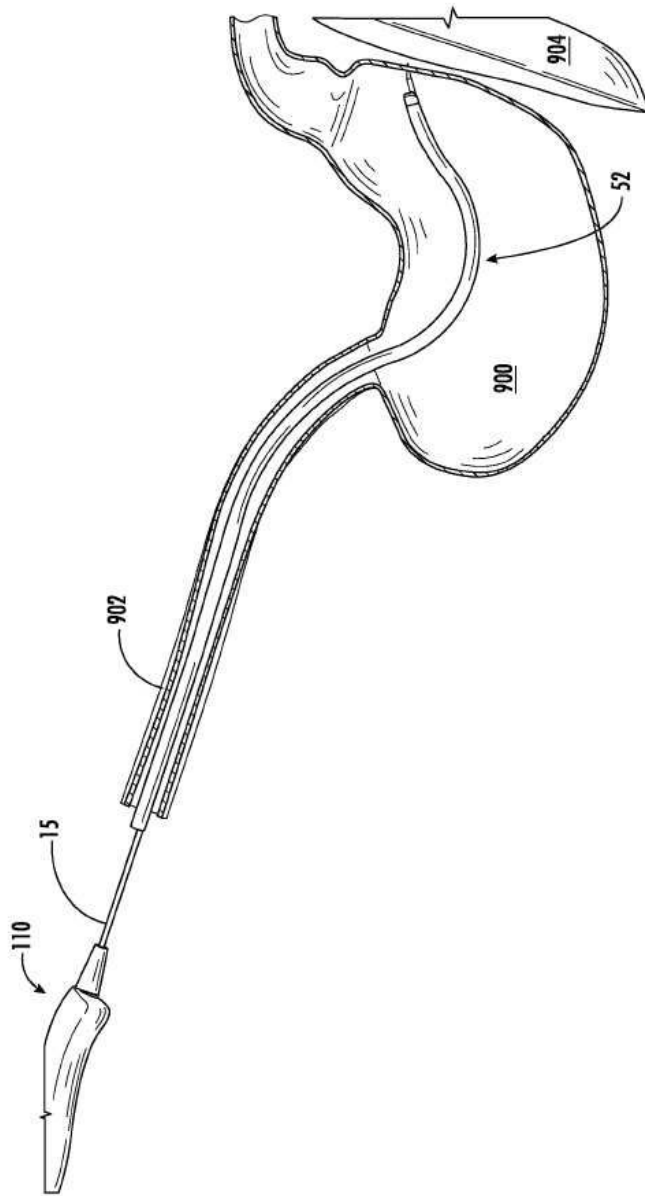
도면68



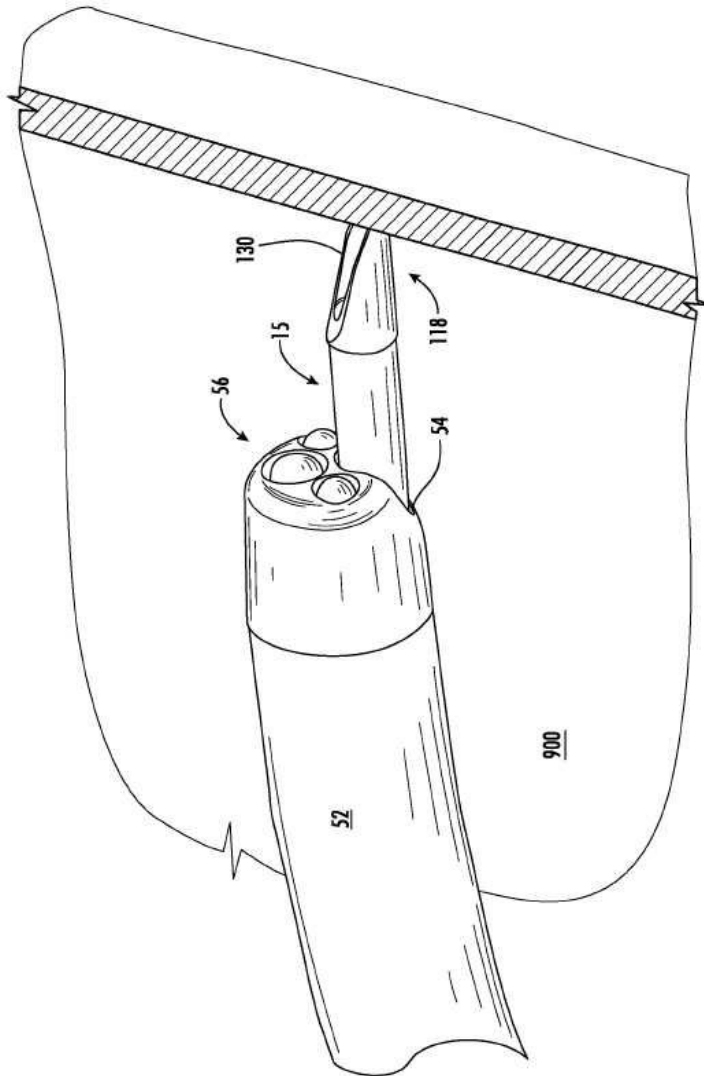
도면69



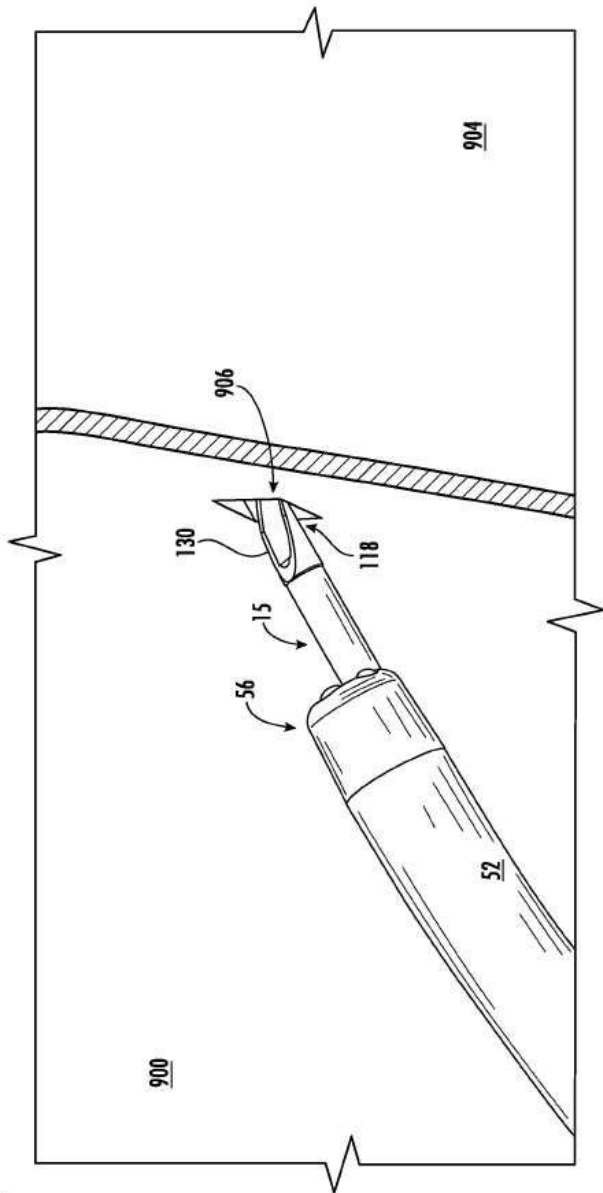
도면70



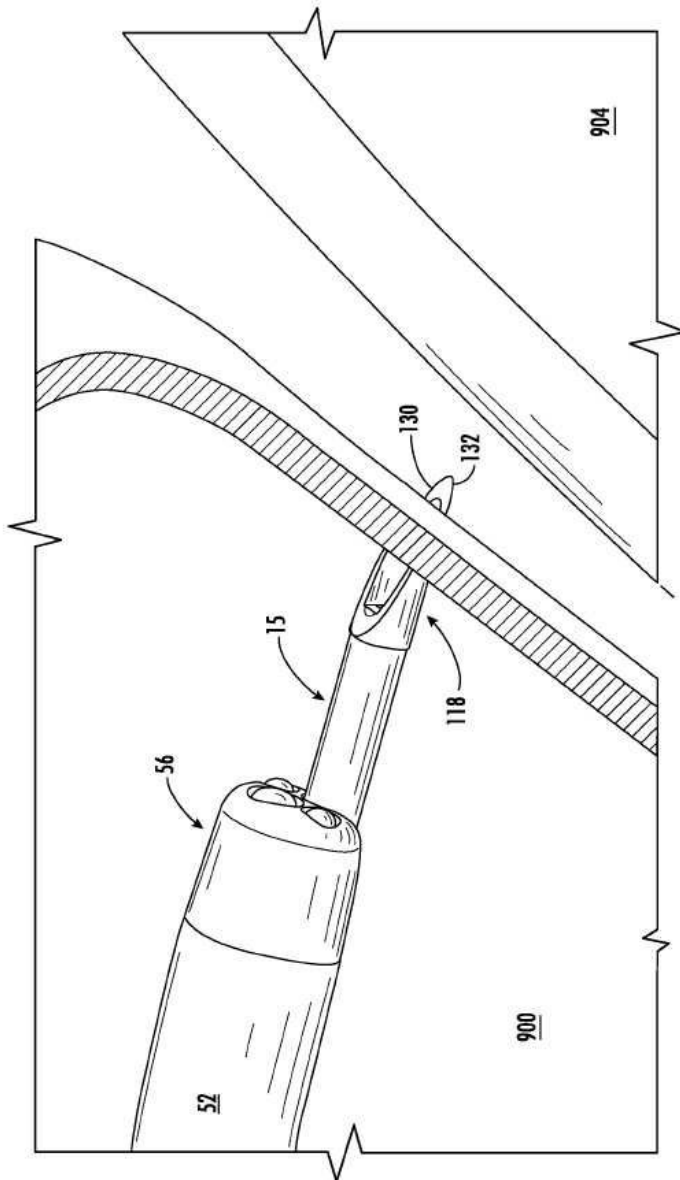
도면71



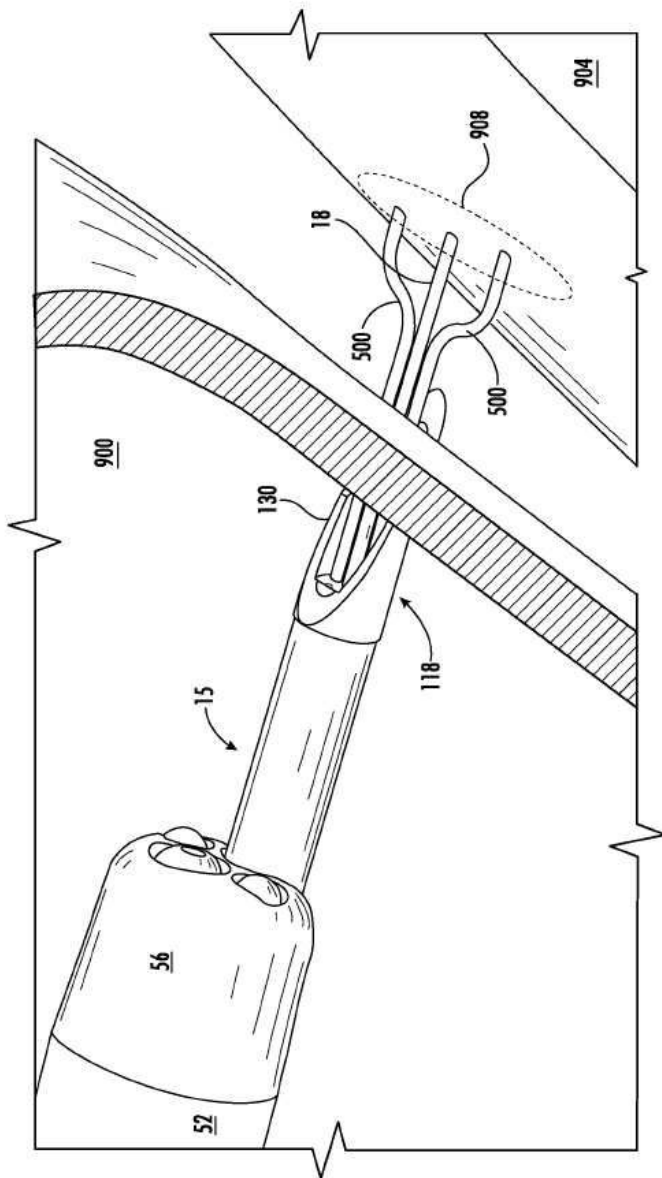
도면72



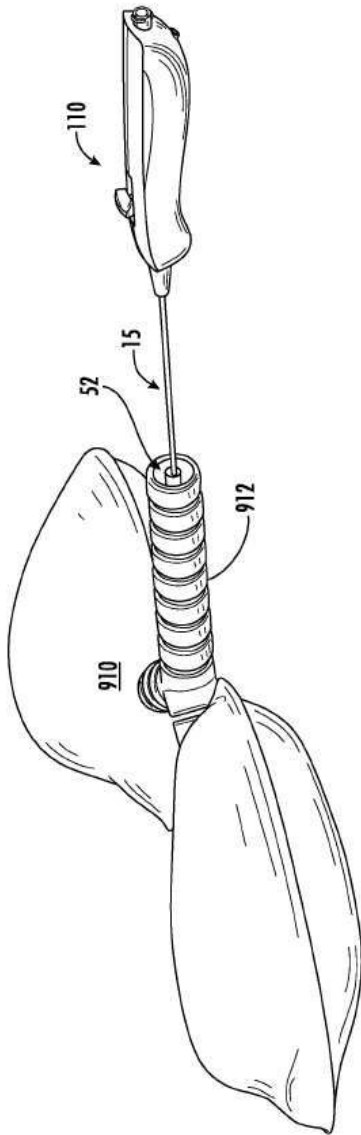
도면73



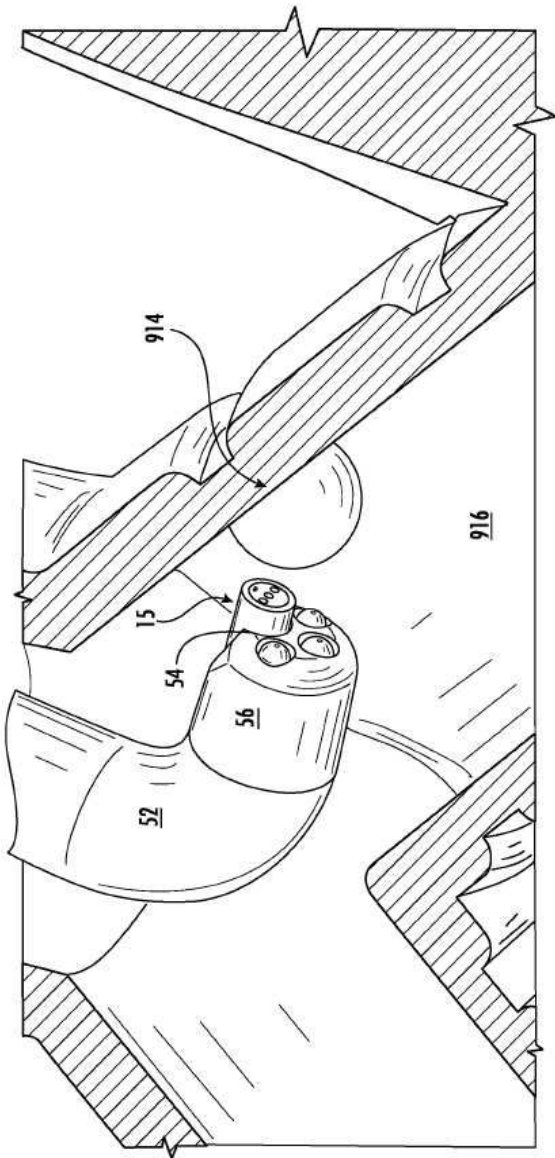
도면74



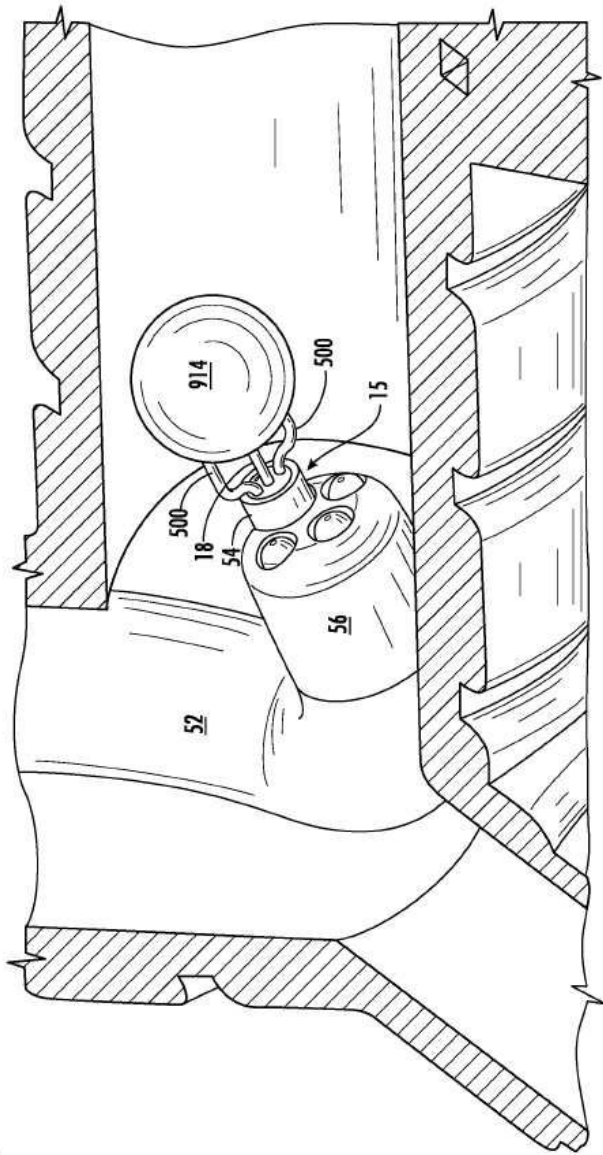
도면75



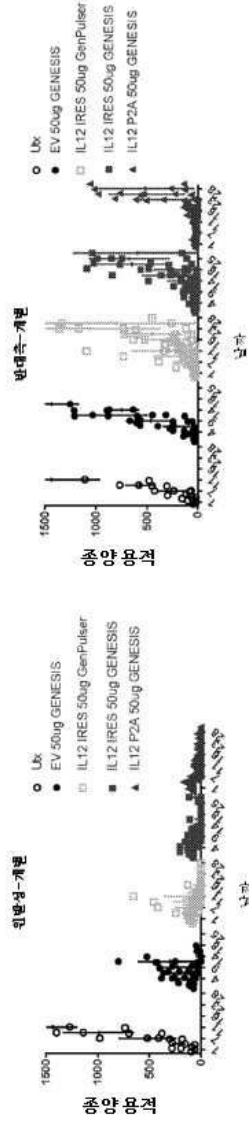
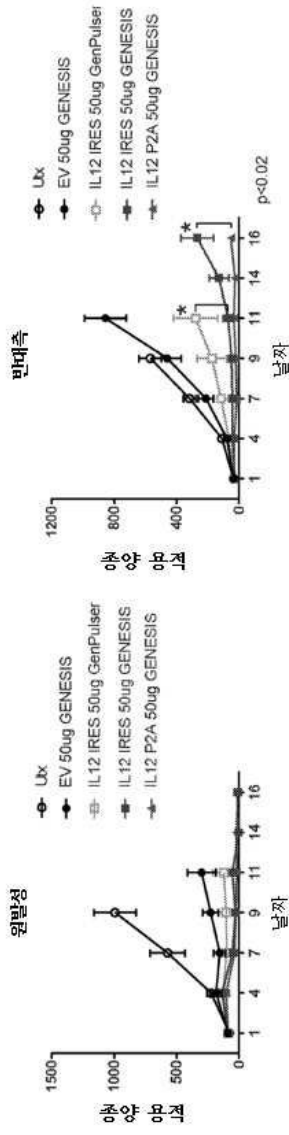
도면77



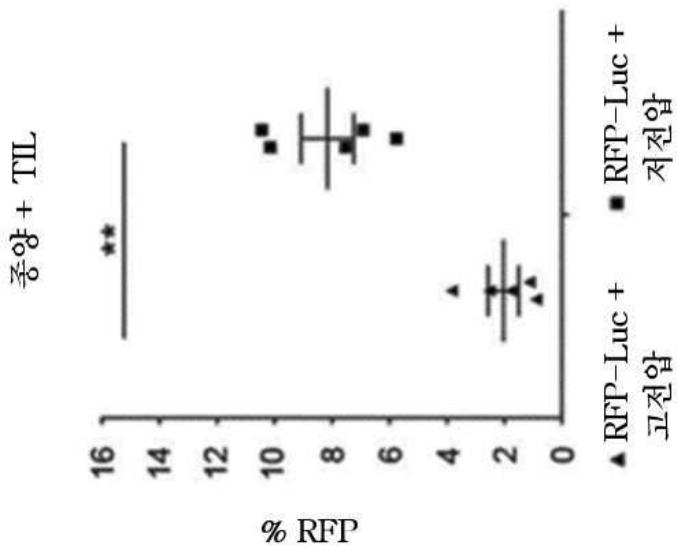
도면78



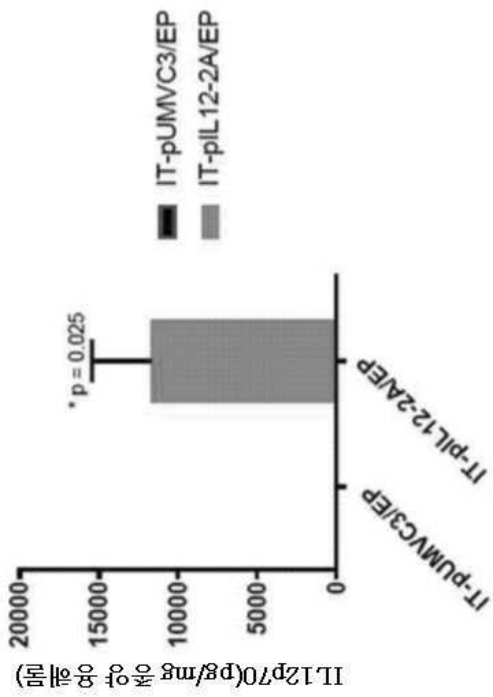
도면79



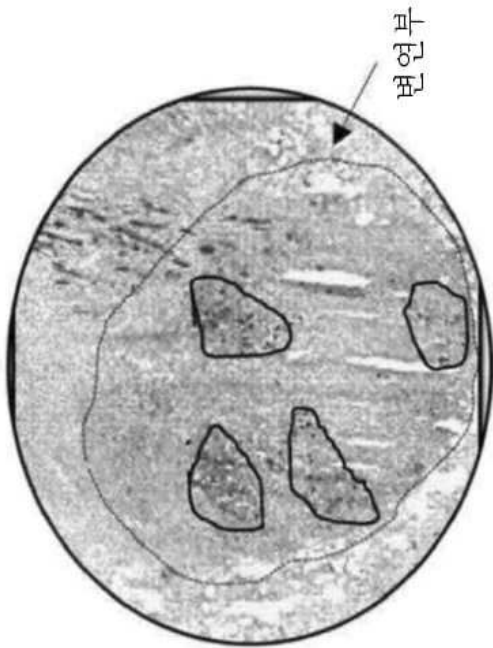
도면80



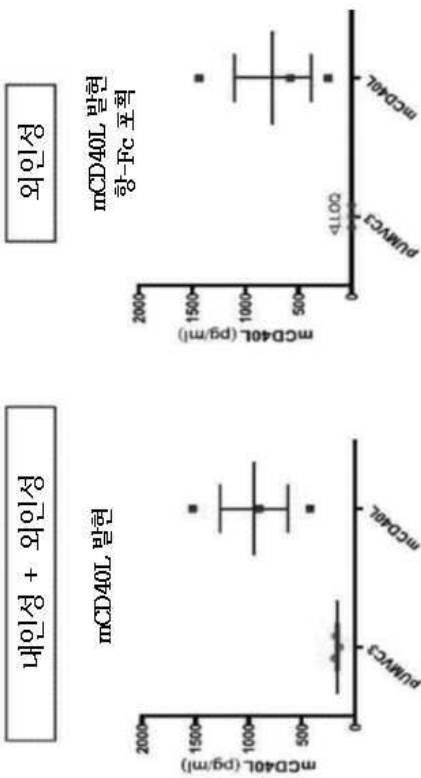
도면81



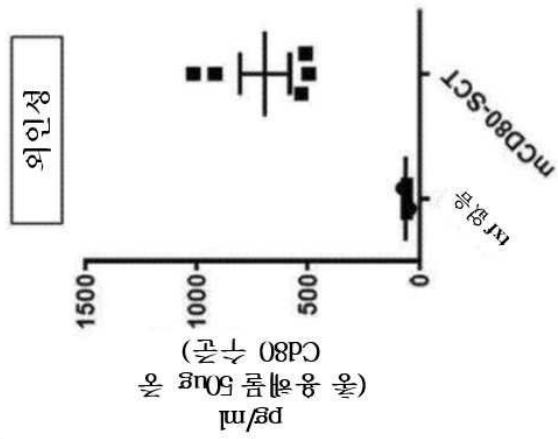
도면82



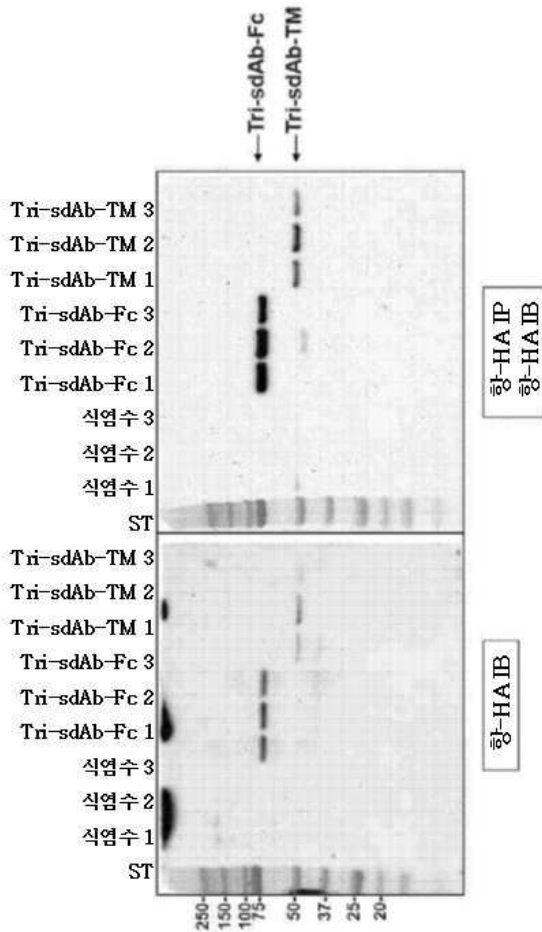
도면83



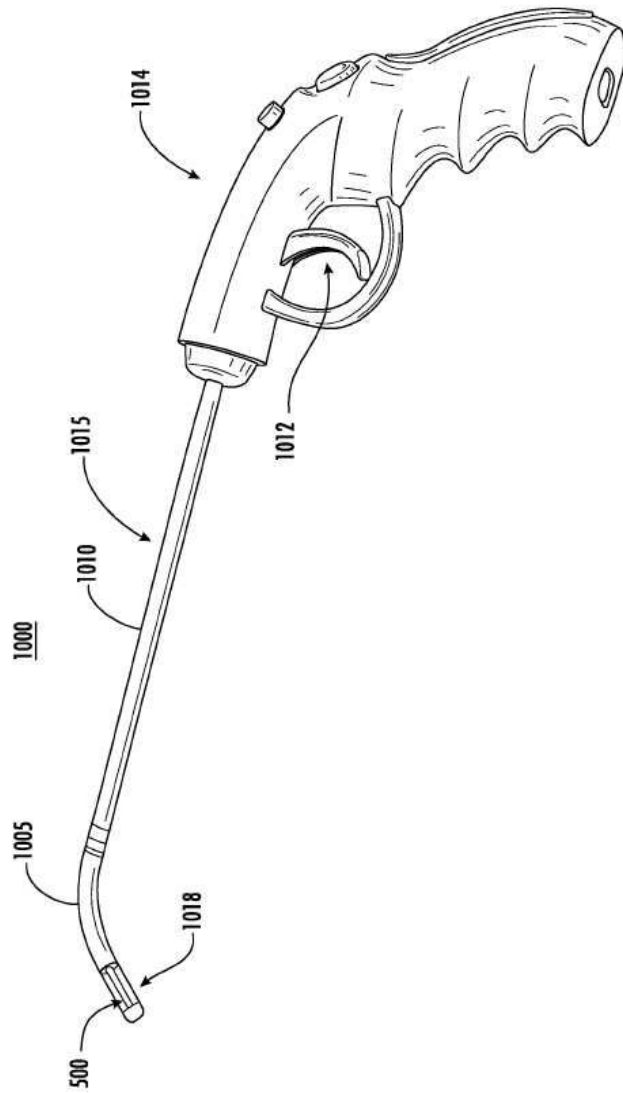
도면84



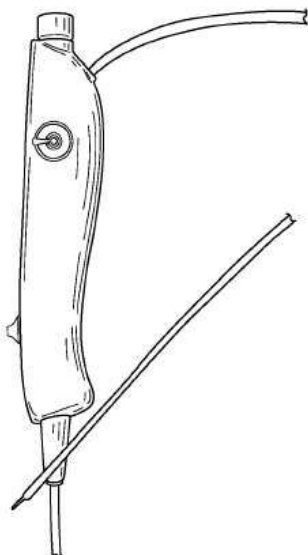
도면85



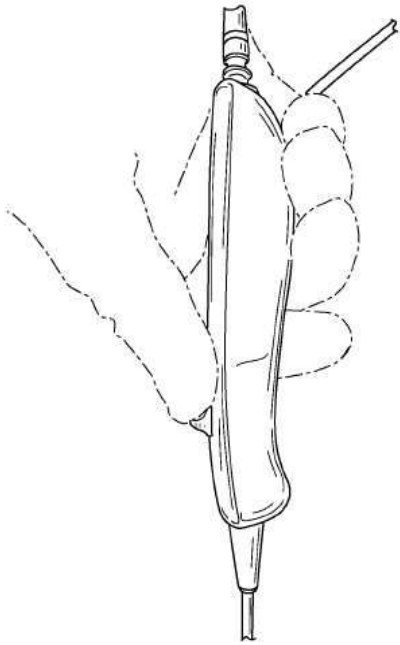
도면86



도면87



도면88



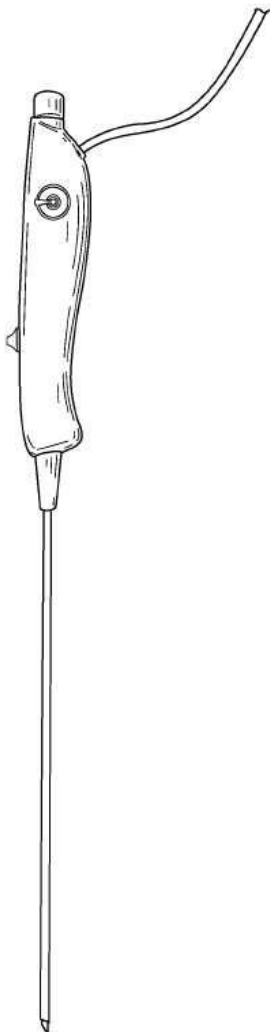
도면89



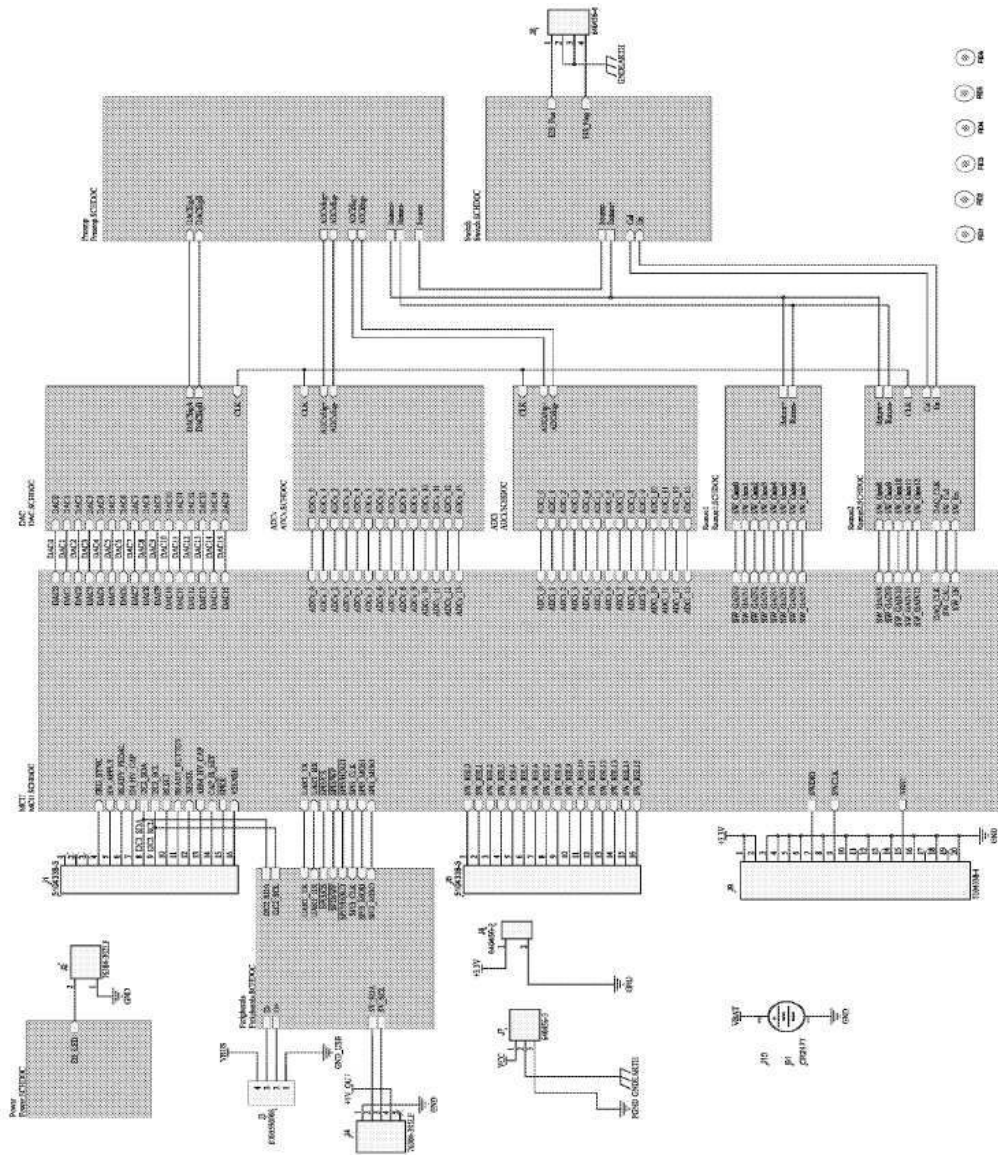
도면90



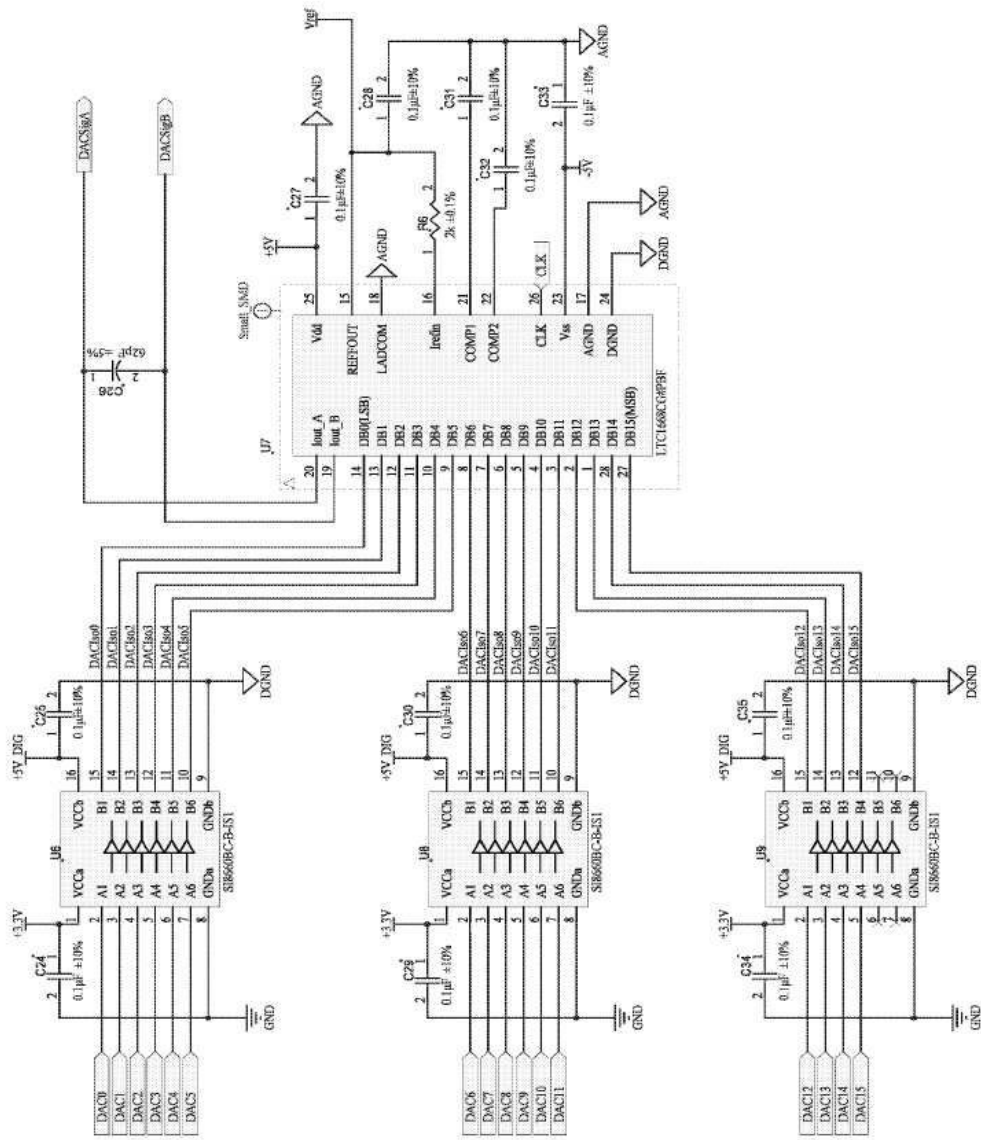
도면91



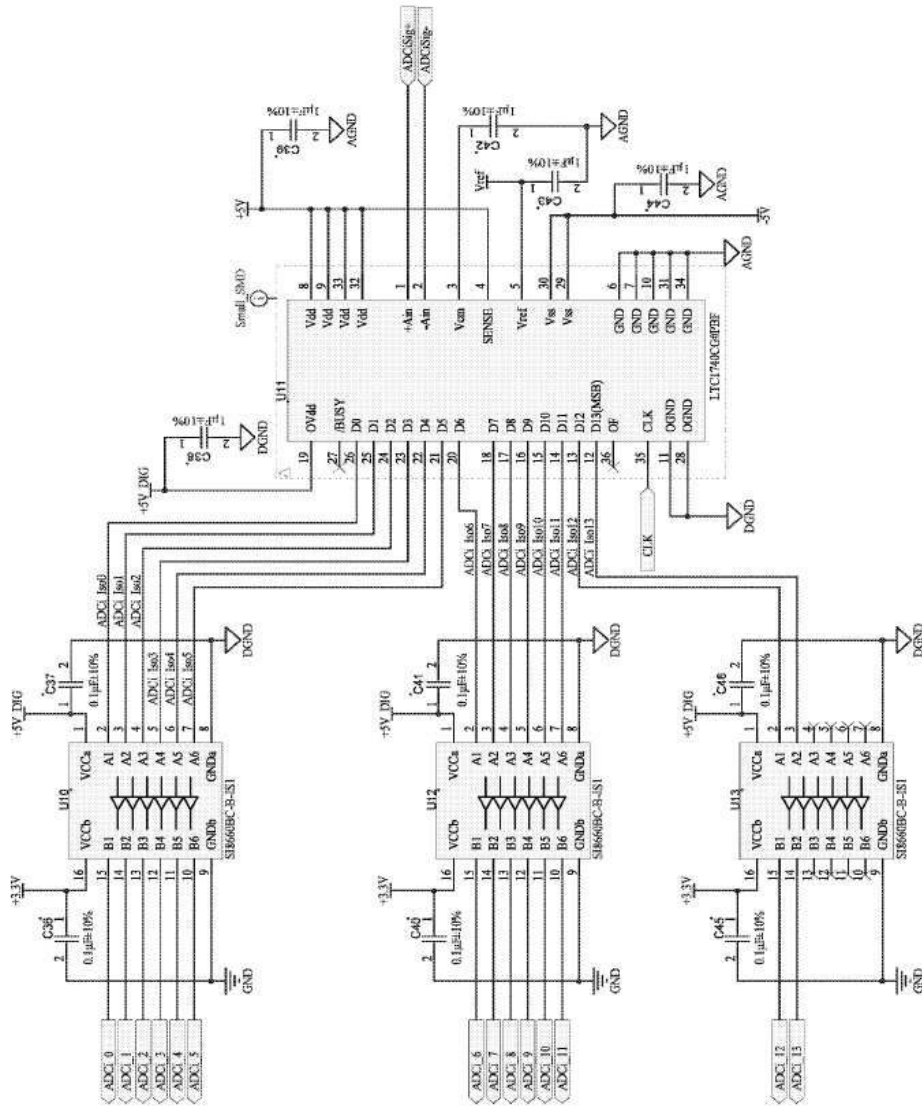
도면92



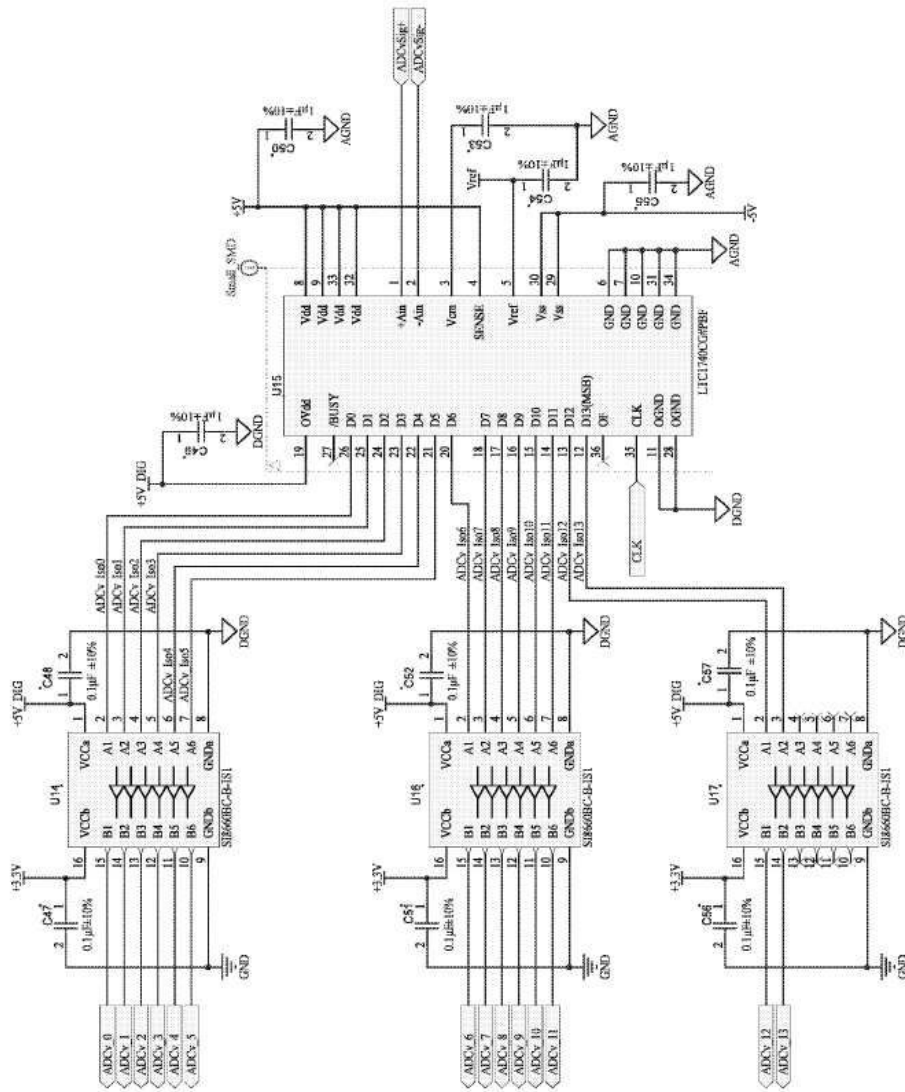
도면94



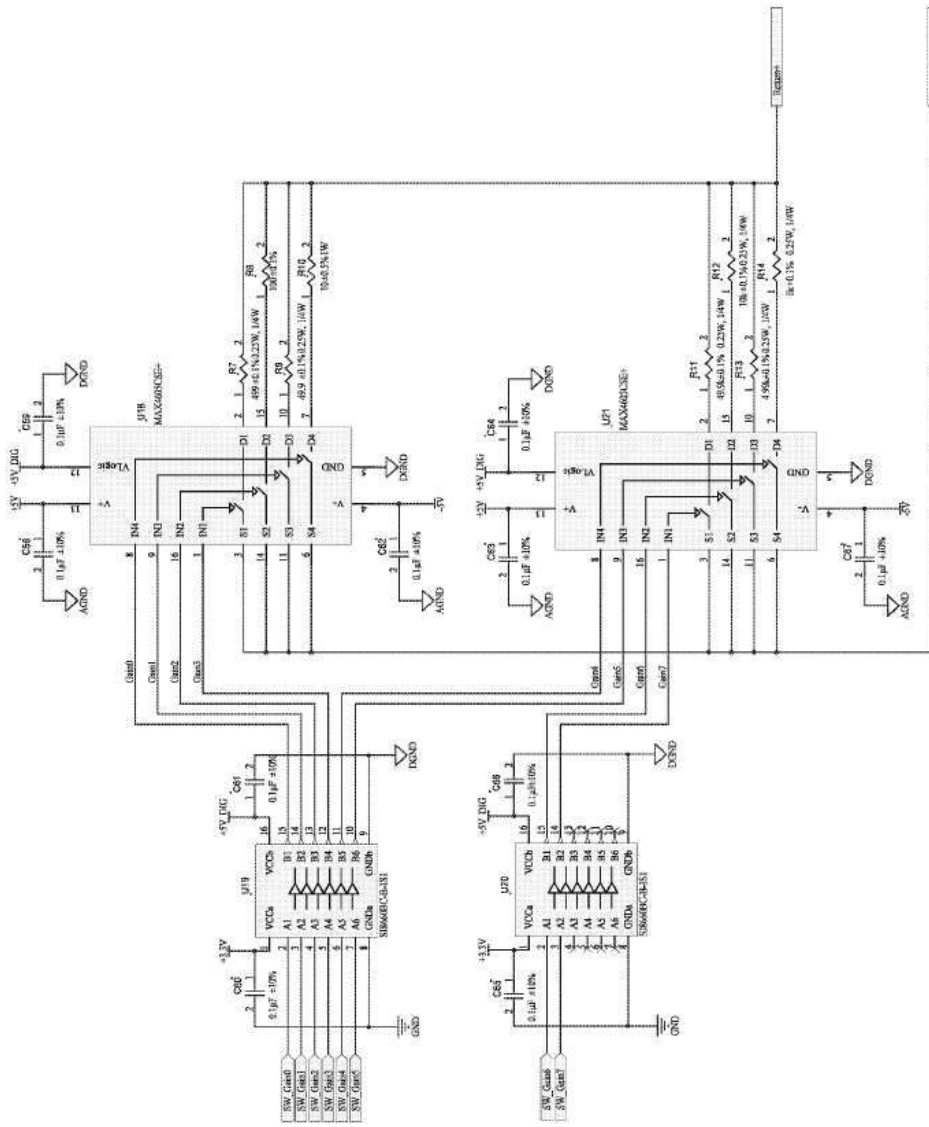
도면95



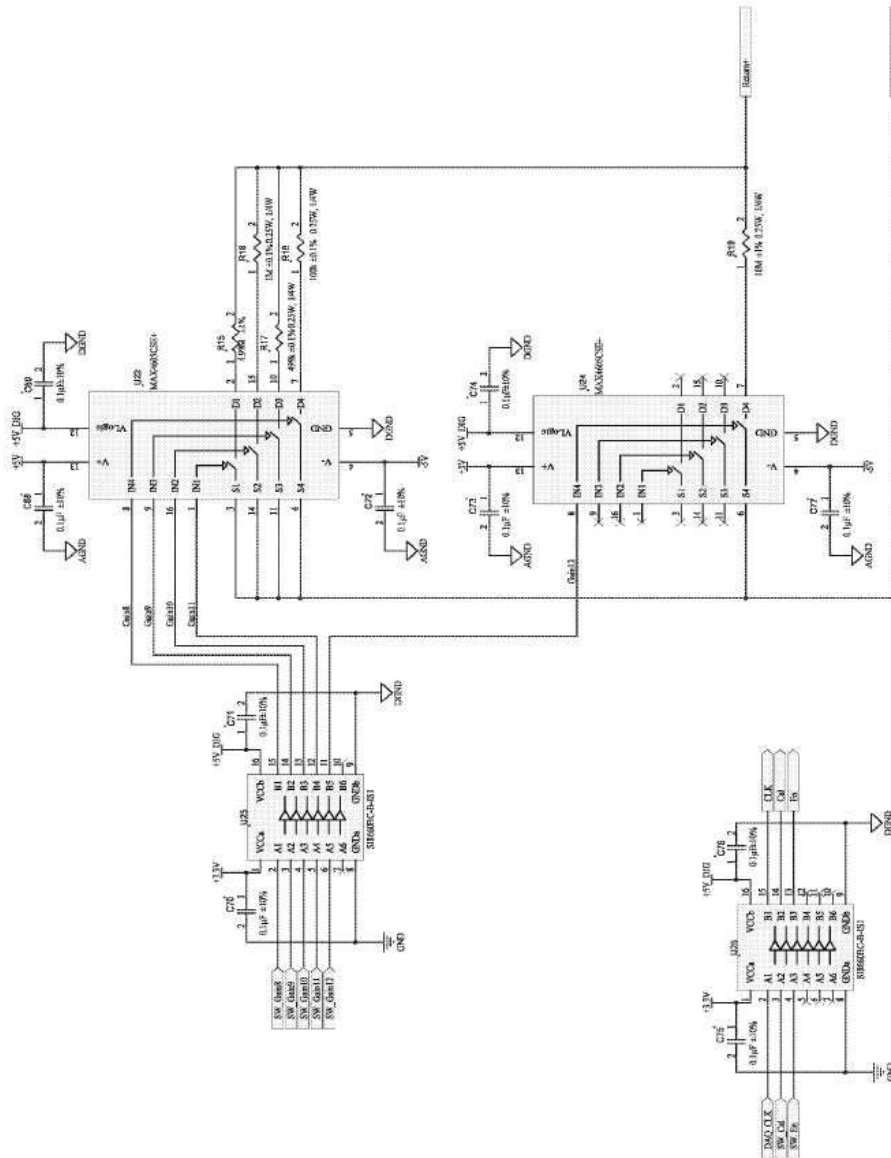
도면96



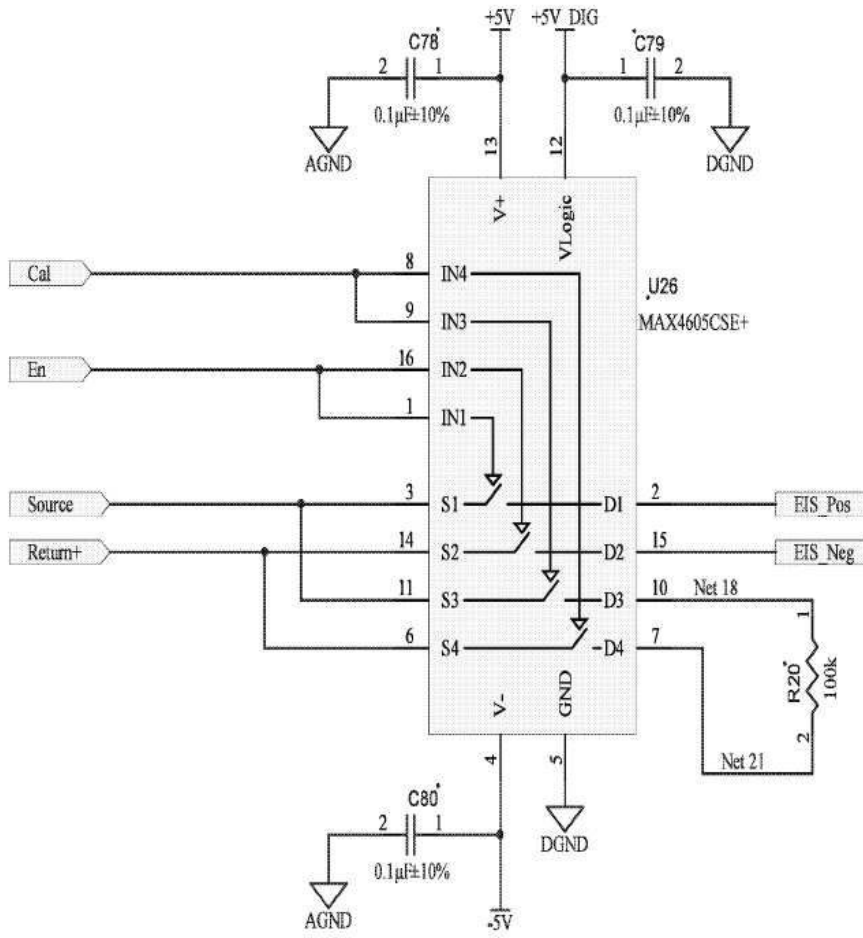
도면97



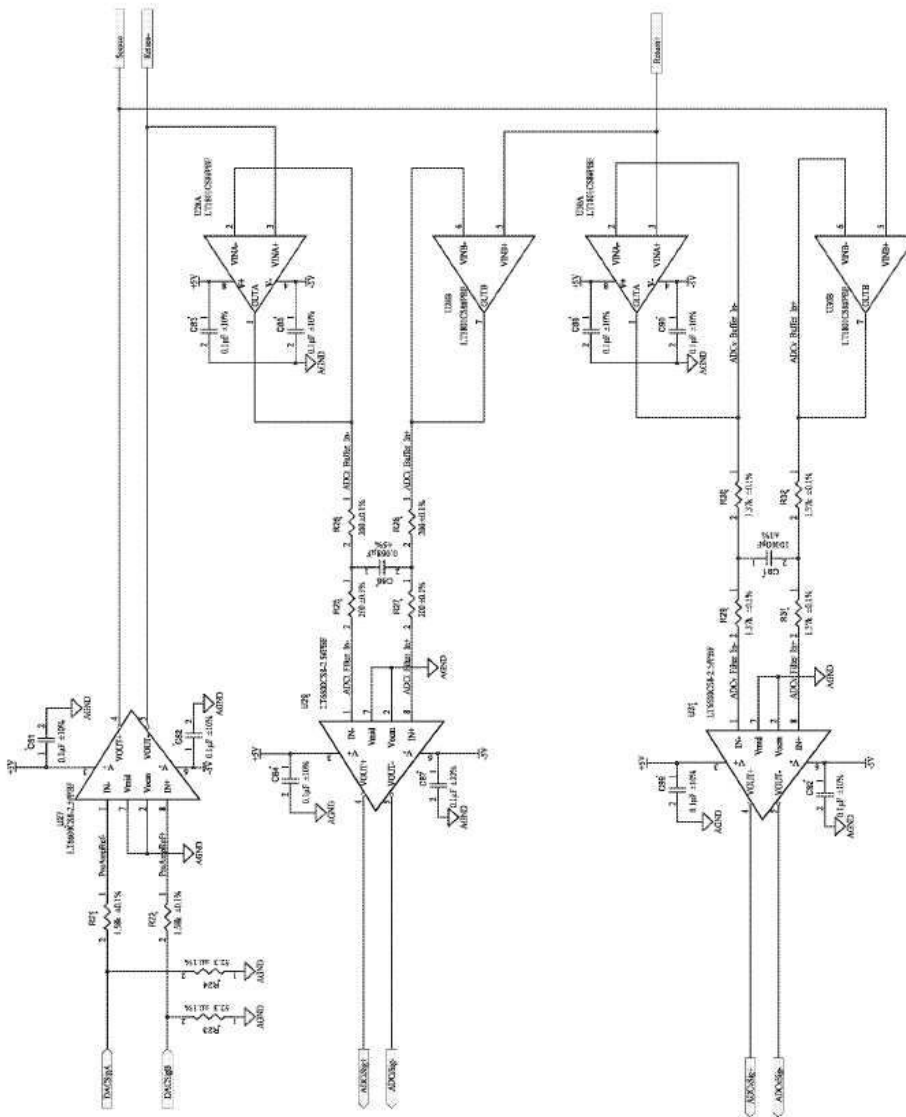
도면98



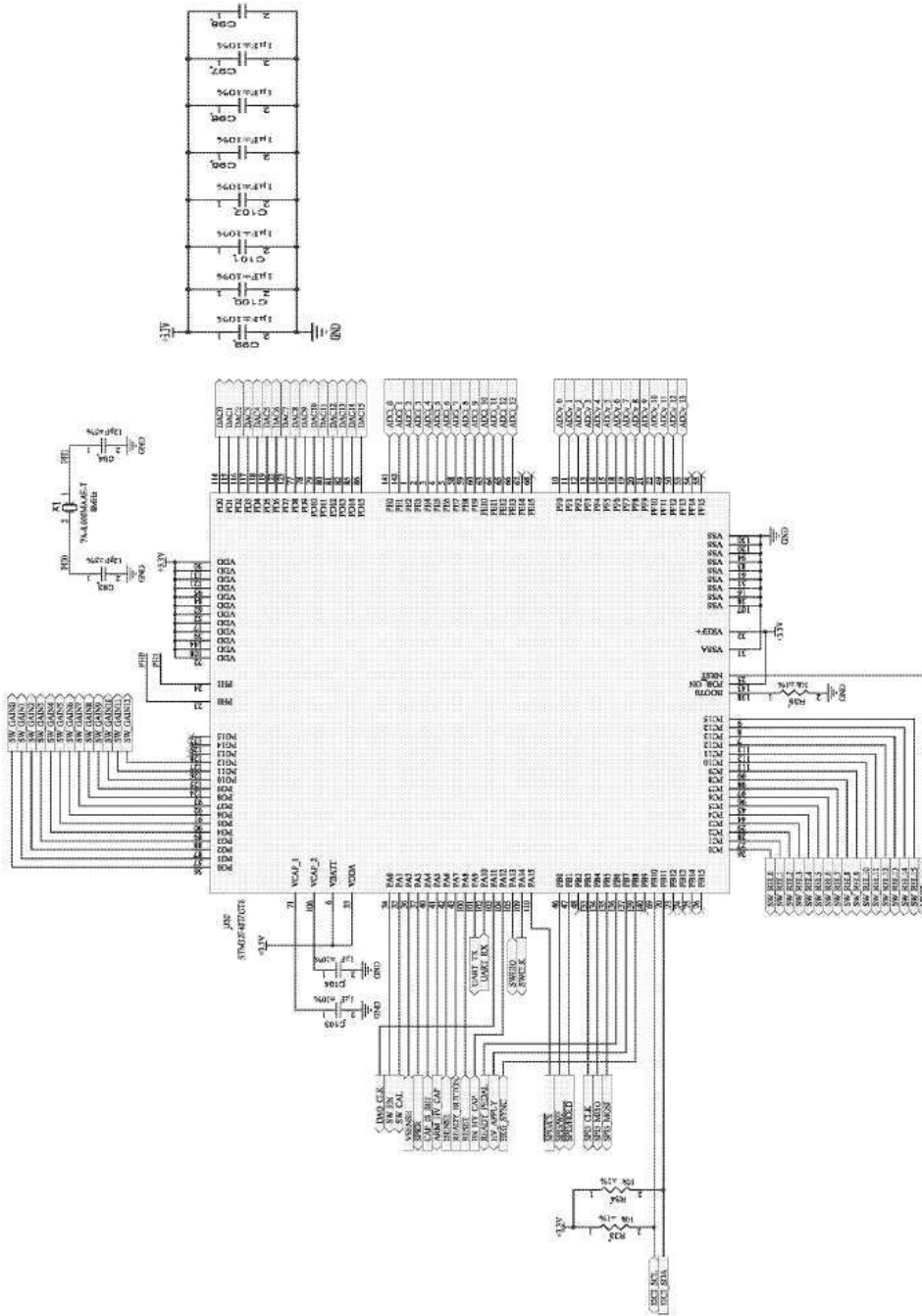
도면99



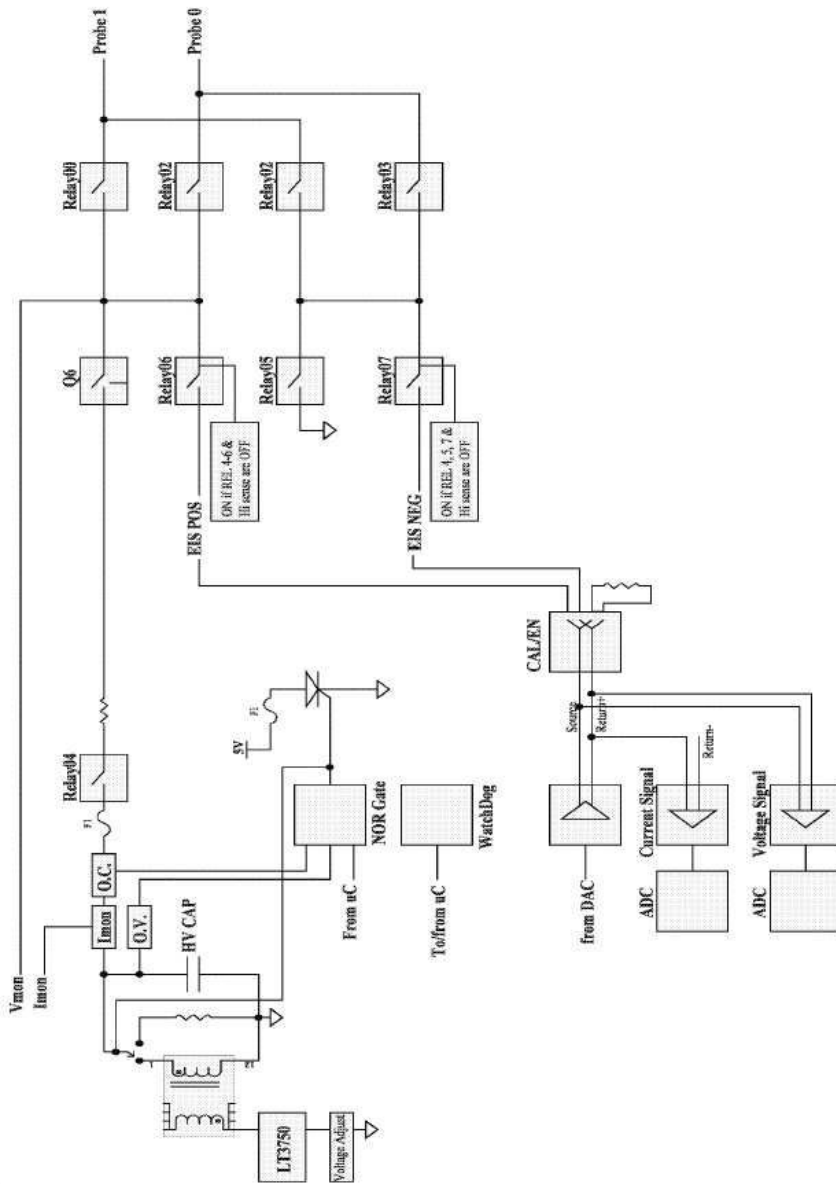
도면100



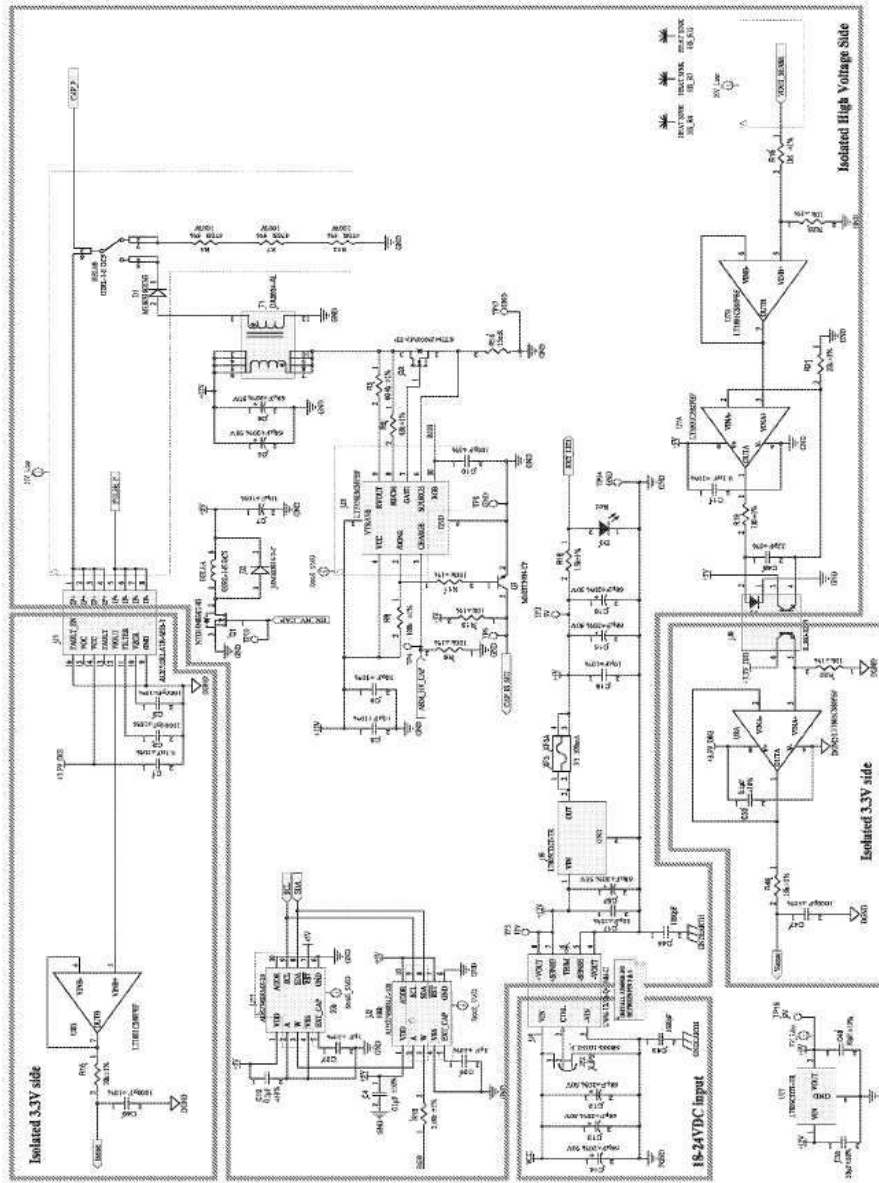
도면101



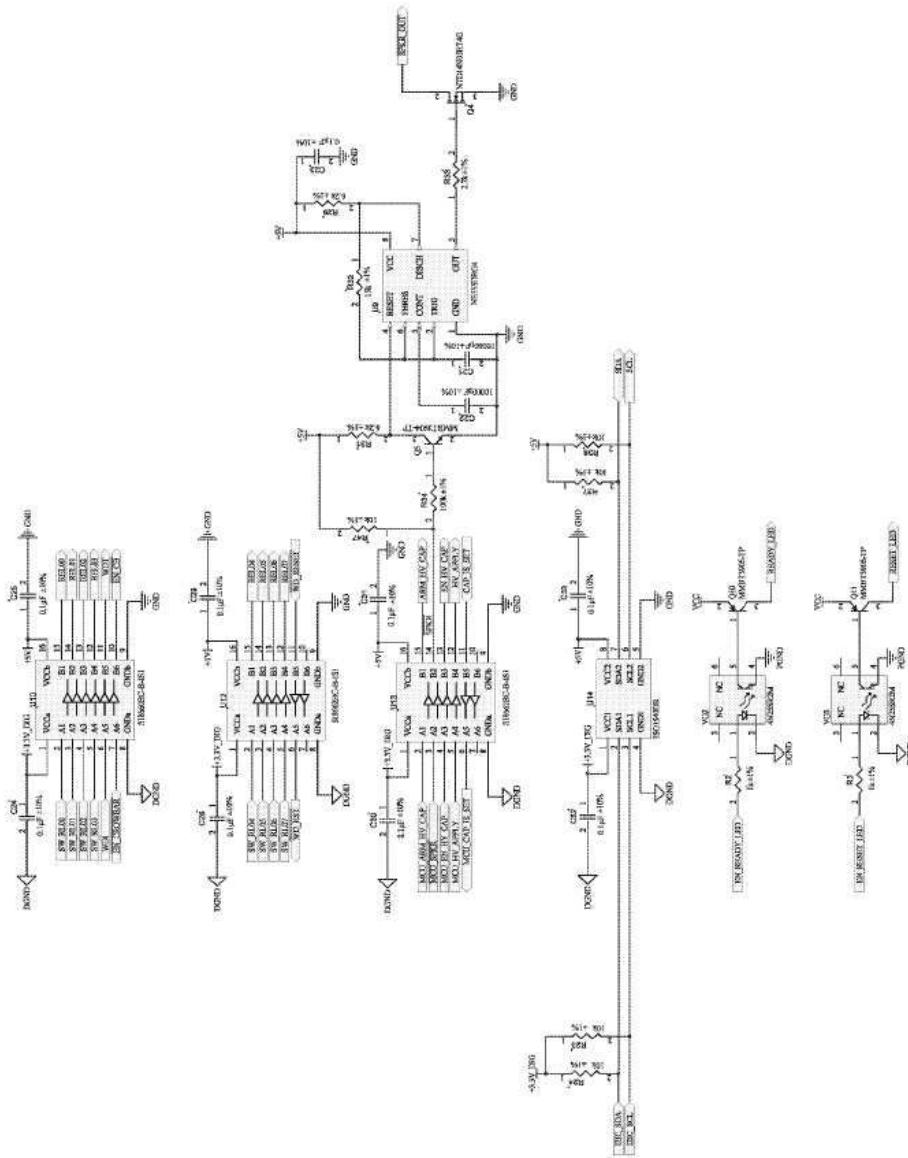
도면103



도면105



도면106



도면107

