

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) 。 Int. Cl.⁷

A61M 5/14

A61M 5/168

A61M 25/00

A61K 9/00

(11) 공개번호 10-2005-0035277

(43) 공개일자 2005년04월15일

(21) 출원번호 10-2005-7002664

(22) 출원일자 2005년02월16일

번역문 제출일자 2005년02월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/025774

(87) 국제공개번호 WO 2004/071487

국제출원출원일자 2003년08월15일

국제공개일자 2004년08월26일

(30) 우선권주장

60/404,196

2002년08월16일

미국(US)

60/463,865

2003년04월18일

미국(US)

(71) 출원인

마이크로칩스 인코포레이티드

(72) 발명자

미국 매사추세츠 01730 베드포드 프레스턴 코트 6-비

울랜드 스코트 에이.

미국 매사추세츠 02131 로슬린데일 사우스 스트리트 982

폴리토 벤자민 에프.

미국 매사추세츠 02139 캠브리지 체스트너트 스트리트 6 9

말로니 존 엠.

미국 매사추세츠 02141 캠브리지 #213 몬시노 오'브라이 언 하이웨이

169

쉐파드 노르만 에프. 주니어.

미국 매사추세츠 01730 베드포드 배틀 플래그 로드 6

헤르만 스티븐 제이.

미국 매사추세츠 01810 안도버 선세트 로크 로드 50

윌도브 바리 엠.

미국 매사추세츠 01945-2044 마블헤드 제랄드 로드 36

(74) 대리인

박장원

심사청구 : 없음

(54) 전열적 제거를 이용한 제어 방출 장치 및 방법

명세서

기술분야

본 발명은 (약제와 같은) 분자, (센서와 같은) 극소형 2차 장치, 또는 이들의 조합체의 제어 노출 또는 방출을 위한 장치와 방법에 관한 것이다.

배경기술

산티니 주니어 등의 미국 특허 제5,797,898호, 제6,551,838호 및 제6,527,762호에는 전형적으로 수백 내지 수천 개의 다수의 저장기(reservoir)를 구비한 전달 장치가 개시되어 있으며, 각 저장기는 저장기 수용물 상방의 저장기 상에 배치된 저장기 캡을 구비한다. 예를 들면, 각 저장기 내의 소정량의 화학 분자(예를 들면, 약제) 또는 소형 장치일 수 있는 수용물은 저장기 캡의 제거 제어에 의하여 선택적으로 방출 또는 노출될 수 있다. 저장기 개방 기구는, 예를 들면 전열(電熱) 산화 또는 기계적 과열에 의해서 분해될 수 있다.

마이크로칩 또는 기타 장치 내의 저장기의 개방 즉 활성화를 제어하기 위한 신규하고 개선된 기술을 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, 활성화 기술은 작동에 대한 위치 또는 환경과는 무관하게 효율적으로 작용하는 것이 바람직하다. 또한, 활성화 기술은, 예를 들면 장치의 표면 오염이 발생하더라도 (예를 들면 저장기 캡에서의) 표면 오염이 방출 성능에

최소한으로 영향을 미치도록 신뢰성을 갖는 것이 바람직하다. 또한, 활성화 방법이 충분한 신뢰성을 갖는 경우에는 부착된 코팅층과 친화성이 있으나, 그렇지 않은 경우에는 코팅층이 활성화를 방해할 수도 있다. 그러한 코팅층을 부가하여 장치의 강도, 생물학적 적합성, 생물학적 안정성 및/또는 밀봉성을 향상시킬 수 있다.

또한, 마이크로칩의 특정 저장기가 지시에 따라 활성화되었는지, 즉, 개방시키려고 한 저장기가 실제로 개방되었는지를 결정하기 위한 편의 수단을 구비하는 것이 바람직할 수 있다. 그러한 검증 기술은 약제 분자 또는 기타 수용물을 저장기로부터 방출시키는 데에 유용하며, 신뢰성 및 일관성 있는 작업을 보증한다. 작동 장치가 여러 저장기를 구비할 경우에, 각 저장기를 전기적으로 어드레싱(addressing)하기 위한 간단한 수단이 제공되는 것이 바람직하다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출을 위한 장치 및 방법을 제공한다. 본 발명의 한 태양에 따른 장치는, 도전성 재료로 이루어지며 저장기 수용물이 장치로부터 방출되는 것을 방지하고 저장기 수용물이 장치의 외부의 분자에 노출되는 것을 방지하는 저장기 캡, 상기 저장기 캡에 연결된 전기 입력 리드, 및 상기 저장기 캡에 연결된 전기 출력 리드를 구비하며, 따라서 입력 리드와 출력 리드에 의해 저장기 캡을 통해 전류가 흐르면 저장기 캡이 파열되어 저장기 수용물이 방출 또는 노출된다.

저장기 캡과 리드는 도전성 재료를 포함한다. 도전성 재료는 단일 성분 또는 여러 성분의 금속 또는 반도체일 수 있다. 적절한 재료로서, 금, 백금, 티타늄, 백금-이리듐, 니켈-티타늄, 금-실리콘, 및 불순물로 도핑 처리하여 도전율을 증가시킨 실리콘을 대표적인 예로 들 수 있다. 한 실시예에 있어서 저장기 캡은 얇은 금속 또는 반도체 필름의 형태이다. 또 다른 실시예에 있어서는, 저장기 캡은 여러 금속들 또는 반도체들의 다층(multi-layer) 또는 이들의 조합체의 다층의 형태이다.

한 실시예에서 저장기 캡과 전도성 리드는 동일한 재료로 이루어지고, 저장기 캡은 기재(substrate)보다 열전도성이 작은 매체 내에 현가되므로, 전류가 인가되면 저장기 캡의 온도가 국소적으로 증가한다. 또 다른 실시예에서는, 저장기 캡과 전도성 리드가 동일 재료로 형성되고, 저장기 캡은 전류의 흐름 방향에 대한 단면적이 보다 작다. 저장기 캡을 통과하는 전류 밀도의 증가에 의하여 국소 발열이 증가한다. 전류 밀도를 증가시키기 위한 한 방법은, 리드와 저장기 캡 제조 시에 두께를 동일하게 하고 저장기 캡의 폭에 대한 리드의 폭의 비율을 바람직하기로는 2:1 이상으로 증가시키는 것이다. 저장기 캡의 두께를 리드의 두께보다 작게 제조함으로써, 전류 밀도를 또한 증가시킬 수 있다. 또 다른 실시예에서, 저장기 캡은 리드를 형성하는 재료와는 다른 재료로 형성되며, 저장기 캡을 형성하는 재료는 리드를 형성하는 재료와는 전기 저항, 열 확산성 및/또는 열 전도성이 다르고/다르거나 리드를 형성하는 재료보다 용융 온도가 낮다. 이러한 실시예들의 다양한 조합이 채용될 수 있다.

본 발명의 또 다른 태양에 있어서, 저장기 수용물을 제어 방출 또는 노출시키기 위한 장치는 기재, 기재 내의 다수의 저장기, 다수의 저장기 내에 배치된 분자, 2차 장치 또는 양자를 포함하는 저장기 수용물, 각 저장기를 덮어 저장기 내의 저장기 수용물을 격리시키며 도전성 재료를 포함하는 저장기 캡, 상기 저장기 캡에 전기적으로 연결되고 전기 입력 리드와 전기 출력 리드를 포함하는 한 쌍의 전도성 리드, 저장기 캡을 국소적으로 가열시키는 데 유효한 양만큼의 전류를 상기 한 쌍의 전도성 리드에 의해 각 저장기 캡에 통전시킴으로써 저장기 캡을 파열시켜 저장기를 개방하기 위한 전력원을 포함한다.

본 발명의 또 다른 태양에 따른 장치는, 파열된 저장기 캡의 리드들 사이의 개방 전기 회로를 검출하여 저장기의 개방을 검증하기 위한 전기 부품 또는 시스템을 포함한다.

한 실시예에서, 본 발명에 따른 장치는 기재 내에 2차원 배열 상태로 배치된 적어도 4개 이상의 저장기를 포함하며, 예를 들면 저장기 캡의 입력 리드는 행(row)의 배열 상태로 전기적으로 병렬 연결되고 저장기 캡의 출력 리드는 열(column)의 배열 상태로 전기적으로 병렬 연결된다. 또한, 이러한 실시예는 단순화된 입력/출력(I/O) 요건을 제공한다.

한 실시예에서, 저장기 수용물은 방출용 약제 분자를 함유한 방출 시스템을 포함한다. 또 다른 실시예에서, 저장기 수용물은 센서 또는 센서 구성요소와 같은 2차 장치를 포함한다.

필요한 경우에, 저장기 캡, 리드, 또는 이들 모두는 전도성 재료뿐만 아니라 실리콘 산화물과 같은 유전성 재료(dielectric material)의 보호층 또는 구조적 지지층을 추가로 포함할 수 있다.

여러 실시예에 있어서, 본 발명의 장치는 이식용 약제 전달 장치의 하위 구성요소일 수 있다. 그와 같은 장치는 생리학적 상태를 나타내는 센서, 몸에 전기 자극을 주기 위한 전극, 카테테르(catheter), 펌프, 또는 이들의 조합체를 포함할 수도 있다. 한 실시예에서, 상기 장치는 마이크로칩 장치의 일부이다.

본 발명의 또 다른 태양에 있어서는, 분자의 제어 전달을 위한 방법이 제공된다. 한 실시예에서, 본 발명에 따른 방법은, 전달용 분자 및 도전성 재료로 형성되고 전달용 분자가 유출되는 것을 방지하는 저장기 캡을 구비하며 분자의 제어 방출을 제공하는 장치를 소정 위치에 배치하는 단계, 및 상기 저장기 캡에 전기적으로 연결된 전기 입력 리드와 전기 출력 리드에 의하여 상기 저장기 캡에 전류를 통전시킴으로써 저장기 캡을 파열시켜 분자를 장치로부터 소정 위치로 유출시키는 단계를 포함한다. 한 실시예에서, 상기 위치는 분자가 방출될 필요가 있는 환자의 체내이다.

본 발명의 또 다른 태양에서는, 저장기 수용물의 제어 노출을 위한 방법이 제공된다. 한 실시예에서, 본 발명에 따른 방법은, 저장기 수용물 및 도전성 재료로 형성되고 저장기 수용물이 소정 위치에서의 장치의 외측의 분자에 노출되는 것을 방지하는 저장기 캡을 구비하며 저장기 수용물의 제어 노출을 제공하는 장치를 소정 위치에 배치하는 단계, 및 상기 저장기 캡에 전기적으로 연결된 전기 입력 리드와 전기 출력 리드에 의하여 상기 저장기 캡에 전류를 통전시킴으로써, 저장기 캡을 파열시켜 저장기 수용물을 소정 위치에서의 분자에 노출시키는 단계를 포함한다. 한 실시예에서, 상기 위치는 환자의 체내이고, 저장기 수용물은 생리학적 상태를 감지하기 위한 센서 또는 센서 구성요소를 포함한다.

본 발명의 또 다른 태양에서는, 분자 또는 2차 장치의 제어 노출 또는 방출을 위한 장치를 제조하는 방법이 제공된다. 한 실시예에서 본 발명의 방법은, (i) 기재에 다수의 저장기를 형성하는 단계, (ii) 전도성 저장기 캡으로 각각의 저장기를 덮는 단계, (iii) 저장기에 저장기 수용물을 장입하는 단계, (iv) 각 저장기 캡을 전기 입력 리드와 전기 출력 리드에 연결하여 조작 가능한 연결부를 형성하는 단계, 및 (v) 저장기 캡을 파열시켜 저장기를 개방시키는 데 유효한 양만큼의 전류를 입력 리드와 출력 리드에 의해 각 저장기에 선택적으로 통전시킬 수 있는 전력원 및 배전 수단을 제공하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

도 1a와 도 1b는 저장기 캡과 리드가 동일 재료로 형성된 장치의 실시예의 일부 단면도(도 1a)와 평면도(도 1b)이다.

도 2a와 도 2b는 저장기 캡과 리드가 동일 재료로 형성되고 리드의 폭이 저장기 캡의 폭보다 큰 장치의 실시예의 일부 단면도(도 2a)와 평면도(도 2b)이다.

도 3a와 도 3b는 저장기 캡과 리드가 동일 재료로 형성되고 리드의 두께가 저장기 캡의 두께보다 큰 장치의 실시예의 일부 단면도(도 3a)와 평면도(도 3b)이다.

도 4a와 도 4b는 저장기 캡과 리드가 이종 재료로 형성된 장치의 실시예의 일부 단면도(도 4a)와 평면도(도 4b)이다.

도 5a는, 4개의 저장기가 사각 행렬 형태로 배치되고, 입력 리드가 행으로 병렬 연결되고 출력 리드가 열로 병렬 연결된 장치의 실시예의 평면도이다.

도 5b는, 도 5a의 선 A-A를 따라 절단한 단면도로서, 전도체 열과 리드가 교차하는 위치에서 서로 전기적으로 절연되어 있는 방법을 나타내는 단면도이다.

도 6은 저장기 캡이 유전성 재료에 의하여 기재로부터 열적으로 절연되어 있는 장치의 실시예의 일부 단면도이다.

도 7a는 저장기 캡이 유전성 재료에 의하여 기재로부터 열적으로 절연되어 있는 또 다른 장치의 실시예의 일부 단면 사시도이다.

도 7b는 도 7a의 선 B-B를 따라 절단한 단면도이다.

도 8은, 배열된 4개의 저장기, 각 저장기를 폐쇄하여 저장기 내의 저장기 수용물을 격리시키는 저장기 캡, 상기 저장기 캡에 전기 연결된 한 쌍의 전도성 리드, 및 각 저장기 캡에 전류를 통전시키기 위한 전력원을 포함하는 장치의 실시예의 부분 단면 사시도이다.

도 9a는 본 명세서에 개시된 전열적 제거에 의하여 활성화/개방될 수 있는 저장기 캡으로 덮여 있는 약제 수용 저장기가 배열되어 있는 원형의 이식용 의료 장치의 실시예의 사시도이다.

도 9b는 도 9a의 장치의 상부 케이스의 내부 평면도이다.

도 9c는 도 9a 장치의 상부 케이스의 일부 단면도이다.

도 10은 말단부에 약제 수용 저장기를 구비하는 카테테르를 포함하는 이식용 의료 장치의 실시예의 사시도이다.

도 11a는 본 명세서에 개시된 전열적 제거에 의하여 활성화/개방될 수 있는 저장기 캡으로 덮여 있는 약제 수용 저장기가 배열되어 있는 카테테르의 실시예의 말단부 평면도이다.

도 11b는 도 11a의 장치의 선 B/B를 따라 절단한 단면도이다.

도 11c는 도 11a의 장치의 선 C/C를 따라 절단한 단면도이다.

실시예

저장기 개방을 제어하기 위하여 전열적 제거 저장기 개방 장치, 시스템 및 방법이 개발되어 왔다. 일반적으로 상기 장치는, 저장기 개방부 상부에 배치되어 저장기 수용물의 방출 또는 노출이 필요할 때까지 개방부를 차단하고 열 생성체로서의 역할을 하는 저장기 캡을 구비한다. 전류를 사용하여, 저장기 캡을 파열시키는 데 유효한 양 만큼 저장기 캡을 국소적으로 가열함으로써 저장기를 개방시킨다. 본 명세서에서 용어 "파열"은, 전류가 저장기 캡을 통과함에 따라, 저장기 캡 구조체를 파손시키고 그리고/또는 상 변화(예를 들면, 용융 또는 기화)에 의하여 저장기 캡의 구조적 일체성을 상실시키거나, 저장기 내에서의 발열에 의해 전술한 현상들 중 하나 또는 모두가 일어나도록 하는 전기적으로 유발된 열 충격을 의미한다. 발열에 의하여, 저장기 캡은 용융(또는 기화), 열 충격, 그리고/또는 열 팽창 계수의 차이에 따른 저장기 캡의 저장기로부터의 변위, 그리고/또는 저장기 캡을 관통하는 개구 형성에 의하여 열화된다. 이러한 활성화 기구는, 예를 들면 저장기의 외면에 부착된 별개의 저항 가열기 요소에 의존하지 않는다. (이러한 파열 과정은, 종래의 간단한 전기 퓨즈에 전류가 과잉으로 흐를 경우에 전기 퓨즈가 가열되어 손상(예를 들면, 연소)되는 과정과 유사하다.)

저장기 캡에 대한 "국소 가열"이라는 용어는, 본 명세서에서의 사용되는 바와 같이, 저장기 캡에 집중(예를 들면, 저장기 캡의 중앙점은 가장 고온일 수 있음)되는 상당한 온도 증가를 의미한다. 이러한 온도 증가는, 장치 내의 발열과 열 손실의 두 가지 현상으로부터 유래한다. 바람직한 실시예에서, 국소 가열과 파열은 10 μ s 내지 50 μ s의 오더로 매우 신속히 일어나므로 주위 환경 또는 저장기 수용물 내로 전달될 수 있는 열은 거의 없고, 따라서 저장기 주위의 환경의 온도 증가를 최소화하거나 저장기 주위의 바로 인접한 영역에서의 온도 증가를 제한한다.

본 명세서에서 사용되는 "구성된다", "구성되는", "포함한다" 및 "포함하는"이라는 용어는, 제한하기 위한 목적의 표현이 명시적으로 사용되지 않는 한, 일반적이고 비-제한적인 용어이다.

개방 시스템 구성요소 및 장치

본 발명에 따른 개방 즉 활성화 시스템과 장치는, 미국 특허출원 공보 제2002/0099359호와 제2003/0010808호뿐만 아니라 미국 특허 제5,797,898호, 제6,551,838호 및 제6,527,762호에 개시되어 있는 마이크로칩 장치와 같은 이식용 약제 전달 장치를 포함한 다양한 장치와 함께 또는 일체화되어 사용될 수 있고, 상기 문헌들은 참조되어 본 명세서에 포함되어 있다. 몇몇 실시예에 있어서는, 활성화 방출 장치와 시스템은 다른 장치의 하위 구성요소이며, 예를 들면, 환자의 생리학적 상태를 표시하는 센서, 환자의 신체에 전기 자극을 가하는 전극, 펌프, 카테테르, 또는 이들의 조합체를 또한 포함하는 이식용 약제 전달 장치의 일부분일 수 있다.

기재 및 저장기

기재는 저장기들이 형성되어 있는 구조체(예를 들면, 장치의 일부)이며, 예를 들면 식각, 기계 가공, 또는 몰딩에 의해 형성된 저장기를 포함한다. 저장기는 웰(well) 또는 컨테이너이다. 다양한 재료로부터 기재/저장기를 제조하기 위하여, 당해 분야에 공지되어 있는 MEMS 방법, 미세 몰딩 및 미세 기계 가공 기술을 사용할 수 있다(예를 들면 미국 특허 제6,123,861호와 미국 특허출원 공보 제2002/0107470호 참조). 적절한 기재 재료의 예로는, 금속, 세라믹, 반도체 및 분해성과 비분해성의 폴리머가 있다. 생체 내 장치의 용도일 경우에는, 전형적으로 기재 재료가 생체 친화성이 있는 것이 바람직하다. 기재 또는 그 일부분은 사용전에 코팅되거나, 캡슐화되거나, 생체 친화성 재료(예를 들면, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리테트라플루오로에틸렌과 같은 재료, 비반응성 세라믹, 티타늄 등) 내에 수용될 수 있다.

기재는 가요성이 있거나 강체일 수 있다. 한 실시예에서, 기재는 마이크로칩 장치의 지지체로서의 역할을 한다. 일례로, 기재는 실리콘으로 형성된다.

기재는 형상 또는 표면 형상이 다양할 수 있다. 예를 들면, 기재는 평탄하거나 만곡된 방출면(즉, 저장기 캡을 구비한 영역)을 구비할 수 있다. 기재는 예를 들면 디스크, 원통형, 또는 구형 중에서 선택된 형상일 수 있다(이하에서 설명하는 도 9와 도 11을 참조). 한 실시예에서, 방출면은 만곡형 조직 표면에 부합되는 형상을 가질 수 있다. 이러한 구성은 조직 표면에 치료제를 국소적으로 전달하는 경우에 특히 바람직하다. 또 다른 실시예에서, 배면(방출면의 반대측)은 부착 표면에 부합되는 형상을 가질 수 있다.

기재는 단 하나의 재료로 이루어지거나, 복합 재료일 수 있거나, 서로 접합된 동종 또는 이종 기재 재료들의 여러 층으로 이루어진 다층 재료일 수 있다.

한 실시예에서, 기재는 (적어도 저장기 장치의 사용 기간 중에) 전달될 분자 및 주위의 가스 또는 유체(예를 들면, 물, 혈액, 전해질 및 기타 용액)에 대하여 비투과성이다.

또 다른 실시예에서, 기재는 소정 시간의 경과에 따라 생체 친화성 성분으로 분해되거나 용해되는 강성 재료로 제조된다. 생체 친화성 폴리머의 예로는 폴리(락트 산), 폴리(글리콜 산), 폴리(락트-co-글리콜 산) 및 분해성 폴리(무수물-co-이미드) 등이 있다.

기재의 두께는, 본 발명에 따른 활성화 시스템을 사용하는 특정 장치 및 용도에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 장치의 두께는 약 10 μ m부터 수 cm까지 변할 수 있다(예를 들면 500 μ m). 웨이퍼 또는 기재 재료의 층을 함께 접합 또는 부착함으로써, 기재의 총 두께 및 저장기 용적을 증가시킬 수 있다. 장치 두께는 각 저장기의 용적에 영향을 미칠 수 있고/있거나 기재에 일체화될 수 있는 저장기의 개수의 최대치에 영향을 미칠 수 있다. 제조 상의 제한 또는 총 장치 크기에 대한 제한(예를 들면, 환자 체내에 이식하는 경우)과 같은 제약 조건들도 고려해야 하지만, 특정 용도에 필요한 저장기 수용물의 용량 및 용적을 수용하도록 기재와 저장기의 크기와 개수를 선정할 수 있다. 예를 들면, 체내 용도의 장치는, 최소 침습법을 사용하여 충분히 이식할 수 있을 정도로 소형인 것이 바람직하다. 체내 용도의 장치는 전형적으로 크기가 작아야 한다는 제약 조건이 있다.

기재는 하나, 둘, 또는 바람직하게는 다수의 저장기를 구비할 수 있다. 다양한 실시예들에 있어서는, 기재에 수십, 수백 또는 수천 개의 저장기들이 배열된다. 예를 들면, 이식용 약제 전달 장치의 한 실시예는 250개 내지 750개의 저장기를 포함하며, 각 저장기에는 예를 들면 수개월 내지 2년의 기간에 걸쳐서 매일 방출될 수 있는 방출용 약제의 1회 분량만이 수용된다. 투약 스케줄의 빈도 조절 및 치료 기간의 시간 조절도 물론 가능하다.

한 실시예에서, 저장기의 용적은 500 μ L 이하(예를 들면, 250 μ L 미만, 100 μ L 미만, 50 μ L 미만, 25 μ L 미만, 10 μ L 미만 등)이고 약 1nL를 초과(예를 들면 5nL 초과, 10nL 초과, 25nL 초과, 50nL 초과, 1 μ L 초과 등)한다.

저장기 수용물

본질적으로 저장기 수용물은, 방출 또는 노출이 필요한 소정의 시점까지 저장기 외부의 환경으로부터 격리(예를 들면 보호)될 필요가 있는 물체 또는 물질이다. 여러 실시예들에 있어서, 저장기 수용물은 (소정량의) 분자, 2차 장치, 또는 이들의 조합체를 포함한다. 촉매 또는 센서와 같은 특정 저장기 수용물은 일반적으로 저장기로부터의 방출되지 않더라도 적절한 기능을 수행할 수 있으며, 저장기 캡이 개방된 후에 저장기 수용물이 저장기 외측의 환경으로 노출되면, 촉매 작용 또는 감지와 같은 의도된 기능을 발휘한다. 따라서, 촉매 분자 또는 감지 구성요소는 방출될 수 있거나 개방된 저장기 내에서 움직이지 않고 유지될 수 있다. 약제 분자와 같은 기타 저장기 수용물은, 장치로부터 생체 내의 장소로 전달되어 환자 치료 효과를 발휘하기 위해서는, 저장기로부터 방출될 필요가 있을 수도 있다. 그러나, 체외에서 사용하는 용도일 경우에, 약제 분자는 저장기 내에 유지될 수도 있다.

분자

저장기 수용물은 본질적으로 천연 또는 합성의 유기 또는 무기 분자이거나 그들의 혼합물일 수 있다. 분자는 본질적으로 순수 고상 또는 액상, 겔 또는 하이드로겔, 용액, 유상액, 슬러리, 현탁액과 같은 어떠한 형태라도 무방하다. 개방된 저장기로부터의 방출 속도 및/또는 시간을 조절 또는 향상시키기 위하여, 관심 대상의 분자를 다른 물질과 혼합할 수도 있다. 여러 실시예들에 있어서, 분자는 비정질과 결정질의 혼합 분말, 단일 결정 고상 혼합물, 동결 건조 분말, 고상 상호침투 네트워크를 포함하는 고상 혼합물의 형태일 수 있다. 다른 실시예에서는, 분자는 용액, 유상액, 콜로이드 현탁액, 슬러리, 또는 하이드로겔과 같은 겔 혼합물 등의 액상을 함유하는 형태이다.

생체 내에서 사용하는 경우에, 화학 분자는 치료제, 예방제, 또는 진단제일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제"는 (예를 들면 주성분으로서) 모든 치료제 및 예방제를 포함한다. 약제는 생체 활성 효과가 있는 저분자, 거대분자, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 한 실시예에서 거대 분자 약제는 단백질 또는 펩티드이다. 여러 실시예들에 있어서, 약제는 아미노산, 핵산, 올리고뉴클레오타이드, 다당류 및 합성 유기 분자 중에서 선택될 수 있다. 한 실시예에서, 약제는 뉴클레오타이드, 뉴클레오타이드, 그들의 상사체와 접합체 중에서 선택된다. 약제의 대표적인 예로는, 진통제, 마취제, 항-혈관신생유도 분자, 항생제, 항체, 항종양제, 산화 방지제, 항바이러스제, 화학 치료제, 유전자 전달 벡터, 면역 조절제, 이온 채널 조절제, 대사 산물, 당, 항정신제, 백신, 비타민 등이 있다. 진단제의 예는 조영제와 같은 영상제가 있다.

한 실시예에서, 약제는 단백질 약제이다. 단백질의 적절한 형태의 예로는 당단백, 효소(예를 들면 단백질 가수분해 효소), 호르몬(예를 들면, LHRH, 스테로이드, 코르티코스테로이드), 항체, 사이토킨(예를 들면 알파-, 베타-, 또는 감마-인터페론), 인터류킨(예를 들면 IL-2), 및 인슐린 등이 있다. 대표적인 한 실시예에 있어서, 약제는 비스포스포네이트이다. 또 다른 대표적인 실시예에서 약제는 예를 들면 hPTH(1-84) 또는 hPTH(1-34) 등의 인간 부갑상선 호르몬과 같은 부갑상선 호르몬이다. 또 다른 실시예에서, 약제는 나트륨 이노 작용이 있는 BNP와 같은 펩티드이다. 또 다른 실시예에서, 약제는 칼시토닌이다. 또 다른 실시예에서, 약제는 이노제, 혈관 확장제, 근육 수축제, 항부정맥제, Ca⁺ 채널 차단제, 항아드레날렌제/교감신경차단제, 레닌 앤지오텐신 시스템 차단제 중에서 선택된다.

한 실시예에서, 약제는 VEGF 억제제, VEGF 항체, VEGF 항체 조각, 또는 또 다른 항-혈관신생유도제이다. 예로서 마쿠젠(MACUGEMTM)[파이저(Pfizer)/아이테크(Eyetech)][페그애팅 나뉼 소듐(pegaptanib sodium)] 또는 루센티스(LUCENTISTM)[제네테크(Genentech)/노바티스(Novartis)][루파브(rhuFab) VEGF, 또는 라니비주맙(ranibizumab)]와 같은 앵타머(aptamer)가 있다. 이러한 약제들은 맥락막 신생혈관 생성을 방지하기 위하여 사용될 수 있고, 연령-관련 황반변성 또는 당뇨병성 망막병증의 치료에 유용하다.

여러 실시예들에 있어서, 방출용 약제 분자는 폐길화(PEGylation)될 수 있고, 예를 들면 생체 활성 분자를 PEG 또는 다른 올리고머 안정제 또는 폴리머 안정제에 부착시키는 당해 분야의 공지 기술을 사용하여 생체 활성 분자의 생체 내 수명을 연장시킨다. 예를 들면, MACUGEMTM은 분자량이 ~50KD이고, 그 중 40KD가 부착 PEG 분자인 올리고뉴클레오타이드이다. 본 발명에 따른 제어 방출 장치는 그러한 분자들을 전달할 수 있다. 그러나, 본 발명에 따른 제어 방출 장치는, 생체 활성 분자가 필요에 따라 그리고 필요할 때에 방출될 수 있으므로, 생체 활성 분자를 폐길화할 필요성을 제거한다. 즉, 장치는 정확하고 효과적인 양의 약제를 소망 시간에 전달하며, 장기간에 걸쳐서 체내의 생체 활성 분자를 일정한 수준으로 유지하기 위하여 약제를 변경(이는 비용이 들고 그리고/또는 달성하기도 어려움)할 필요성을 제거한다.

한 실시예에서, 약제는 프로스타글라딘, 프로스타시클린 또는 말초 혈관 질환의 치료에 효과적인 약제이다.

한 실시예에서, 장치를 사용하여 필요시에 약제를 환자에게 체계적으로 전달한다. 또 다른 실시예에서, 환자 내에 마이크로칩을 배치하면 국소적 또는 지역적인 약제 방출이 가능해지고 유효량의 약제를 체계적인 이송에 매우 효과적일 수 있다. 한 저장기 또는 한 장치 내의 저장기 수용물은 단일 약제 또는 2 이상의 약제의 혼합물을 포함할 수 있고, 저장기 수용물은 약학적으로 허용 가능한 캐리어를 또한 포함할 수 있다.

분자는, 미국 특허 제5,797,898에 개시되어 있는 바와 같이 "방출 시스템"의 일부로서 제공될 수 있고, 분자의 분해, 용해 또는 확산 특성은 분자의 방출 속도를 제어하기 위한 방법을 제공할 수 있다. 방출 시스템은 하나 이상의 약학적 부형제(excipient)를 포함할 수 있다. 적절한 약학적 허용 부형제는 비경구적 투여에 승인된 대부분의 캐리어를 포함하며, 다양한 수용액(예를 들면, 식염수, 링거액, 헵크액, 및 포도당, 유당, 우선평, 에탄올, 글리세롤, 알부민 등의 용액)을 포함한다. 다른 부형제 및 희석제의 예로는 탄산칼슘과 당이 있다. 저장기 충전, 안정화, 또는 방출을 위한 보조제로서 현탁액 내의 약제를 유지하기 위하여 다른 부형제를 사용할 수도 있다. 약제의 특성에 따라, 그러한 부형제는 수성 또는 비-수성, 발수성 또는 친수성, 극성 또는 비극성, 양성자성 또는 비양성자성일 수 있다. 그러한 부형제들은 일반적으로 반응성이 작다(네프 등의 미국 특허 제6,264,990호 참조). 방출 시스템은 필요에 따라 안정제, 산화 방지제, 항균제, 방부제, 완충제, 계면 활성제, 및 생체 내의 저장기에 분자를 저장하거나 방출하는 데 유용한 기타 첨가제를 포함한다.

방출 시스템은 필요에 따라 보다 연속적이거나 일관성 있는 방출 프로파일(예를 들면 박동성) 또는 일정한 플라스마 레벨을 제공하여 치료 효과를 향상시킬 수 있다. 박동성 방출은 각각의 저장기, 다수의 저장기들, 또는 이들의 조합으로부터 달성될 수 있다. 예를 들면, 각 저장기가 하나의 펄스만을 제공하는 경우에, 수개의 저장기들 각각으로부터의 단일 펄스 방출

에 시간적인 차이를 부여함으로써 다수의 펄스들(즉 박동성 방출)을 달성할 수 있다. 다른 방법으로서, 방출 시스템과 기타 재료들의 여러 층들을 하나의 저장기 내에 일체화함으로써 다수의 펄스들을 하나의 저장기로부터 달성할 수 있다. 시간 경과에 따라 분해 또는 용해되거나 분자의 확산을 허용하는 방출 시스템을 일체화함으로써 연속적 방출을 달성할 수 있다. 또한, 빠르고 연속적으로 분자의 여러 펄스들을 방출(음악의 디지털 저장 및 재생과 유사한 "디지털" 방출)함으로써 연속적인 방출을 근사할 수 있다. 본 발명에 따른 능동 방출 시스템은 단독으로 사용될 수 있거나, 예를 들면 미국 특허 제 5,797,898호에 개시되어 있는 바와 같은 당해 분야에 공지되어 있는 수동 방출 시스템과 함께 사용될 수 있다. 저장기 캡이 능동적으로 제거된 후에 수동 방출을 개시하는 수동 방출 시스템을 노출시키기 위하여, 예를 들면 저장기 캡은 본 명세서에 개시되어 있는 바와 같이 전열적 제거에 의해 제거될 수 있다. 다른 방법으로서, 기재는 수동 및 능동 방출 저장기 모두를 포함할 수 있다.

체외에서 사용하는 경우에, 분자는 넓은 범위의 분자일 수 있고, 예를 들면 분석 화학 또는 의료 진단의 분야에서는 하나 이상의 분자의 소량(mg 내지 ng)의 제어 방출을 필요로 한다. 분자는 pH 완충제, 진단 시약, 및 폴리머라제 연쇄 반응 또는 다른 핵산 증식 과정과 같은 복잡한 반응에서의 시약으로서 유효할 수 있다. 그 밖의 여러 실시예에 있어서, 방출되는 분자는 방향제 또는 향료, 염료 또는 기타 착색제, 감미료 또는 기타 농축 조미료, 또는 그 밖의 다양한 화합물이다. 또 다른 실시예에서, 저장기 수용물은 부동화된 분자이다. 그러한 분자의 예에는 반응에 관여하는 모든 화학물질 종류들이 포함되며, 시약, 촉매(예를 들면, 효소, 금속 및 제올라이트), 단백질, 핵산, 다당류, 세포, 및 폴리머뿐만 아니라 진단제로서 작용할 수 있는 유기 또는 무기 분자가 포함된다.

2차 장치

본 명세서에서 사용된 "2차 장치"라는 용어는, 달리 명시되지 않는 한, 저장기 내에 배치될 수 있는 모든 장치 또는 장치의 구성요소를 포함한다. 한 실시예에서, 2차 장치는 센서 또는 센서의 감지 구성요소이다. 본 명세서에서 사용된 "감지 구성요소"는 소정 장소에서의 화학 또는 이온 종의 유무 또는 변화, 에너지 또는 하나 이상의 물리적 특성(예를 들면, pH, 압력)을 측정하고 분석하는 데 사용되는 구성요소를 포함한다. 센서의 유형은, 바이오센서, 화학 센서, 물리 센서 또는 광학 센서를 포함한다. 본 발명에 따른 저장기 장치와 함께/장치 내에서 사용되기에 적합화될 수 있는 바이오센서의 예에는 미국 특허 제 6,486,588호, 제 6,475,170호 및 제 6,237,398호에 개시되어 있는 것들이 포함된다. 2차 장치는 미국 특허 제 6,551,838호에도 개시되어 있다.

감지 구성요소의 예에는, 소정 장소에서의 약제, 화학 또는 이온 종류의 유무 또는 변화, 에너지(또는 빛), 또는 하나 이상의 물리적 성질(예를 들면, pH, 압력)을 측정하고 분석하는 데 이용되는 구성요소들이 포함된다. 한 실시예에서, 환자(예를 들면, 인간 또는 기타 포유동물) 내에 이식하기 위한 장치가 제공되고, 저장기 수용물은 환자의 생리학적 상태를 표시하는 적어도 하나의 센서를 포함한다. 예를 들면, 센서는 환자의 혈액, 혈장, 간질액, 또는 기타 체액 내에 존재하는 포도당, 요소, 칼슘, 또는 호르몬을 감지할 수 있다.

1차 장치 내에 배치된 마이크로칩 장치 또는 다른 장치일 수 있는 2차 장치로 얻은 데이터를 수신하고 분석하기 위한 몇 가지 선택적 방법이 존재한다. 장치는 국소 마이크로프로세서 또는 원격 제어에 의하여 제어될 수 있다. 바이오센서 정보는 제어기에 입력 신호를 제공하여, 활성화 시간 및 유형을 자동적으로 또는 인간의 개입에 의해 또는 이들의 조합에 의하여 결정한다. 예를 들면, 이식용 약제 이송 시스템(또는 다른 제어 방출/제어 저장기 노출 시스템)은 내장형(즉, 이식용 장치의 패키지 내의) 마이크로프로세서에 의하여 제어될 수 있다. 장치로부터의 출력 신호는, 필요한 경우에 적절한 회로에 의해 조절된 후에, 마이크로프로세서에 의하여 얻어진다. 분석 및 처리 후에, 출력 신호는 기록 가능 컴퓨터 메모리 칩에 저장될 수 있고 그리고/또는 이식용 장치로부터 원격되어 있는 장소로(예를 들면 무선으로) 전송될 수 있다. 내장된 전지 또는 원격 무선 전송에 의하여, 이식 장치에 전력이 공급될 수 있다(미국 특허출원 공보 제 2002/0072784호 참조).

한 실시예에서, 방출용 약제 분자 및 센서/감지 구성요소를 포함하는 저장기 수용물을 구비하는 장치가 제공된다. 예를 들면, 센서 또는 감지 구성요소는 저장기 내에 배치될 수 있거나 장치 기재에 부착될 수 있다. 센서는 예를 들면 마이크로프로세서를 통해 장치와 연결되어 작동 가능하여, 투여량 및 빈도, 방출 시간, 방출 유효 속도, 약제 또는 약제 조합의 선정 등을 포함한 약제 방출 변수를 제어하거나 변경한다. 센서 또는 감지 구성요소는 생체 내 이식 장소에서의 물질 종류 또는 성질을 검출하고(또는 검출하지 않을 수도 있고), 방출 제어에 사용되는 신호를 장치로부터 마이크로프로세서로 또한 중계할 수도 있다. 그러한 신호는 약제 방출에 피드백을 제공할 수 있고 그리고/또는 약제 방출을 미세하게 제어할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 장치는, (사용될 때까지 저장기 내에 밀봉될 수 있고) 환자 체내에서 신호를 검출 및/또는 측정할 수 있는 하나 이상의 바이오센서를 구비한다.

본 명세서에서 사용되는 용어 "바이오센서"는 관심 대상의 피검출물(analyte)의 화학 포텐셜을 전기 신호로 변환시키는 감지 장치뿐만 아니라(예를 들면 기계적 에너지 또는 열에너지를 전기 신호로 변환시킴으로써) 전기 신호를 직접 또는 간접으로 측정하는 전극을 포함한다.

예를 들면, 바이오센서는 체내 여러 위치에서 고유의 전기 신호(EKG, EEG, 또는 기타 신경 신호), 압력, 온도, pH 또는 조직 구조체에 작용하는 부하 측정할 수도 있다. 바이오센서로부터의 전기 신호는 예를 들면 마이크로프로세서/제어기에 의하여 측정될 수 있고, 마이크로프로세서/제어기는 정보를 원격 제어기, 다른 근거리 제어기, 또는 양자 모두에 전송한다. 예를 들면, 환자의 중요한 징후 또는 약제 농도와 같은 이식 환경에 대한 정보를 중계하거나 기록하기 위하여 시스템이 사용될 수 있다.

저장기 캡 및 전기 리드

저장기 캡은 전기 입력 리드와 전기 출력 리드에 작동 가능하도록(즉, 전기적으로) 연결되어, 전류가 저장기 캡으로 흐르는 것이 용이해진다. 리드와 저장기 캡을 통해 유효량의 전류가 인가될 경우에, 저항 발열에 의하여 저장기 캡의 온도가 국소적으로 증가하고, 저장기 캡 내에서 발생한 열은 저장기 캡이 전열적으로 제거(즉, 파열)되기에 충분할 정도로 증가한다.

본 명세서에서 사용된 용어 "저장기 캡"은, 저장기 수용물을 저장기 외부 환경으로부터 분리시키기 위한 막, 박막, 또는 기타 구조체를 의미한다. 지지 구조체(예를 들면, 빔, 메시 등)가 저장기 캡 내 또는 상에 설치될 수도 있으나, 일반적으로 저

장기 캡은 저장기 개구부에 걸쳐서 자체-지지된다. 저장기 캡을 선택적으로 제거하면, 저장기의 수용물이 환경에 노출된다. 본 명세서에서 사용된 용어 "환경"은, 이식 장소에서의 생리학적 유체와 조직, 공기, 유체, 및 본 발명에 따른 활성화 시스템이 일체화된 장치의 저장 또는 체외 사용 중에 존재하는 입자를 포함하는 저장기 외부의 환경을 의미한다.

저장기 캡과 리드는 도전성 재료를 포함한다. 저장기 캡은 선택된 다양한 재료로 제조될 수 있고, 소정 전기 저항을 제공한다. 전기 저항(R)은 아래의 식으로 표현된다.

$$R = \rho l / wt \quad (\text{식 } 1)$$

여기서 ρ 는 재료의 고유저항이고, w 는 전도체의 폭, t 는 전도체의 두께이고, l 은 전도체의 길이다.

리드(즉, 트레이스)는 전형적으로 전기 저항이 최소화되도록 제조된다. 따라서, 리드의 길이와 고유저항은 최소화되는 것이 바람직하고, 두께와 폭은 최대화되는 것이 바람직하다. 한 실시예에서, 리드는 금으로 이루어진다. 다른 적절한 트레이스 형성 재료는 백금, 알루미늄, 및 실버를 포함한다.

저장기 캡의 특성도 유사하게 정의된다. 캡의 전기 저항은 형상에 의하여 제어될 수 있고, 물리적 특성은 장치의 전력 효율을 증가시켜야 한다. 일반적으로, 저장기 캡에서 전력의 최적량이 열로 변화되도록 전기 저항 재료가 선정되어야 한다. 효율의 피크는 매우 낮은 저항의 저장기 캡과 매우 높은 저항의 저장기 캡의 2개의 비교적 저효율 구성들 사이에서 발생한다. 매우 낮은 저항성의 저장기 캡은 저항 열 발생이 제한되므로 단위 전력당 온도 상승이 작다. 반면에, 매우 높은 저항성의 저장기 캡은 장치를 통과하는 전류의 양을 감소시키고 따라서 단위 전력당 온도 상승이 작다. 이러한 2개의 극한들 사이에 바람직한 효율 영역이 존재한다. 다른 중요한 물리적 특성은 열 확산도, 열전도도 및 융점이다. 열 확산도 및 열전도도가 낮은 저장기 캡은 저장기 캡 내에 열을 유지하므로, 캡을 과열시키기 위해 저장기 캡 내에 생성되어야 하는 에너지를 적게 필요로 한다. 또한, 리드를 형성하는 재료보다 융점이 낮은 재료로 이루어진 저장기 캡은, 캡을 과열시키기 위한 에너지를 적게 필요로 한다. 부가적인 파라미터들은 항복 강도, 파단 강도 및 열팽창 계수와 같은 물리적 특성을 포함한다.

몇몇 실시예에 있어서, 저장기 캡에 연결된 입력 리드와 출력 리드를 통해 저장기 캡에 전류를 인가하면, 저장기 캡의 온도가 리드의 온도에 비하여 우선적으로 상승하게 된다.

적절한 저장기 캡 재료의 대표적인 예들은, 당해 분야에 공지되어 있는, 금, 동, 알루미늄, 은, 백금, 티타늄, 팔라듐, 여러 합금들(예를 들면 Au/Si, Au/Ge, Pt-Ir, Ni-Ti, Pt-Si, SS304, Ss316), 및 불순물로 도핑 처리하여 도전성을 향상시킨 실리콘을 포함한다.

한 실시예에서, 저장기 캡은 얇은 금속 필름의 형태이다. 또 다른 실시예에서, 저장기 캡의 도전성 재료는 보론으로 도핑 처리된 실리콘이다.

한 실시예에서, 저장기 캡은 다층 구조체의 일부이다. 한 실시예에서, 저장기 캡은 백금/티타늄/백금의 다층 층상 조직체와 같은 다수의 금속층으로 이루어진다. 예를 들면 상층과 하층은, 저장기 캡이 저장기 개구부 주위의 기재 영역과 유전성 중합층 모두에 부착/접합되는 것을 확보하기 위하여, 저장기 캡 위(전형적으로는 일부의 위에만)의 부착층을 위하여 선정될 수 있다. 특정 실시예에 있어서, 구조체는 티타늄/백금/티타늄/백금/티타늄이며, 상층과 하층은 부착층의 역할을 하고 백금층은 주요한 중앙의 티타늄층에 대한 여분의 안정성을 제공하고 티타늄층을 보호한다. 이러한 층들의 두께는, 예를 들면 중앙 티타늄 층에 대해서는 약 300nm이고, 백금층 각각에 대해서는 약 15nm이고, 부착 티타늄층에 대해서는 약 10nm와 15nm 사이이다.

금속 리드는 표준 부착 기술에 의하여 저장기 캡에 연결될 수 있다. 한 실시예에서, 리드와 저장기 캡은 동일 재료로 동일 공정 단계에 의해 제조된다.

설계 형상

전류가 인가되었을 때에 저장기 캡의 온도를 국소적으로 증가시키는 여러 적절한 방법이 있다.

한 실시예에서, 활성화 시스템은 각 저장기 캡에 연결된 도전성 리드를 포함하며, 리드와 캡은 (예를 들면 동일 처리 단계에 의해) 동일 재료로 형성된다. 이러한 실시예의 일례가 도 1a와 도 1b에 예시되어 있고, 설명의 간략화를 위하여 기재 부분에 하나의 저장기만이 도시하였다. (예시되어 있지는 않으나, 기재 또는 장치는 2개 이상의 저장기를 구비할 수 있다.) 구체적으로 설명하면, 장치는 저장기 캡(16)에 의해 폐쇄된 저장기(12)를 구비한 기재(10)를 포함한다. 기재의 표면상에 부착된 전도성 재료(14)가 저장기 캡(16), 입력 리드(18) 및 출력 리드(20)를 형성한다. 저장기 캡을 과열시키기 위해서는, 저장기 캡이 기재보다 열 전도성이 적은 매체와 접촉(예를 들면 매체 내에 배치된 장치와 접촉)할 때에, 전도성 재료를 통해 전류를 인가함으로써 저장기 캡의 온도가 국소적으로 증가시킨다. 리드와 저장기 캡에 동일한 양의 열이 발생하지만, 리드에 발생하는 열은 기재를 통해 기재 내로 방산된다. 저장기 캡이 현가되어 있는 매체가 기재보다 열 전도성이 작다면, 저장기 캡의 온도가 리드에 비하여 우선적으로 증가한다(기재는 리드 하의 열 싱크(sink)로서 작용한다).

다른 실시예에서, 저장기 캡과 리드는 폭 또는 두께가 달라 저장기의 국소 가열이 일어날 수 있다. 한 형태에서, 저장기 캡과 리드는 두께가 동일하고 저장기 캡은 리드보다 폭이 작다. 이러한 형태의 일례가 도 2a와 도 2b에 예시되어 있고, 저장기 캡(16)에 의해 폐쇄된 저장기(12)를 구비한 기재(10)가 도시되어 있다. 기재의 표면상에 부착된 전도성 재료(14)는 저장기 캡(16), 입력 리드(18) 및 출력 리드(20)를 형성하며, 저장기 캡을 형성하는 전도성 재료 부분의 폭(W_R)이 리드를 형성하는 전도성 재료 부분의 폭(W_L)보다도 훨씬 작다. 리드 폭:캡 폭은 2:1 이상($W_L:W_R \geq 2:1$)인 것이 바람직하다. 또 다른 형태에서는, 저장기 캡은 리드보다도 두께가 작다. 이러한 형태의 일례가 도 3a와 도 3b에 예시되어 있고, 저장기 캡(16)에 의해 폐쇄된 저장기(12)를 구비한 기재(10)가 도시되어 있다. 기재의 표면상에 부착된 전도성 재료(14)는 저장기 캡(16), 입력 리드(18) 및 출력 리드(20)를 형성하며, 저장기 캡을 형성하는 전도성 재료 부분의 두께(H_R)는 리드를 형성하

는 전도성 재료 부분의 두께(H_L)보다 훨씬 작다. 리드 두께 : 캡 두께는 2:1 이상($H_L:H_R \geq 2:1$)인 것이 바람직하다. 이러한 "네킹(necking)" 설계에 의하여, 리드를 거쳐 저장기 캡에 통전되는 전류가 인가될 때에, 리드에 대하여 저장기 캡 내의 전류의 방향으로의 단면 감소에 기인하여 전류 밀도가 감소하기 때문에 저장기 캡의 국소 가열이 일어난다.

또 다른 실시예에서, 저장기 캡은 리드를 형성하는 재료와는 다른 재료로 형성될 수 있다. 저장기 캡의 파괴를 향상시키는 재료 특성을 이용하기 위하여, 그 외의 목적의 경우에 필요로 하는 강도보다도 작은 강도를 구비하는 재료를 선정할 수도 있다. (예를 들면, 용융에 의한 파괴를 위해서는, 낮은 T_m 이 바람직할 수도 있다. 또는 열 충격에 의한 파괴를 위해서는 취성 재료가 바람직할 수도 있다.) 한 형태에서, 적량의 전력이 저장기 캡 내의 열로 변환될 수 있도록, 저장기 캡은 전기 저항성이 있는 재료를 이용하여 제조된다. 또 다른 형태에서, 저장기 캡은 리드를 형성하는 재료와는 융점이 다른(융점이 높거나 낮은) 재료로 형성될 수 있다. 예를 들면, 리드는 융점이 약 1064°C인 금으로 형성될 수 있고, 저장기 캡은 융점이 약 363°C인 금과 규소의 공정 조성물로 형성될 수 있다. 또 다른 형태에서, 저장기 캡 내의 열을 유지시키기 위하여, 저장기 캡은 리드보다도 열 확산도 또는 도전율이 작은 재료로 형성될 수 있다. 예를 들면, 리드는 도전율이 약 300W/m-K인 금으로 형성될 수 있고, 저장기 캡은 도전율이 약 20W/m-K인 티타늄으로 형성될 수 있다. 이러한 실시예들을 다양하게 조합할 수 있다. 이러한 실시예의 일례가 도 4a와 도 4b에 예시되어 있고, 저장기 캡(16)에 의해 폐쇄된 저장기(12)를 구비하는 기재(10)가 도시되어 있다. 전도성 재료(14) 및 저장기 캡 재료(22)가 기재의 표면에 부착되어 저장기 캡(16), 입력 리드(18) 및 출력 리드(20)를 형성한다. 입력 리드(18)와 출력 리드(20)는 저장기 캡(16)을 형성하는 저장기 캡 재료(22)에 전기적으로 연결되어 있다.

저장기 캡을 기재로부터 열적으로 절연시킴으로써, 전기 효율을 향상시킬 수 있다. 기재로의 열 손실량을 감소시킴으로써, 저장기 캡을 열적으로 파괴시키기 위한 전기 에너지의 양을 감소시킬 수 있다. 열 절연을 달성하기 위한 한 방법은 유전성 재료의 션프(shelf) 상에 저장기 캡을 제조하는 것이다. 이러한 션프는 저장기 캡의 구조 지지체로서의 역할을 하며, 기재의 열 손실을 크게 감소시킨다(도 6과 도 7을 참조). 유전성 재료의 총 두께에 대한 대표적인 값은 0.1micorm 내지 10micorm의 범위이다. 장치의 작동 전에 유전성 재료를 저장기 캡의 직하로부터 제거할 수 있다. 적절한 유전성 재료의 예로는 실리콘 산화물, 실리콘 질화물 및 실리콘 탄화물이 있다.

한 실시예에서, 실리콘 질화물 또는 실리콘 산화물과 같은 유전성 재료는 기재 상에 부착된다. 습식 이방 에칭(wet anisotropic etching)과 같은 방법에 의하여 기재에 저장기가 형성된다. 그 후 저장기 캡과 리드는 부착 및 선택적 에칭에 의하여 형성된다. 그 후 레이저 유기 화학 에칭과 같은 선택적 방법에 의하여 유전성 재료가 저장기 캡의 직하로부터 제거되어, 도 6에 도시되어 있는 바와 같은 구조가 형성되며, 도 6에는 유전성 재료층(13)에 의하여 기재(10)로부터 열적 및 전기적으로 절연되어 있는 저장기 캡(16)에 의해 폐쇄된 장치 저장기(12)가 도시되어 있다. 또 다른 실시예에서, 실리콘 질화물과 같은 유전성 재료가 실리콘 기재 상에 부착된다. 그 후 이 재료는 저장기 캡이 형성될 위치에서 선택적으로 제거된다. 실리콘 산화물("열 산화물")은 기재 상에서 열적으로 성장한다. 이러한 단계는 실리콘 기재와의 화학 반응과 관련이 있기 때문에, 열 산화물은 실리콘 질화물이 제거된 영역에 존재할 뿐이다. 그 후 저장기는 에칭되고 전술한 바와 같이 저장기 캡과 리드가 형성된다. 그 후, 실리콘 질화물에 대하여 선택적인 에칭 단계에서 열 산화물은 저장기 캡의 하방으로부터 제거된다. 이러한 형태의 에칭 단계의 일례가 완충 불산(buffered hydrofluoric acid) 내의 침지이다. 이러한 공정은, 각 저장기 캡의 하방으로부터 유전성 재료를 순차적으로 제거하는 것을 필요로 하지 않기 때문에, 전술한 공정에 비하여 장점이 있다. 즉, 이러한 공정에 의하여, 일회의 에칭 단계에서 기재 상의 모든 저장기 캡으로부터 유전성 재료를 제거하는 것이 가능하다. 또 다른 실시예에서, 실리콘 질화물과 같은 유전성 재료는 기재 상에 부착된다. 그 후에, 이 재료는 저장기 캡이 형성될 위치에서 부분적으로 제거된다. 그 후, 전술한 바와 같이 저장기는 에칭되고 저장기 캡과 리드가 형성된다. 그 후 시간 반응 이온 에칭(RIE)과 같은 방법에 의해 기재의 배면으로부터 유전성 재료를 박층화한다. 저장기 캡의 저부가 노출될 때까지 이러한 단계를 실시하여, 도 7a와 도 7b에 도시되어 있는 바와 같은 구조를 형성시킨다. 이 도면들은 (저부 내면(11)을 구비하는) 저장기(12)를 수용하는 기재를 포함하는 장치의 일부를 나타내며, 저장기 캡(16)은 저장기를 덮고 입력 및 출력 리드(18, 20)들과 일체형으로 형성되며, 유전성 재료층(13)은 저장기 캡/리드를 형성하는 전도성 재료와 기재 사이에 배치되어 있다.

또 다른 실시예에서, 열 산화물 층은 실리콘 질화물 부착 전에 실리콘 기재 상에서 성장한다. 그 후 디프 반응 이온 에칭의 방법에 의하여 기재의 배면으로부터 에칭에 의하여 저장기를 형성시킨다. 이러한 에칭 단계는 실리콘 산화물에 대하여 선택적이고 열 산화물 상에서 정지된다. 그 후 완충 불산에 침지함으로써, 열 산화물을 제거할 수 있다. 또 다른 실시예에서 저장기는 유전성 재료와 부가적인 구조 지지체를 제공하는 반도체 또는 금속 재료와의 복합층에 의해 지지될 수 있다. 이러한 복합층의 총 두께에 대한 전형적인 값은 0.1 μ m 내지 100 μ m의 범위이다. 복합층의 최상층은 저장기 캡과 지지 션프 사이의 전류 흐름을 방지하는 전기 절연체인 것이 바람직하다.

기타 특징

또 다른 실시예에서, 리드 및/또는 저장기 캡이 다른 물질에 의하여 봉입되거나, 적어도 일면이 부분적 또는 완전히 덮여 있는 다층 구조체가 제공된다. 그러한 물질의 예로서, 결정 구조 또는 비정질 구조의 산화물, 탄화물 및 질화물 유전체뿐만 아니라 폴리머 패시베이션 층(예를 들면, PTFE, 파릴렌)을 포함한다.

한 실시예에서, 이러한 다른 물질은 유전성 재료(예를 들면, 실리콘 산화물)이다. 유전성 층의 조성 및 치수는, 활성화 에너지가 저장기 캡과 유전성 층 모두를 파괴시키기에는 충분하도록 선정된다. 유전성 재료는 저장기 캡과 리드를 환경으로부터 열적으로 절연시킬 수 있고, 저장기 캡 내에서의 전기 에너지로부터 열에너지로의 변환 효율을 향상시킬 수 있다. 또한, 유전성 재료는 보호 장벽으로서의 역할을 할 수 있으므로, 저장기 캡과 환경 사이 및/또는 저장기 캡과 저장기 수용물 사이의 바람직하지 않은 접촉 또는 반응(예를 들면, 산화)을 감소시키거나 방지할 수 있다. 몇몇 실시예에 있어서는, 유전성 재료는 강도, 생체 친화성, 생체 안정성 및/또는 밀봉성을 향상시킬 수 있다. 한 실시예에서, 저장기 캡과 접촉하는 유전성 재료가 형성되거나 패터닝되어 저장기 캡을 기계적으로 지지하는 구조체를 형성한다.

한 실시예에서, 장치는 2차원 배열로 기재 내에 배치된 적어도 4개 이상의 저장기를 포함한다. 예를 들면 저장기는, 저장기 캡의 입력측이 행(row)으로 평행하게 전기 연결되고 저장기 캡의 출력측이 열(column)로 평행하게 전기 연결된 사각 행렬의 형태로 기재 내에 배치될 수 있다. 이러한 실시예의 일례가 도 5a와 도 5b에 예시되어 있고, 행(32a, 32b)과 열(34a, 34b)을 형성하는 전도성 재료(14)가 도시되어 있다. 전도성 재료(14)는 입력 리드(18), 출력 리드(20) 및 저장기 캡(16)을 또한 형성한다. 상호 연결된 행과 열을 사용하는 또 다른 구성에서는, 저장기 캡이 리드(또는 전도성 재료의 행 또는 열)와

는 다른 재료로 형성된다. 행과 열의 교차부에 절연 재료(30)가 제공되어 단락이 방지된다. 도 5b에 도시되어 있는 바와 같이, 절연 재료는 열의 상면과 행의 하면 사이에 제공된다. 이러한 실시예는 I/O 요건이 상당히 감소된 행렬-어드레스 배열을 제공한다.

도 5a와 도 5b에 예시되어 있는 바와 같이, 도전성 저장기 캡은 배열의 행과 열 사이에 전기 연결부를 형성한다. 지정된 행과 열에 전압/전류를 인가하여 행과 열의 교차부에서의 저장기 캡을 활성화시키면, 연결부는 저장기 캡에 전류를 통전시킨다. 어드레스되지 않은 캡(즉, 특정 시간에 개방을 위하여 선택되지 않은 저장기)을 통과하는 전류의 크기는 어드레스되고 있는 저장기 캡(즉, 특정 시간에 개방을 위하여 선택된 저장기)의 근접도, 저장기 캡과 입력/출력 리드(리드, 행과 열)의 저항과 같은 인자에 따라 달라진다. 어드레스된 캡의 위치에 따라, 어드레스되지 않은 캡을 통과하는 전류는 캡을 과열시킬 정도로 충분히 증가한다. 어드레스된 저장기 캡이 행 또는 열에서 두 번째 캡일 경우에 이러한 문제가 발생하기 쉬우며, 그 이유는 그 행과 열에서 최종 캡을 통과하는 의도하지 않은 전류가 비교적 크기 때문이다. 의도하지 않은 과열의 문제를 방지하기 위해서는, 예를 들면 별도의 전도 경도를 포함하도록 구조를 변경한다. 예를 들면, 배열에 별도의 행과 별도의 열을 추가할 수 있고, 각 교차부에 전도성 요소를 추가할 수 있다. 이들은 저장기 캡과 동일한 재료로 이루어질 수 있으나, 저장기 상방에 위치하지 않는다. 이러한 별도의 전도체의 목적은, 작동 가능한 저장기 캡이 행 또는 열에서의 최종 캡이 되어 의도하지 않은 비교적 큰 전류에 노출되는 것을 방지하기 위함이다. 또 다른 방법에서는, 과열되기는 하나 입력 리드와 출력 리드 사이의 개방 회로를 형성하지 않는 (또는 본질적으로 동일 전기 저항을 유지하는) 캡을 사용함으로써, 저장기 캡의 우발적 과열을 방지할 수 있다. 그러나, 이러한 구성은 저항 측정에 의한 저장기 개방의 확인을 방지할 수도 있다.

배열 내에서 어드레스되지 않은 저장기 캡으로의 전류 통과가 바람직하지 않은 적용 분야가 있을 수도 있다. 예를 들면, 저장기 내의 약제 분자가 온도에 민감할 수 있고, 생성된 열이 약제 분자의 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 다이오드와 같은 정류 요소를 각 저장기 캡에 직렬로 부가하면, 의도하지 않은 전류를 제거할 수 있다. (그러한 특징은 예를 들면 미국 특허 제4,089,734호의 도 6과 미국 특허 제6,403,403호의 도 1에 나타나 있다.) 다이오드는 반도체 접속 다이오드 또는 쇼트키 배리어 다이오드일 수 있다. 실리콘 기체가 제어 방출 장치에 사용되면, 기체와 정류 요소가 일체형으로 형성될 수 있다. 확산 또는 이온 주입과 같이 반도체에 불순물을 도입하여 전도성 및 주요 전하 캐리어를 변경시키고 금속을 반도체 접점으로 형성시키는 공정들은 공지되어 있다. 이러한 공정들은 마이크로칩 제조 공정에 통합될 수 있다. 또 다른 방법으로서, 가용성-연결 배열에 대한 미국 특허 제4,209,894호에 개시되어 있는 바와 같이, 메모리 트랜지스터를 각 저장기 캡에 일체화함으로써 저장기 캡의 특정 활성화를 달성할 수 있다. 한 실시예에서, 그러한 행렬 방식은 트랜지스터에 의해 달성된다. 트랜지스터가 마이크로칩 기체에 일체화되고, 다중 송신 스위치와 같은 기타 활성 전자 부품도 마이크로칩에 선택적으로 일체화될 수 있다.

한 실시예에서, 트랜지스터 논리를 사용하여, 여러 전도체에 의해 전송되는 2진 신호를 해독하고 특정 저장기에 활성화 신호를 전송하기 위해 사용되는 다중 송신기를 구성한다. 또 다른 실시예에서는, 트랜지스터 논리를 사용하여, 단일 전도체 상의 일련의 펄스를 해독하고 특정 저장기에 활성화 신호를 전송하기 위해 사용되는 시프트 레지스터(shift register)를 구성한다.

마이크로칩 상에 반도체 부품을 일체화하면, 마이크로칩으로부터 외부 전자 장치로의 연결부의 수를 상당히 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 어드레스된 400개의 저장기를 수용하는 마이크로칩은 각각 400개의 상호 연결부 및 전류 회송을 위한 1개의 공통 연결부를 필요로 한다. 행렬 어드레스 방법의 사용에 의해, 상호 연결부의 수가 20개의 행 연결부와 20개의 열 연결부로 구성된 40개로 감소시킬 수 있다. 일체형 다중 송신기의 사용에 의해, 상호 연결부의 수가 9개의 어드레스 입력부(400개 이상의 저장기를 어드레스하기 위해 9자리 2진수를 사용할 수 있음), 활성화 신호 입력부 및 전력과 접지 연결부로 구성된 12개로 감소된다. 일체형 시프트 레지스터와 함께, 직렬 입력부, 시간 신호 및 전력과 접지 연결부가 필요하다. 이러한 예에 있어서, 반도체 집적화는 상호 연결부의 필요한 수를 2 오더만큼 감소시킨다.

전력원 및 활성화 수단

제어 방출 또는 노출용 장치는, 전기 입력 리드, 전기 출력 리드 및 리드 사이에 연결된 저장기 캡에 전류를 저장기 캡이 과열에 유효한 양만큼 인가하기 위한 전력원을 포함한다. 미국 특허 출원 제2002/0072784호에 개시되어 있는 바와 같이, 예를 들면, 전지 또는 생체 연료 셀 또는 원격 무선 전송에 의하여 저장기 개방 시스템에 국소적으로 전력을 공급할 수 있다. 전력원을 선정하기 위한 기준으로는, 작은 크기, 충분한 전력량, 활성화 수단과의 일체화 가능성, 재충전 가능성 및 재충전 필요 전의 시간 길이 등이 있다. 전지는 배송 장치와는 별도로 제조되거나, 일체형으로 제조될 수 있다.

전력원으로부터 전류를 제어하고 배전하는 데 필요한 하드웨어, 전기 부품 및 소프트웨어를 본 명세서에서 "활성화 수단"이라고 칭한다. 한 실시예에서, 저장기 개방 시스템의 작동은 온보드(예를 들면 내장형 장치 내의) 마이크로프로세서에 의해 제어된다. 또 다른 실시예에서, 전형적으로 간단하고 소형이고/이거나 마이크로세서보다 전력 소비가 적은 간단한 구성의 기계가 사용된다.

예를 들면 한 실시예에서, 마이크로칩 약제 전달 장치는, 2차원 배열의 저장기가 내부에 배치되어 있는 기체, 저장기 내에 수용된 약제 분자를 포함하는 방출 시스템, 각 저장기를 덮은 도전성 재료를 포함하거나 도전성 재료로 이루어진 저장기 캡, 각 저장기 캡에 전기적으로 연결된 한 쌍의 전도성 리드(즉, 입력 리드와 출력 리드), 전력원(예를 들면 전지 또는 축전기) 및 전력원으로부터 리드를 통해 저장기 캡에 전류를 선택적으로 향하게 하는 활성화 수단을 포함한다. 전력원은 저장기 캡을 과열시키는 데 유효한 전류를 공급하고, 따라서 선택된 저장기를 개방하여 예를 들면 이식 장소로의 전달을 위하여 약제 분자를 방출한다.

활성화 수단은 일반적으로 입력원, 마이크로프로세서, 타이머 및 디멀티플렉서(demultiplexer)(또는, 멀티플렉서)를 포함한다. 한 실시예에서 타이머와 (디)멀티플렉서 회로는 제조시에 기체의 표면에 직접 일체화되도록 구성될 수 있다.

마이크로프로세서는 EPROM(소거 가능형 프로그램 판독 전용 메모리), 원격 제어 또는 바이오센서에 의한 지지세 따라, 전력을 특정 저장기 캡으로 향하게 한다. 여러 실시예들에 있어서, 사전 설정된 시간에 또는 하나 이상의 신호 또는 측정 파라미터에 반응하여 저장기 캡의 과열을 개시시키도록, 마이크로프로세서를 프로그래밍한다. 예를 들면, 프로그래밍된 단계 시퀀스는, 사용자에게 의하여 저장기가 개방되고 저장기의 위치 또는 어드레스가 EPROM에 저장되는 시간을 포함한

다. 타이머에 의해 표시되는 노출 또는 방출을 위한 시간에 도달하면, 마이크로프로세서는 특정 저장기의 어드레스(위치)에 대응하는 신호를 디멀티플렉서에 전송한다. 디멀티플렉서는 마이크로프로세서에 의해 어드레스된 저장기에 입력치 즉 전류를 전송한다. 다른 실시예에서는, (예를 들면 원격 제어 또는 무선 방법에 의한) 또 다른 장치로부터의 신호 수신에 반응하거나 바이오센서와 같은 센서를 사용한 특정 상태의 검출에 반응하여 저장기 캡이 파열된다.

마이크로프로세서를 선정하기 위한 기준은, 작은 크기, 낮은 전력 필요량, 및 디멀티플렉서를 통한 전달 장치의 특정 저장기로의 전력의 검출을 위하여 메모리원, 신호 수신기 또는 바이오센서로부터의 출력력을 어드레스로 해석하여 능력이다. 메모리원, 신호 수신기 또는 바이오센서와 같은 마이크로프로세서로의 입력원의 선정은 마이크로칩 장치의 특정 적용 분야에 따라 달라지고, 장치 작동이 사전에 프로그래밍되었는지, 원격 수단에 의해 제어되는지, 또는 환경으로부터의 피드백(즉, 바이오피드백)에 의해 제어되는지에 따라 달라진다.

선택적으로, 활성화 수단은 출력 신호를 제공할 수도 있다. 장치로부터의 출력 신호는, 필요한 경우에 적절한 회로에 의한 조절 후에, 마이크로프로세서에 의해 얻어질 수 있다. 분석 및 처리 후에, 출력 신호는 기입 가능형 메모리 칩에 저장될 수 있고/있거나, 마이크로칩 장치 또는 기타 제어 전달 장치로부터 이격되어 있는 원격 위치에 (예를 들면 무선으로) 전송될 수 있다.

선택적인 실시예에서, 저장기 캡으로의 전기 회로는 필요에 따라 저장기 캡 파열 후에 즉시 차단됨으로써 저장기 개구부에서 기포가 형성되는 것을 방지하도록 구성될 수 있다. 전기 회로가 차단되지 않는 경우에, 저장기 캡의 파열 후에 전류 경로가 유지(즉 완전 개방 회로가 아닌 경우)되고 저장기 캡의 잔부를 통해 전류가 계속 통과하게 되면, 경우에 따라서는 기포가 발생할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 저장기 파열 후에 (예를 들면 저장기 개방부 둘레 주위의) 일부 회로를 유지시키는 것이 바람직할 수도 있다.

한 실시예에서, 저장기 장치/개방 시스템은 파열된 저장기 캡의 리드들 사이의 개방 전기 회로를 검출하여 저장기 개방을 검증하기 위한 전기 부품 또는 시스템을 포함한다.

제조, 크기, 전력원의 위치, 마이크로프로세서, EPROM, 타이머, (디)멀티플렉서 및 기타 부품은 특정 용도의 요건에 따라 달라진다. 한 실시예에서, 메모리, 타이머, 마이크로프로세서 및 (디)멀티플렉서 회로는 마이크로칩의 표면에 직접 집적된다. 전지는 마이크로칩의 타면에 부착되고, 바이어스 또는 얇은 와이어에 의하여 장치 회로에 연결된다. 그러나, 경우에 따라서는, 시간 설정, 처리 및 디멀티플렉싱을 위한 별도로 사전 제조된 부품 칩을 사용하는 것도 가능하다. 한 실시예에서, 이러한 부품들은 마이크로칩의 배면에 전지와 함께 부착된다. 또 다른 실시예에서, 예를 들면 다중 칩 모듈(MCM)과 하이브리드 회로 패키지에서의 방식과 유사하게, 부품 칩과 전지는 마이크로칩 장치의 전면에 또는 이웃하여 배치된다. 사전 제조되어 사용되는 칩의 크기와 형태는 마이크로칩 장치의 전체 치수, 저장기의 수 및 적용을 위해 필요한 제어의 복잡성에 따라 달라진다.

예시적인 실시예

이하의 비제한적 예시 및 설명을 참조하면, 본 발명에 따른 저장기 개방 시스템 및 방법을 사용하여 형성될 수 있는 장치들의 많은 실시예들을 이해할 수 있다.

도 8은 본 발명에 따른 전열적 제거 방출 시스템을 사용하는 장치의 한 실시예의 일부이다. 장치(50)는 4개의 저장기를 구비한 기재(52)를 포함하며, 2개의 저장기(54a, 54b)들만이 절단면에 나타나 있다. 저장기 캡(58a, 58b, 58c, 58d)은 저장기를 덮어 각 저장기 내에 저장/격리된 저장기 수용물(56)을 격리시킨다. 밀봉층(80)은 저장기 캡의 반대측에서 저장기를 에워싼다. (저장기 저면이 측벽과 함께 일체형으로 형성되는 경우, 예를 들면 저장기가 기재 내에 형성되지만 기재를 관통하지 않는 경우에는 별도의 밀봉층이 필요하지 않고, 저장기 상에 저장기 캡을 부착하기 전에 저장기를 충전한다는 점에 주목하여야 한다.) 각 저장기 캡은 한 쌍의 리드들과 함께 전기 연결부에 일체형으로 형성된다. 저장기 캡(58a)은 입력 리드(도시되어 있지 않음)와 출력 리드(62a)에 연결되고, 저장기 캡(58b)은 입력 리드(60b)와 출력 리드(62b)에 연결되고, 저장기 캡(58c)은 입력 리드(60c)와 출력 리드(62c)에 연결되고, 저장기 캡(58d)은 입력 리드(60d)와 출력 리드(62d)에 연결되어 있다. 리드들은 전력원(70)에 연결되어 각 저장기 캡을 통해 전류를 인가한다. 표면(72)은 절연체이다.

한 실시예에서, 설명되어 있는 저장기 개방 장치/방법은 피하에 약제를 전달하기 위한 이식 의료 장치에 일체화되어 피하 영역에 약제를 방출하고, 약제는 국부 조직이나 예를 들면 심장 혈관계, 림프계, 호흡계, 소화계, 중추 신경계(대뇌 척수 유체), 비뇨 생식기계, 또는 눈과 같은 체액 함유 구조체 내에 확산된다. 장치를 사용하여, 이러한 조직 또는 구조체 또는 구조체 내의 체액의 하나 이상을 치료하기 위하여 약제를 투여할 수 있거나, 이러한 조직 또는 구조체를 통하여 말단의 치료 위치 또는 세포 바인딩 장소에 약제를 전달할 수 있다.

또 다른 실시예에서, 설명되어 있는 저장기 개방 장치/방법은, 약제의 공급원(예를 들면 저장기)과 관심의 대상이 되는 특정 유체 함유 구조체 사이의 직접적인 소통을 제공하는 이식 의료 장치에 일체화되어 있고, 따라서 약제가 방출되면 약제가 피하 영역과 접촉하지 않고 유체 내로 유입된다. 이러한 점은 예를 들면 약제 투여에 유용할 수 있는데, 피하 영역에 약제가 방출되면 염증, 자극, 기타 조직 손상/기능 장애를 일으킬 수 있거나, (예를 들면 클리어런스 기구 때문에) 유체 함유 구조체 내에 너무 느리게 확산하여 유체 내의 유요 농도에 도달한다. 예를 들면, 장치는 척수강, 두개강, (예를 들면, 암 치료, 자궁 내막증 치료를 위한) 복강/복막 공간, (예를 들면 폐암 치료 시의 약제의 국소 투여를 위한) 흉강, (예를 들면 심근염, 부정맥을 치료하기 위한) 심막 공간, 신장 공간, 또는 간장 공간을 포함하는 하나 이상의 체강 또는 조직 루멘 내에 치료제를 직접 방출할 수 있다. 예를 들면, 기재는 혈관 내에 배치되는 관형, 방광 내에서 부동하는 부양성이 있는 둥근 형태, 눈에 적합한 만곡 형태와 같은 유체 함유 조직체와 양립할 수 있는 형태일 수 있다. 저장기 캡의 활성화에 필요한 제어 회로와 전력은 유체 함유 구조체 외측 또는 내측의 제어 모듈 내에 배치될 수 있다. 제어 모듈이 유체 함유 구조체의 외부에 배치되면, 전기 전도체가 사용되어 저장기에 연결된다.

도 10은 치료 대상의 조직 루멘 또는 구조체 내에 삽입될 수 있는 카테테르(82)를 포함하는 의료 장치(10)의 한 실시예를 예시하며, 카테테르의 내에는 예를 들면 카테테르의 말단부(83)에 하나 이상의 약제 함유 저장기(84)가 형성되어 있다. 카테테르의 본체는, 당해 분야에 공지되어 있는 소프트 리소그래피 또는 기타 기술이 사용되어 저장기가 형성되어 있는 기재

로서의 역할을 한다. 예를 들면, 수십 또는 수백 개의 미세 저장기가 말단부에서 카테테르 본체 주위에 배열될 수 있다. 저장기는, 전력원에 전기적으로 연결되어 있고 본 명세서에 개시되어 있는 바와 같이 전열적 제거에 의해 파손될 수 있는 전도성 저장기 캡에 의해 밀봉된다. 바람직하기로는, 전력원과 제어 하드웨어(86)는 카테테르(85)의 근단부 배치될 수 있고, 따라서 전달 장소에 삽입되거나 배치될 필요가 없다. 전기적 트레이스는 카테테르 본체 내에 형성되거나 카테테르 본체의 내면 또는 외면에 지지될 수 있다. 미국 특허 출원 제2002/0111601호를 참조하면, 카테테르 형태의 이식 의료 장치의 실시예가 개시되어 있으나, 본 발명에서의 전열적 제거 시스템과는 다른 저장기 개방 기술이 사용된다. 도 11a 내지 도 11c는, 기재/카테테르 본체(94) 내에 저장기(94)를 구비한 카테테르 선단부(90)를 예시하며, 저장기는 치료제(95)를 함유하고 전도성 저장기 캡(96)에 의해 폐쇄되고, 각각의 저장기 캡은 입력 및 출력 전기 리드(98, 99)들에 각각 연결되어 있다.

선택적으로, 카테테르는 말단부와 근단부 사이에 형성된 내부 유체 통로를 구비할 수 있다. 유체 통로는 주입 펌프와 저장기(예를 들면 재충전 가능하고 치료액을 함유하는 저장기)와 연통할 수 있고, 따라서 장치는 치료액을 통로를 통해 투여 장소에 전달할 수 있다. 한 실시예에서, 펌프는 복부에 피하 포켓 내에 배치되고, 카테테르는 척주의 척수강 내에 삽입되어 피부 아래를 통과하고 펌프에 연결된다. 그러한 실시예는, 예를 들면 만성 통증의 치료 또는 경련 치료에 사용될 수 있다. 약제 함유 저장기의 미세 배열은 (i) 카테테르의 본체 상 또는 내, (ii) 카테테르 근단부에 배치되고, 미세 배열 개구부를 가로질러 펌핑된 주입액으로 약제를 방출하여 카테테르의 유체 통로를 통하여 펌핑되는 유체/약제 혼합물을 형성하는 기재 장치, 또는 (iii) 이들의 조합체 내에 제공될 수 있다.

한 실시예에서 카테테르의 말단부는, 환자 상태를 감지하여 약물 방출이 바람직함 또는 필요함을 나타내는 하나 이상의 생물학적 센서를 포함한다. 센서는 카테테르 본체의 단부의 표면으로부터 또는 표면상에 형성될 수 있거나 하나 이상의 저장기 내에 배치될 수 있다. 한 형태에 있어서 장치는 생체 내의 제1 장소에 이식을 위한 말단부에 센서를 구비하는 하나의 카테테르 및 생체 내의 제2 장소에 이식을 위한 말단부에 약제 함유 저장기를 구비하는 제2 카테테르를 포함할 수 있다. 카테테르의 근단부들은 생체 내의 제3 장소의 제어 하드웨어에 연결된다. 예를 들면, EKG 신호는 제어 모듈에 전달될 수 있고, 제어 모듈에서 분석되어 관상 동맥의 국소 빈혈 징후가 인지될 수 있다. 그러한 정보는, 정맥 순환과 직접 연통하는 약제 전달 시스템으로부터 정맥 순환 내로 혈전 용해제를 방출할 것인지를 판단하는 데에 사용될 수 있다. 현행 기술에 의하면 혈전 용해제는 피하 영역 내로 방출될 수 없기 때문에 정맥 내 주입에 의해 전달된다. 또 다른 예에서, 센서는 환자의 다리 또는 팔 내의 맥박을 감지한다. 그러한 센서는, 맥박이 약해졌을 때 순환을 촉진하기 위하여, 전형적으로 동맥을 통하여 소정 영역에 혈관 확장제를 방출할 것인지를 판단하는 데에 사용될 수 있다. 현재로서는 말초 혈관 질환의 환자들에게 이용 가능한 실용적인 전달 시스템이 없기 때문에 환자들은 혈관 확장제로 치료를 받지 못하고 있으므로, 전술한 바와 같은 구성은 말초 혈관 질환을 앓고 있는 환자 치료에 중요하다.

또 다른 실시예에서, 약제 함유 저장기는 유체 함유 조직 구조체의 외부에 배치된다. 이러한 구성은 (i) (저장기가 개방되었을 때) 저장기와 조직 구조체 사이에 유체 연통을 제공하는 하나 이상의 채널 및 (ii) 활성화 이전에 체액이 약제와 접촉하는 것을 방지하는 저장기 캡을 포함한다. 채널은 약제와 호환될 수 있는 다른 유체로 채워질 수 있고, 따라서 저장기 캡이 활성화되면 이러한 유체는 약제가 유체 함유 구조체 내로 방출되는 것을 용이하게 한다.

도 9a 내지 도 9c는 구형 이식 장치의 한 실시예를 예시한다. 장치(100)는 상부 케이스 부재(102)와 하부 케이스 부재(104)를 포함한다. 이러한 반구부들은 밀봉부(106)에서 함께 결합되어 구형 케이스를 형성한다. 케이스 부재(102, 104)들은 저장기(118)가 형성되어 있는 기재로서의 역할을 한다. 케이스 부재는 티타늄 또는 (밀봉성이 필요하지 않은 경우에) 폴리머로 제조된다. 전극 쌍(108)은 케이스를 관통하고, 케이스의 외면에 배치되어 있는 입력 리드(112), 출력 리드(114) 및 저장기 캡(110)을 케이스의 내측에 배치되어 있는 제어 전자 장치와 전력 시스템의 집합체(12)에 작동 가능하도록 연결한다. 저장기(118A)와 저장기 밀봉부(116)에 의해 도시되어 있는 바와 같이 저장기 캡은 기내 내에만 존재할 수 있거나, 저장기(118B)와 저장기 밀봉부/연장부(116B)에 의해 도시되어 있는 바와 같이 저장기는 기재를 넘어 케이스 내로 연장되는 보충부를 포함할 수 있다. 도시되어 있지는 않으나 또 다른 실시예에서, 저장기는 기재 전체에 걸쳐서 연장되지 않는다(예를 들면, 저장기 충전과 밀봉이 케이스의 외측의 동일한 측에서 실시되는 실시예의 경우). 가능한 변형 실시예를 간단히 예시하자면, 리드(112A, 114)들과 저장기 캡(110A)은 동일 재료로 이루어지는 반면에, 리드(112B, 114B)는 저장기 캡(110B)과는 다른 재료로 이루어진다.

제조 방법

기재, 저장기 및 저장기 수용물과 같은 장치의 특정 구성요소들을 미세 제조하고 조립하는 기본적인 방법은 당해 분야에 공지되어 있으며, 특히 미국 특허 제5,797,898호, 미국 특허 제6,123,861호, 미국 특허출원 공보 제2002/0170747호 및 미국 특허출원 제2002/0151776호에 개시되어 있는 방법들은 그 전체가 참조되어 본 명세서에 포함되어 있다. 이러한 기본적인 장치 구성요소들은, 본 명세서에 개시되어 있는 전기 리드, 전기 저항성 저장기 캡 및 전기적으로 유발된 열 활성화 수단을 포함하도록 변형될 수 있다.

한 실시예에서, 소프트 리소그래피(soft lithography), 미세 접촉 인쇄술 등이 사용된다. 예를 들면, 이러한 기술들은 비평면 기재 상에 리드와 저장기 캡을 형성하는 데 유용할 수 있다. (미국 특허 제6,180,239호, 제5,951,881호, 제6,355,198호 및 제6,518,168호 참조)

저장기 캡 및 전기 리드의 제조

한 실시예에서, 저장기 캡과 리드는 동일 재료로 동시에 제조, 즉 일체형으로 형성된다. 예를 들면, 저장기 캡과 리드는 당해 분야에 공지되어 있는 포토리소그래피와 박막 증착 기술을 사용하여 형성될 수 있다. 다른 방법으로서, 리드와 저장기 캡은 미리 제조된 후에 저장기 개구부에 걸쳐서 표면 실장(surface mounting)될 수 있다.

다른 실시예에서, 저장기 캡은 리드의 형성 및 부착과는 별도의 단계에 의해 제조된다. 예를 들면, 저장기 캡은 포토리소그래피와 박막 증착 기술에 의해 기재 상에 형성될 수 있고, 그 후 저장기 충전 전 또는 후에 리드는 저장기와 전기 접촉 상태로 기재 상에 추가될 수 있다. 또한, 리드는 저장기 캡 형성 전 또는 후에 형성될 수 있고, 두 경우 모두 장치 충전 전에 형성된다. 후자의 방법이 예를 들면 약제 보호를 향상시키는 데 유용할 수 있다.

한 실시예에서, 저장기 캡은 다음과 같이 형성된다. 절연 재료 또는 유전성 재료의 박막에 의해 폐쇄된 저장기를 구비하는 기재의 표면에 포토레지스트를 저장기 캡의 형태로 패터닝한다. 저장기의 폐쇄된 개구부 바로 위의 영역이 포토레지스트로 덮이지 않은 상태가 되고 저장기 캡의 형태가 되도록 포토레지스트를 현상한다. 당해 분야에 공지되어 있는 증착, 스퍼터링, 화학 증착, 용매 캐스팅, 슬립 캐스팅, 접착 인쇄, 스핀 코팅, 또는 박막 부착 기술과 같은 방법으로 박막의 재료를 기재 위에 부착시킨다. 필름 부착 후에, 포토레지스트를 기재로부터 벗겨낸다. 이로 인하여, 포토레지스트에 의해 덮이지 않은 영역의 부착 필름을 제외한 나머지 부착 필름이 제거되고(리프트-오프 기술), 기재의 표면상의 재료가 저장기 캡의 형태가 된다. 다른 방법으로서, 장치의 전 표면 상에 재료를 부착시키고, 자외선(UV) 또는 적외선(IR) 포토리소그래피를 사용하여 박막 상부에 포토레지스트를 패터닝함으로써, 저장기 상의 포토레지스트를 저장기 캡의 형태로 하고, 플라즈마, 이온 빔 또는 화학적 에칭 기술을 이용하여 마스크되지 않은 재료를 에칭한다. 그 후 포토레지스트를 벗겨내어 저장기를 덮은 얇은 필름의 캡을 남겨둔다. 저장기 캡의 전형적인 필름 두께는 0.05 μ m와 수 μ m 사이의 범위이다.

저장기 캡과 리드의 재료들이 동일한 경우에, 리드-저장기 캡 층은 연속적이고 어떠한 연결부 또는 계면도 존재하지 않는다. 저장기 캡과 리드의 조성이 다를 경우에, 계면/연결부는 금속간 접합부이다. 전력원으로서의 연결은 종래의 IC 수단, 플립-칩, 배선, 납땜 등에 의해 이루어진다.

기재와 저장기 캡과 리드 사이에 부착성을 확보하기 위하여, 부착층이 필요할 수도 있다. 부착층에 대한 몇몇 예로는 티타늄, 크롬 및 알루미늄이 있다. 부착층을 채용하는 기술은 당해 분야에 공지되어 있다.

유전성 코팅층

몇몇 실시예에 있어서, 절연 재료 또는 유전성 재료는 화학 증착(CVD), 전자 또는 이온 빔 기화, 스퍼터링 또는 스핀 코팅과 같은 방법에 의하여 저장기 캡, 리드 또는 장치의 전 표면에 부착되어, 장치를 보호하고 생체 안정성/생체 친화성을 향상시킨다. 그러한 재료의 예에는, 산화물, 질화물, 탄화물, 다이아몬드 또는 다이아몬드 유사 재료 또는 불소수지 필름이 포함된다. (나노결정질 다이아몬드와 같은 몇몇 적합한 재료들이 미국 특허출원 공보 제2003/0080085호에 개시되어 있다.) 한 실시예에서, 외층은 단일층 또는 실리콘 산화물(SiO_x), 실리콘 질화물(SiN_x) 또는 실리콘 탄화물(SiC_x)의 조합체를 구비하는 다층 층상 구조체를 포함한다. 한 실시예에서, 유전체 상부에 포토레지스트가 패터닝되어, 각 저장기를 덮는 저장기 캡을 제외한 나머지 부분을 에칭으로부터 보호한다. 유전성 재료는 물리적 또는 화학적 에칭 방법에 의해 에칭될 수 있다. 이러한 필름의 목적은, 저장기 캡과 리드가 주위 환경에 노출되지 않아야 하는 모든 영역에서, 저장기 캡과 리드를 부식, 분해 또는 용해로부터 보호하여, 생체 내 환경으로부터의 전기 활성 성분을 차단하고 장치 재료의 생체 안정성을 향상시키는 것이다.

몇몇 실시예에서, 실리콘 질화물(SiN_x) 또는 실리콘 산화물(SiO_x)과 같은 절연성 재료가 CVD, 전자 또는 이온 빔 기화, 스퍼터링 또는 스핀 코팅과 같은 방법에 의해 기재와 리드 사이에 부착된다. 이러한 필름의 목적은, 기재가 전기 전도체인 경우에, 전기 활성 리드와 기재 사이의 전기 접촉을 방지하는 것이다. 그러한 전기 전도 절연층은, 예를 들면 저장기 캡의 행렬 어드레싱을 이용하는 장치에서와 같이 금속 트레이스의 층들이 상하로 적층되어야 하는 경우에, 금속 트레이스의 층들 사이에 배치될 수도 있다.

패키징(packaging)

본 발명에 따른 전열적 제거 개방 기술을 포함하는 장치는 특정 용도(예를 들면 환자 체내 이식)에 필요한 경우에 패키징 또는 밀봉될 수 있다. 한 실시예에서, 패키징 구조체의 하나 이상의 표면에 기재를 용접함으로써 장치를 밀봉할 수 있다. "패키징 구조체"라는 용어는, 기재 또는 저장기 캡의 방출 측면을 노출시키도록, 기재, 제어 전자 장치 및 전력 요소(예를 들면, 전지 또는 전력의 무선으로 수신하는 장치)를 에워싸기 위한 봉입 장치, 케이싱 장치 또는 기타 봉쇄 장치를 나타낸다.

전열적 제거 저장기 개방 시스템/장치의 이용

본 발명에 따른 제어 방출/노출 장치 및 시스템은 넓은 범위의 용도로 사용될 수 있다. 바람직한 용도에는, 약제의 제어 전달, 생체감지, 또는 이들의 조합이 포함된다. 이러한 용도의 몇몇 실시예들이 전술한 실시예들 및 이하에서 상세히 후술한 다른 실시예들에 개시되어 있다.

한 실시예에서, 본 발명에 따른 전열적 제거 저장기 개방 장치를 포함하는 마이크로칩은, 인간 또는 기타 척추 동물과 같은 환자에게 이식하여 국소적, 지역적 또는 체계적으로 약제 전달을 제어하기 위하여 제공된다. 한 실시예에서, 마이크로칩은, 표준 외과 수술 또는 최소 침습 이식 기술에 의하여 체내에 이식될 수 있다. 그러한 마이크로칩 장치는, 특히 약제의 투여량, 투여 속도 및/또는 투여 시간을 정확하게 제어할 필요가 있는 약제 치료의 경우에 특히 유용하다. 대표적인 약제 전달 분야는, 호르몬(예를 들면 PTH), 스테로이드, 사이토킨, 화학 치료제, 백신, 유전자 전달 벡터, 항-VEGF 앵타머, 및 특정 진통제들을 포함하는 효능성 분자들의 전달을 포함한다.

또 다른 실시예에서, 본 발명에 따른 전열적 제거 저장기 개방 장치는, 미국 특허출원 공보 제2002/0111601호에 개시되어 있는 카테테르와 전극과 같은 다양한 형태 및 구조의 이식용 의료 장치 내에 일체화된다. 또 다른 실시예에서, 약제를 캐리어 유체 내로 방출하여 투여하고자 하는 장소로 흐르게 하는 본 발명의 장치 및 시스템은, 미국 특허 제6,491,666호에 예시되어 있는 또 다른 의료 장치에 일체화될 수 있다.

본 발명의 장치는 여러 체내, 체외 및 상업적인 진단 분야에 사용될 수 있다. 장치는 정확히 계량된 양의 분자를 전달할 수 있고, 따라서 세포 배양에 인자 전달과 같은 생물학적 분야뿐만 아니라 분석 화학, 신약 개발 및 의료 진단과 같은 체외 분야에 유용하다. 또 다른 비-의료 분야에 있어서, 장치는 방향제, 연료, 또는 기타 유용한 화학물질의 방출을 제어하는 데에 사용된다. 분자의 제어 방출 및 2차 장치의 제어 노출 또는 방출을 위한 장치를 사용하는 다른 방법들이 미국 특허 제5,797,898호, 제6,123,861호, 제6,527,762호, 제6,491,666호, 제6,551,838호와 미국 특허출원 공보 제2002/0072784호, 제2002/0107470호, 제2002/0151776호, 제2002/0099359호 및 제2003/0010808호에 개시되어 있다.

인용된 공보들은 참조되어 본 명세서에 포함되어 있다. 본 발명에 따른 방법 및 장치의 개량 실시예와 변형 실시예는, 전술한 상세한 설명으로부터 당업자에게 자명하다. 그러한 개량 실시예와 변형 실시예는 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

도전성 재료로 형성되고, 저장기 수용물이 장치로부터 유출되는 것을 방지하고 저장기 수용물이 장치 외부의 분자에 노출되는 것을 방지하는 저장기 캡,

상기 저장기 캡에 연결된 전기 입력 리드, 및

상기 저장기 캡에 연결된 전기 출력 리드를 구비하며,

입력 리드와 출력 리드를 통해 저장기 캡에 전류가 인가되면, 저장기 캡이 과열되어 저장기 수용물이 방출 또는 노출되는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 2.

제1항에 있어서,

전류를 인가하기 위한 전력원을 또한 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서,

저장기 캡에 전류가 인가되면, 리드들의 온도에 비하여 저장기 캡의 온도가 우선적으로 증가하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서,

저장기 캡은, 리드들을 형성하는 재료의 융점과는 다른 융점을 갖는 재료로 형성되는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서,

저장기 캡과 리드들은 동일한 재료로 형성되고, 저장기 캡은 전류 흐름 방향에서 보다 작은 단면적을 갖는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 6.

제5항에 있어서,

리드들과 저장기 캡은 두께가 동일하고, 저장기 폭에 대한 리드들의 폭의 비가 2:1 이상인 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 7.

제5항에 있어서,

저장기 캡의 뚜개는 리드들의 두께보다 작은 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 8.

제7항에 있어서,

저장기 캡의 두께에 대한 리드들의 두께의 비는 2:1 이상인 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 9.

제1항 또는 제2항에 있어서,

저장기 캡은, 리드들을 형성하는 재료와는 다른 재료로 형성되는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 10.

제9항에 있어서,

저장기 캡은, 리드들을 형성하는 재료와는 저항이 다른 재료로 형성되는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 11.

제9항에 있어서,

저장기 캡은, 리드들을 형성하는 재료와는 열 확산도 또는 열 전도도가 다른 재료로 형성되는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 12.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

저장기 캡은 금속 필름을 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 13.

제12항에 있어서,

금속 필름은, 금, 백금, 티타늄, 동, 알루미늄, 은, 금/실리콘 합금, 금/게르마늄 합금/ 백금/이리듐, 니켈/티타늄 및 규화백금으로 이루어진 그룹들로부터 선택된 금속으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 14.

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

저장기 캡은 금속의 다수의 층들 또는 금속과 반도체의 다수의 층들을 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 15.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

저장기 캡, 리드들, 또는 이들 모두의 적어도 일부 위에 유전성 재료의 하나 이상의 층을 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 16.

제15항에 있어서,

유전성 재료는 산화물, 질화물, 탄화물, 다이아몬드, 불소수지 필름, 또는 이들의 조합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 17.

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

저장기 수용물은 기재 내에 제공된 2개 이상의 저장기에 배치되는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 18.

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

저장기 수용물은 적어도 하나의 치료제 또는 예방제를 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 19.

제2항에 있어서,

기재와,

상기 기재 내의 다수의 저장기를 또한 포함하며,

상기 다수의 저장기 내에 분자, 2차 장치, 또는 이들 모두를 포함하는 저장기 수용물이 배치되어 있는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 20.

제19항에 있어서,

기재 내에 2차원 배열로 배치된 4개 이상의 저장기를 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 21.

제20항에 있어서,

저장기 캡으로의 입력 리드는 행의 배열로 전기적으로 병렬 연결되어 있고, 저장기 캡으로부터의 출력 리드는 열의 배열로 전기적으로 병렬 연결되어 있는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 22.

제19항에 있어서,

저장기 개방을 검증하기 위하여, 파열된 저장기 캡의 리드들 사이의 개방 전기 회로를 검출하기 위한 전기 구성요소 또는 시스템을 또한 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 23.

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

저장기 수용물은 약제 분자를 포함하는 방출 시스템을 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 24.

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

각 저장기를 통한 전류 인가를 제어하기 위한 활성화 수단을 또한 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 25.

제24항에 있어서,

상기 활성화 수단은 마이크로프로세서 또는 상태 기계(state machine)를 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 26.

제24항에 있어서,

상기 활성화 수단은, 의도하지 않은 저장기 개방을 방지하는 데 유효한 능동 전자 구성요소를 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 27.

제26항에 있어서,

상기 능동 전자 구성요소는 다이오드 또는 트랜지스터를 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 28.

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

기재는 디스크, 원통형 또는 구형으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 한 형태인 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 29.

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

저장기 캡을 기재로부터 열적으로 절연하기 위하여, 저장기 캡과 기재 사이에 유전성 재료가 삽입되어 있는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 30.

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

이식용 약제 전달 장치의 하위 구성요소인 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 31.

제30항에 있어서,

생리학적 상태를 표시하는 적어도 하나의 센서, 몸에 전기 자극을 제공하기 위한 적어도 하나의 전극, 카테테르, 펌프 또는 이들의 조합체를 또한 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 32.

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

마이크로칩 장치의 일부인 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 33.

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

이식용 카테테르의 일부인 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출 장치.

청구항 34.

분자의 제어 방출을 제공하는 장치를 소정 위치에 배치하는 단계로서, 상기 장치는 전달될 분자 및 도전성 재료로 형성된 저장기 캡을 구비하고 상기 저장기 캡은 상기 전달될 분자가 상기 장치로부터 유출되는 것을 방지하도록 구성되어 있는 장치를 배치하는 단계와,

저장기 캡을 파열시켜 분자를 장치로부터 소정 위치로 유출시키기 위하여, 저장기 캡에 전기적으로 연결된 전기 입력 리드와 전기 출력 리드를 통하여 저장기 캡에 전류를 인가하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 분자의 제어 전달 방법.

청구항 35.

제34항에 있어서,

분자는 약제 분자를 포함하는 방출 시스템을 포함하는 것을 특징으로 하는 분자의 제어 전달 방법.

청구항 36.

제34항에 있어서,

저장기 캡에 전류가 인가되면, 리드들의 온도에 비하여 저장기 캡의 온도가 우선적으로 증가하는 것을 특징으로 하는 분자의 제어 전달 방법.

청구항 37.

저장기 수용물이 전달될 분자를 포함하며, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 장치를 소정 위치에 배치하는 단계와,
저장기 캡을 파열시켜 분자가 장치로부터 소정 위치로 유출되는 것을 가능하게 하기 위하여, 전기 입력 리드와 전기 출력 리드를 통하여 저장기 캡에 전류를 인가하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 분자의 제어 전달 방법.

청구항 38.

저장기 수용물의 제어 노출을 제공하는 장치를 소정 위치에 배치하는 단계로서, 상기 장치는 저장기 수용물 및 도전성 재료로 형성된 저장기 캡을 구비하고 상기 저장기 캡은 상기 저장기 수용물이 소정 위치에서의 장치의 외부의 분자에 노출되는 것을 방지하도록 구성되어 있는 장치를 배치하는 단계와,

저장기 캡을 파열시켜 저장기 수용물을 소정 위치에서의 분자에 노출시키기 위하여, 저장기 캡에 전기적으로 연결된 전기 입력 리드와 전기 출력 리드를 통하여 저장기 캡에 전류를 인가하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 노출 방법.

청구항 39.

제38항에 있어서,

저장기 수용물은 센서 또는 센서 구성요소를 포함하는 것을 특징으로 하는 저장기 수용물의 제어 노출 방법.

청구항 40.

저장기 수용물이 2차 장치를 포함하며, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 장치를 소정 위치에 배치하는 단계와,

저장기 캡을 파열시켜 2차 장치를 소정 위치에서의 분자에 노출시키기 위하여, 전기 입력 리드와 전기 출력 리드를 통하여 저장기 캡에 전류를 인가하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 분자의 제어 전달 방법.

청구항 41.

기재 내에 다수의 저장기를 형성시키는 단계,

각 저장기를 도전성 저장기 캡으로 폐쇄하는 단계,

각 저장기 캡에 작동 가능한 연결 상태가 되도록 전기 입력 리드와 전기 출력 리드를 형성시키는 단계, 및

저장기 캡을 파열시키는 데 유효한 양만큼의 전류를 입력 리드와 출력 리드에 통해 각 저장기에 선택적으로 공급할 수 있는 전력원 및 배전 수단을 제공하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 분자 또는 2차 장치의 제어 노출 또는 방출 장치의 제조 방법.

청구항 42.

제41항에 있어서,

리드들과 저장기 캡은 동일 단계에서 동일 재료로 형성되는 것을 특징으로 하는 분자 또는 2차 장치의 제어 노출 또는 방출 장치의 제조 방법.

청구항 43.

제41항 또는 제42항에 있어서,

저장기 캡, 리드들 또는 이들 모두를 유전성 재료로 코팅하는 단계를 또한 포함하는 것을 특징으로 하는 분자 또는 2차 장치의 제어 노출 또는 방출 장치의 제조 방법.

청구항 44.

제41항 또는 제42항에 있어서,

기재 상에 유전성 재료의 층을 형성시키는 단계를 또한 포함하며,

유전성 재료는 저장기 캡과 기재 사이에 삽입되어 저장기 캡을 기재로부터 열적으로 절연시키는 것을 특징으로 하는 분자 또는 2차 장치의 제어 노출 또는 방출 장치의 제조 방법.

청구항 45.

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

저장기를 저장기 수용물로 채우는 것을 특징으로 하는 분자 또는 2차 장치의 제어 노출 또는 방출 장치의 제조 방법.

청구항 46.

제45항에 있어서,

저장기 수용물은 약제 분자를 포함하는 방출 시스템을 포함하는 것을 특징으로 하는 분자 또는 2차 장치의 제어 노출 또는 방출 장치의 제조 방법.

요약

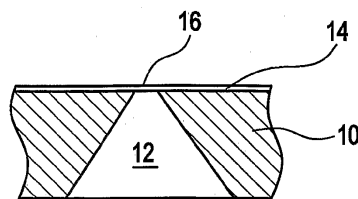
본 발명은 저장기 수용물의 제어 방출 또는 노출을 위한 장치 및 방법을 제공한다. 본 발명에 따른 장치는, 도전성 재료로 이루어지고, 저장기 수용물이 장치로부터 유출되는 것을 방지하고 저장기 수용물이 장치 외부의 분자에 노출되는 것을 방지하는 저장기 캡, 상기 저장기 캡에 연결된 전기 입력 리드, 및 상기 저장기 캡에 연결된 전기 출력 리드를 구비하며, 입력 리드와 출력 리드를 통해 저장기 캡에 전류가 인가되면, 저장기 캡이 과열되어 저장기 수용물이 방출 또는 노출된다. 저장기 수용물은 방출될 약제 분자를 포함하는 방출 시스템을 포함할 수 있거나, 센서와 같은 2차 장치를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 제어 방출 시스템은 이식용 약제 전달 장치에 일체화된다.

대표도

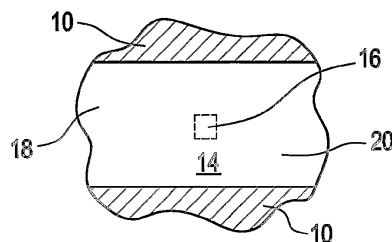
도 8

도면

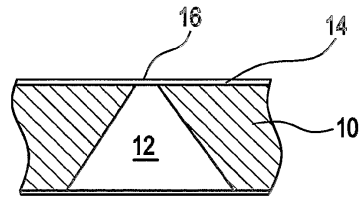
도면1A



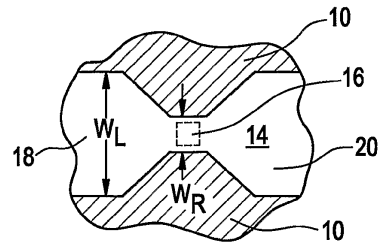
도면1B



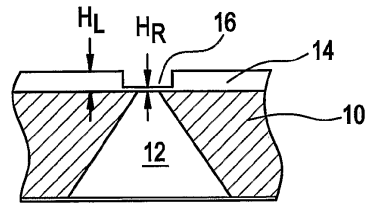
도면2A



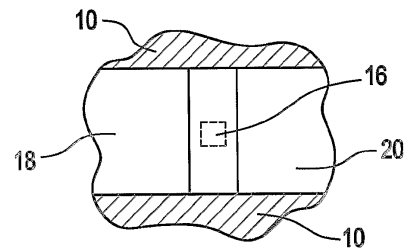
도면2B



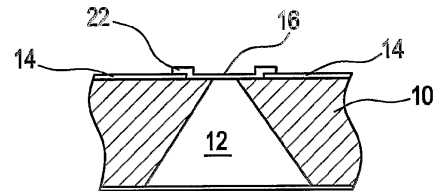
도면3A



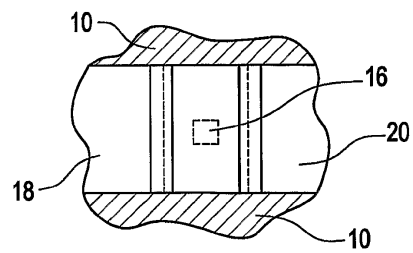
도면3B



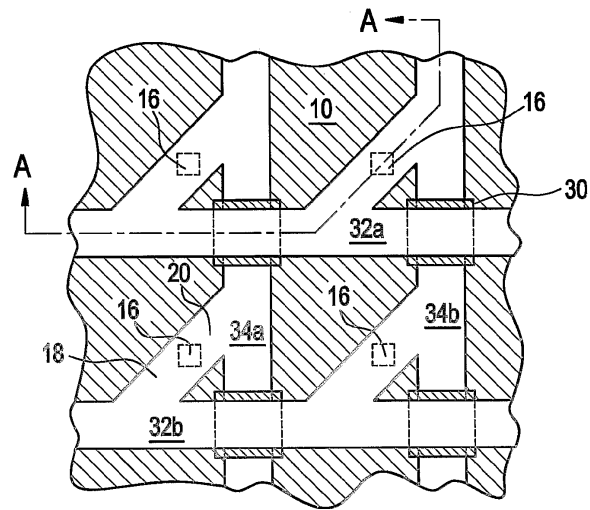
도면4A



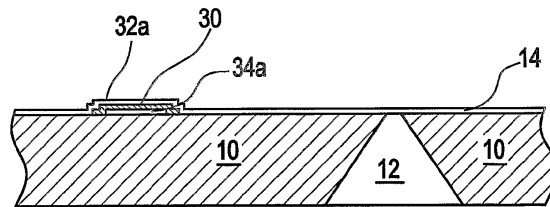
도면4B



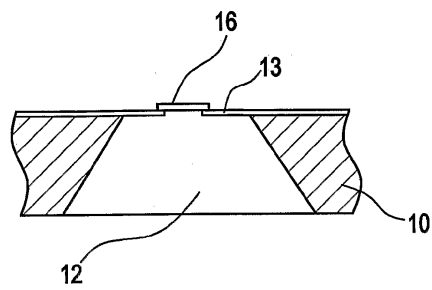
도면5A



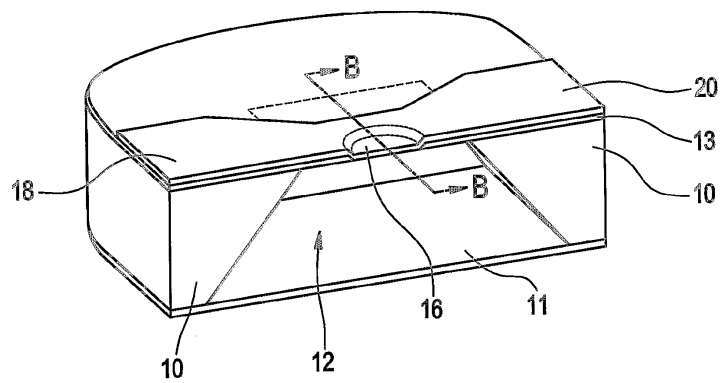
도면5B



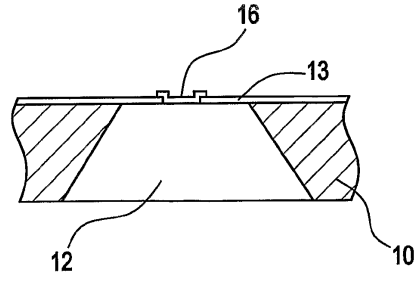
도면6



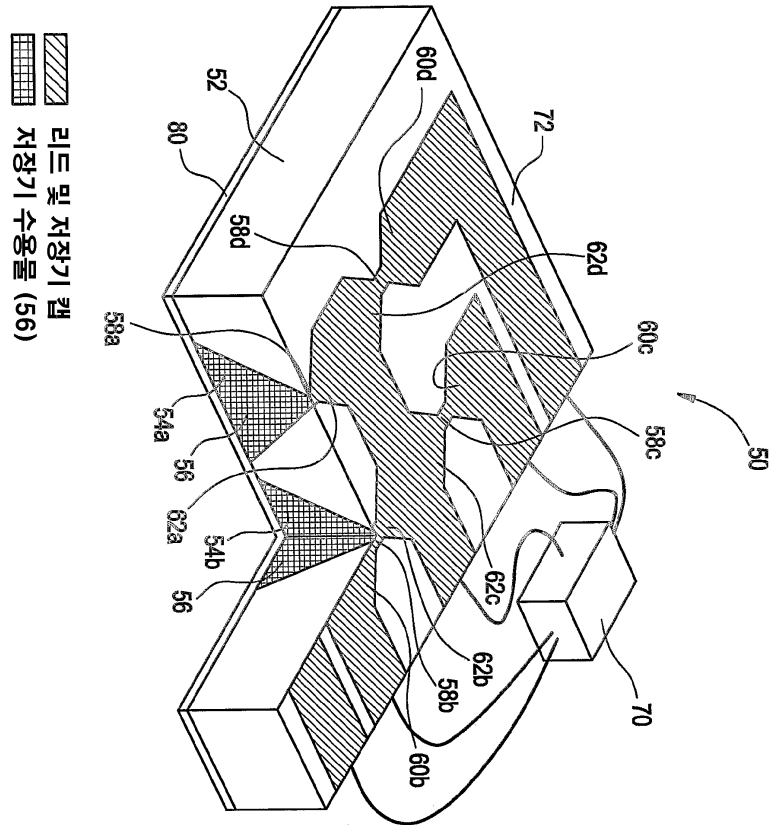
도면7A



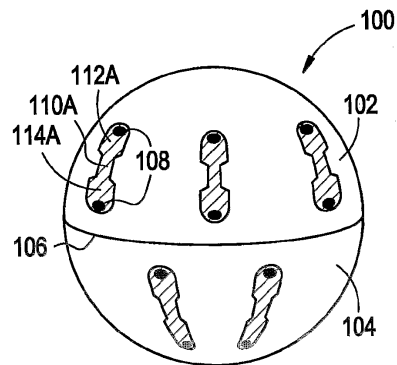
도면7B



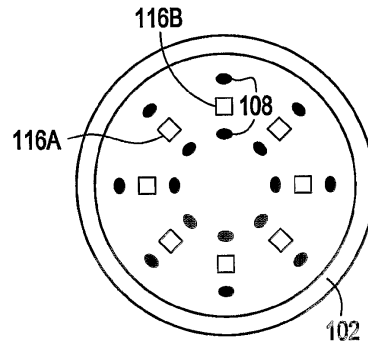
도면8



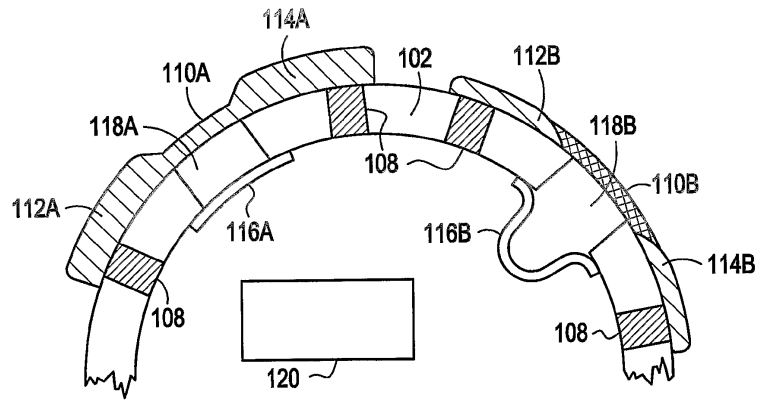
도면9A



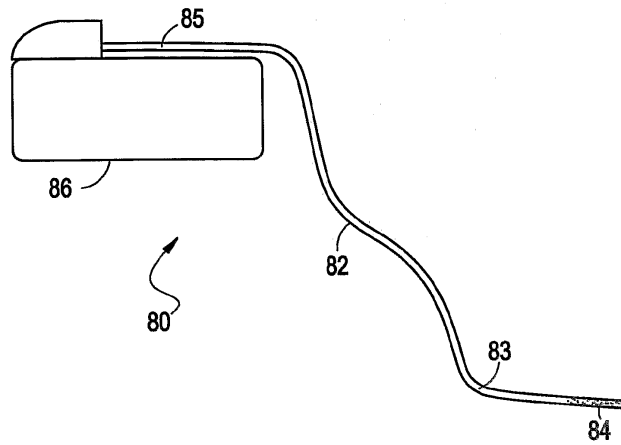
도면9B



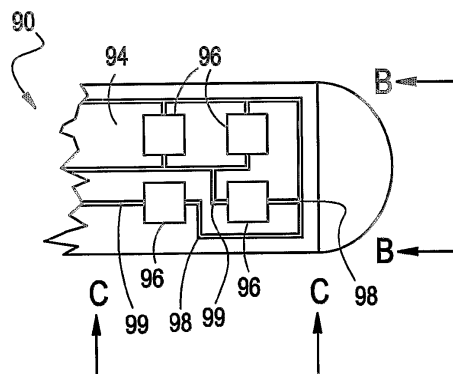
도면9C



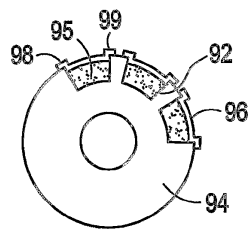
도면10



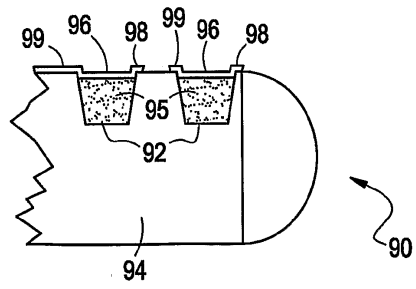
도면11A



도면11B



도면11C



专利名称(译)	控制释放装置和使用热消除的方法		
公开(公告)号	KR1020050035277A	公开(公告)日	2005-04-15
申请号	KR1020057002664	申请日	2003-08-15
[标]申请(专利权)人(译)	微芯片生物技术公司		
申请(专利权)人(译)	微芯片的生物技术的激光炮的鼻子		
当前申请(专利权)人(译)	微芯片的生物技术的激光炮的鼻子		
[标]发明人	UHLAND SCOTT A POLITO BENJAMIN F 폴리토벤자민에프 MALONEY JOHN M 말로니존엠 SHEPPARD NORMAN F JR 셰파드노르만에프주니어 HERMAN STEPHEN J 헤르만스티븐제이 YOMTOV BARRY M 옴토브바리엠		
发明人	올랜드스코트에이. 폴리토벤자민에프. 말로니존엠. 셰파드노르만에프.주니어. 헤르만스티븐제이. 옴토브바리엠.		
IPC分类号	A61M37/00 A61N1/32 A61M5/14 A61M5/142 A61B5/00 A61B5/0215 A61B5/042 A61K9/00 A61M5/168 A61M25/00		
CPC分类号	A61N1/32 A61M2205/0244 A61K9/0009 A61M25/0069 A61M2205/3653 A61K9/0024 A61M37/00 A61B5/1473 A61B5/0215 A61B5/1459 A61M5/14276 A61K9/0097 A61M25/0082 A61B5/4839 A61M2205/123 A61B5/042 A61M2005/1726 Y10T436/25		
代理人(译)	PARK , JANG WON		
优先权	60/404196 2002-08-16 US 60/463865 2003-04-18 US		
其他公开文献	KR100725973B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了一种用于控制释放或暴露储层内容物的装置和方法。根据本发明的装置包括储存器盖，该储存器盖由导电材料制成并且构造成防止储存器内容物从设备中逸出并防止储存器内容物暴露于设备外部的分子，电输入引线和连接到储液器盖的电输出引线。当通过输入引线和输出引线向储液器盖施加电流时，储液器盖破裂以暴露或暴露储液器内容物。储库内容物可包括释放系统，其包含待释放的药物分子或可包括辅助装置，例如传感器。在一个实施方案中，控释系统整合到可植入药物递送装置中。 8

