



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년04월28일
 (11) 등록번호 10-1616465
 (24) 등록일자 2016년04월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 31/00 (2006.01) *A61M 37/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7014304
 (22) 출원일자(국제) 2010년11월02일
 심사청구일자 2015년11월02일
 (85) 번역문제출일자 2012년06월01일
 (65) 공개번호 10-2012-0090093
 (43) 공개일자 2012년08월16일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/055133
 (87) 국제공개번호 WO 2011/053984
 국제공개일자 2011년05월05일
 (30) 우선권주장
 61/280,321 2009년11월02일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 JP2006187620 A
 US07189198 B2
 US07313429 B2
 US20060142632 A1

(73) 특허권자
펠스 테라퓨틱스, 인코포레이티드
 미국, 63101 미주리, 세인트 루이스, 스위트 730,
 워싱턴 스트리트 911
 (72) 발명자
크레이튼, 프랜시스, 엠.
 미국, 63117 미주리, 리치몬드 하이츠, 엔틀러 드
 라이브 8510
리터, 로저스, 씨.
 미국, 22911-8545 버지니아, 샬롯스빌, 체스넛 릿
 지 로드 117
 (74) 대리인
특허법인이지

전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 강성현

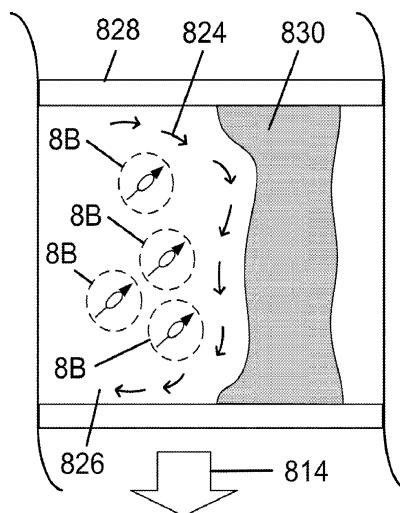
(54) 발명의 명칭 **기자성 스테이터 시스템 및 마그네틱 로터의 무선제어 방법**

(57) 요약

본 발명은 원격 배치된 자기장 생성 스테이터를 이용하여 순환시스템에서 자유 마그네틱 로터의 물리적 조작을 위한 시스템에 관한 것이다. 일 측면에 따르면, 본 발명은 영구자석 기반 또는 전자석 자기장 생성 스테이터 소스를 이용하여 유체 매체(fluid medium) 내의 자기입자들의 제어에 관한 것이다. 이러한 시스템은 인간 순환시스

(뒷면에 계속)

대표도 - 도8d



템과 같은 유체 매체 내에서 치료제의 확산을 증가시키는데 유용할 수 있으며, 이는 순환시스템 내의 혈관 폐색 (vascular occlusions)과 같은 유체 폐색의 근원적 제거를 가져오며, 결과적으로 혈류 흐름의 증가를 가져온다. 이러한 시스템의 대상이 되는 혈관 폐색의 예들로는, 그러나 이에 한정되는 것은 아니며, 아테롬성 플라그 (atherosclerotic plaques), 섬유피막(fibrous caps), 지방성 빌드업(fatty buildup), 관상 폐색(coronary occlusions), 동맥 협착증(arterial stenosis), 재협착증(restenosis), 정맥 트롬빈(vein thrombi), 동맥 트롬 빈(arterial thrombi), 뇌 트롬빈(cerebral thrombi), 색전증(embolisms), 출혈(hemorrhages), 다른 혈전(other blood clots), 매우 작은 혈관(very small vessel)을 포함한다.

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 모터;

대상체(subject)의 혈관계(vasculature) 내에 도입된 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작(external magnetomotive manipulation)을 제공하는 자기장 및 통제 마그네틱 그라디언트(directed magnetic gradient)를 구비하는 자석; 및

상기 적어도 하나의 모터가, (a) 회전하는 시변 자기장(rotating, time-varying magnetic field)을 생성하도록 상기 자석의 자기장의 위치(position), 회전 평면(rotation plane) 및 회전 주파수를 제어하며, (b) 상기 자석의 통제 마그네틱 그라디언트의 마그네틱 구성요소를 제어하도록 하는 제어를 포함하며,

상기 제어기는, 혈관계 내에 도입된 마그네틱 나노입자가 복수개의 마그네틱 나노입자 로드(magnetic nanoparticle rods)로 뭉쳐지도록, 상기 자기장을 배치(position) 및 회전(rotate)시키고 상기 마그네틱 그라디언트를 통제(direct)하며,

상기 시변 자기장 및 상기 통제 마그네틱 그라디언트는, 상기 마그네틱 나노입자 로드 각각을 엔드 오버 엔드 모션(end over end motion)으로 유동시켜, 집합적인 순환 유체 운동이 혈관 내의 유체 폐색(fluid obstruction)에 인접하여 생성되도록 하며,

상기 순환 유체 운동은, 상기 혈관 내에 도입된 치료제(therapeutic agent)가 상기 유체 폐색과 접촉하는 것을 용이하게 하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 마그네틱 나노입자 로드는, a) 상기 통제 마그네틱 그라디언트 및 상기 마그네틱 나노입자 로드의 회전에 반응하여, 상기 자기장으로부터 멀어지게 상기 혈관을 따라 엔드 오버 엔드 모션으로 유동(walking), 및 b) 상기 통제 마그네틱 그라디언트 및 상기 마그네틱 나노입자 로드의 회전에 반응하여, 상기 혈관 내의 유체를 통해 상기 자기장을 향해 역류(flowing back)를 반복함으로써, 상기 혈관을 통해 이동하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 순환 유체 운동은, 치료제가 상기 혈관 내의 상기 유체 폐색이 위치한 영역에 확산되는 것을 향상시킴으로써 그리고 상기 치료제와 상기 유체 폐색 간의 접촉을 새롭게 함으로써 상기 치료제가 상기 유체 폐색과 접촉하는 것을 용이하게 하며, 이를 통해 상기 치료제와 상기 유체 폐색 간의 향상된 상호작용을 제공하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 치료제는 혈전용해제(thrombolytic agent)를 포함하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 자석은 영구자석인, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서,

복수개의 상기 마그네틱 나노입자를 더 포함하며,

상기 복수개의 마그네틱 나노입자는,

상기 혈관계 내에 도입되도록 15 nm 내지 150 nm 사이의 직경을 갖는 복수개의 코팅된 마그네틱 나노입자를 포함하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 마그네틱 나노입자는,

20 nm 내지 60 nm 사이의 직경을 갖는 자철석(magnetite) 나노입자를 포함하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 치료제는 상기 복수개의 마그네틱 나노입자에 부착되며,

상기 치료제는 조직 플라스미노겐 활성화제(tissue plasminogen activator, tPA)인, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 나노입자 로드는, 0.01 테스라(Tesla) 내지 0.1 테스라 사이의 회전하는 시변 자기장 크기 및 0.01 테스라/미터 내지 5 테스라/미터 사이의 마그네틱 그라디언트 강도에 노출될 때, 0.1 내지 2 밀리미터 사이의 길이를 가지는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 회전 주파수는 1 헤르츠(Hz) 내지 30 헤르츠 사이이며,

상기 자석의 자기장 크기는 0.01 테스라 내지 0.1 테스라 사이이며,

상기 마그네틱 그라디언트의 강도는 0.01 테스라/미터 내지 5 테스라/미터 사이이며,

상기 제어기는 상기 회전 주파수 및/또는 상기 마그네틱 그라디언트의 강도를 조정하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 자석은 전자석인, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 모터는 적어도 하나의 제1 기어(first gear)의 회전을 유발하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 시스템은, 서스펜션 암 부착 조인트(suspension arm attachment joint)를 통해 포터블 베이스(portable base)의 암 포지셔너(arm positioner)에 부착되는 서스펜션 암(suspension arm)을 통해 매달리는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 서스펜션 암 부착 조인트는, 상기 서스펜션 암 부착 조인트에 결합된 상기 암 포지셔너의 단부를 중심으로 상기 시스템의 회전을 허용하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 15

제1항에 있어서,

상기 시스템은 두 개의 모터를 포함하며,

제1 모터는 상기 자석의 회전이 유발되도록 제1 축을 중심으로 회전하며,

제2 모터는 상기 회전 평면의 방향(orientation)을 설정하기 위해서 제2 축을 중심으로 회전하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 제어기는 사용자가 상기 자석의 자기장의 위치, 회전 평면 및 회전 주파수를 조작하도록 허용하는 유저 인터페이스를 구비한 컴퓨터 제어 패넬을 포함하며,

상기 제어기는, 상기 유체 폐색의 위치, 모양, 두께 및 밀도를 식별하는 이미지 프로세싱을 수행하며, 상기 이미지 프로세싱에 기초하여 상기 자석의 자기장의 위치, 회전 평면 및 회전 주파수를 제어하기 위해 상기 적어도

하나의 모터를 자동으로 조작하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 17

제1항에 있어서,

상기 유체 폐색은 뇌 혈전(cerebral thrombus)인, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 18

제1항에 있어서,

상기 유체 폐색은 관상 동맥 폐색(coronary occlusion)인, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 19

제1항에 있어서,

상기 유체 폐색은 색전증(embolism)인, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 20

제1항에 있어서,

상기 유체 폐색은 혈전(blood clot)인, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 21

양측에 위치한 마운팅 플랜지(mounting flanges)에 결합되는 영구 자석;

제1 축을 중심으로 상기 영구 자석을 회전시키는 제1 구동 모터;

대상체(subject)의 혈관계(vasculature) 내에 도입된 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작(external magnetomotive manipulation)을 허용하는 회전 시변 자기장(rotating, time-varying magnetic field) 및 통제 마그네틱 그라디언트(directed magnetic gradient)를 제공하기 위해서 상기 영구 자석이 회전되도록, 상기 영구 자석의 회전 평면의 방향(orientation)을 설정하기 위해 제2 축을 중심으로 상기 영구 자석을 회전시키는 제 2 구동 모터; 및

상기 제1 및 제2 구동 모터가, (a) 상기 영구 자석의 자기장의 위치(position), 회전 평면(rotation plane) 및 회전 주파수를 제어하며, (b) 상기 영구 자석의 마그네틱 그라디언트의 마그네틱 구성요소를 제어하도록 하는 제어기를 포함하며,

상기 제어기는, 혈관계 내에 도입된 마그네틱 나노입자가 복수개의 마그네틱 나노입자 구조(magnetic nanoparticle structures)로 뭉쳐지도록, 상기 자기장을 배치(position) 및 회전(rotate)시키고 상기 마그네틱 그라디언트를 통제(direct)하며,

상기 자기장 및 상기 마그네틱 그라디언트는, 유체 폐색(fluid obstruction)에 인접한 혈관 내에서 집합적인 순환 유체 운동이 생성되도록 상기 마그네틱 나노입자 구조 각각을 엔드 오버 엔드 모션(end over end motion)으

로 유동시키며,

상기 순환 유체 운동은, 상기 혈관 내에 도입된 치료제(therapeutic agent)가 상기 유체 폐색과 접촉하는 것을 용이하게 하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 영구 자석은 원통형 자석인, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 23

제21항에 있어서,

상기 시스템은, 서스펜션 암 부착 조인트를 통해 포터블 베이스의 암 포지셔너에 부착되는 서스펜션 암을 통해 매달리는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 서스펜션 암 부착 조인트는, 상기 서스펜션 암 부착 조인트에 결합된 상기 암 포지셔너의 단부를 중심으로 상기 시스템의 회전을 허용하는, 대상체의 혈관계 내에 도입되는 마그네틱 나노입자의 외부 기자력 조작을 통한 유체 폐색 치료 시스템.

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

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 미국 가출원 시리얼 번호 61/280,321호(2009년11월2일에 출원됨)에 대한 우선권을 주장하며, 위에 언급한 출원의 전체내용이 본 출원에 기재되어 있다.

[0002] 본 출원은 원격 배치된 자기장 생성 고정자를 이용하여 순환시스템에서 자유 마그네틱 로터의 물리적 조작을 위한 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 뇌 혈관과 사지 혈관 내의 혈관 폐색(vascular occlusion)을 포함하여, 순환시스템에서의 유체 폐색(fluid obstruction) 치료는 이물질을 제거시키는 약물치료와 예를 들어 혈전 제거(thrombectomy) 장치와 같은 이물질 제거 장치의 사용을 동반한다. 그러나, 이러한 약물의 부작용은 제어하기가 어렵다는 것과 이러한 이물질 제거 장치들은 많은 경우 의도하지 않은 또는 부수적인 조직 손상을 초래하는 외과적 기술을 포함한다. 정상적인 복용량에서의 약물 사용과 혈전 제거 장치의 사용은 모두 사망을 초래할 수 있다.

[0004] 자성 유체는 상당한 관심과 노력이 투여된 분야이지만, 의학에서는 제한적인 성공이 있었다. R.E. Rosensweig가 쓴 (1985, 뉴욕, 도버 출판사) "Ferrohydro-Dynamics"이란 교과서는 유체의 자성입자 물리학의 유용한 배경지식을 제공하지만, 의학에서의 응용 가능성에 대한 언급은 실질적으로 전혀 없다. 의료 분야에서, 자기력은 카테터(catheter)를 조작하고 탐색하는데 그리고 동맥(arteries)에서 와이어를 가이드하는 경우에 상업적으로 사용된다(예를 들어, Stereotaxis, Inc., St Louis, MO; and Magnetec, Inc., Santa Monica, CA). 그러나, 이러한 외과적 기법은 앞서 상술한 바와 같이 의도하지 않은 또는 부수적인 조직손상을 초래한다. 또한, 초장과 회전 자계(very-low frequency rotational magnetic fields)는 자기적으로 활성화되는 위장의 "필캠(pillcams)"을 탐색하고 유도하는데 사용되고 있다. 비록 자기공명영상 조영증강(magnetic resonance imaging contrast enhancement), 조직수복(tissue repair), 면역물질분석시험(immunoassays), 생물학적 체액의 해독, 고열, 약물 투여(drug delivery), 그리고 순환시스템에서의 셀 분리(cell separation)를 위해 마그네틱 나노입자(magnetic nanoparticle)를 활용하는 것이 제안되고 있으나, 이러한 이용들은 느린 혈류(blood flow) 속에서 약물을 원하는 곳으로 전달하는데 따른 어려움 또는 이러한 나노입자의 작은 마그네틱 모멘트에 따른 완전폐색(total blockage)을 극복하는데 실패하고 있다. 또한, 마그네틱 나노입자는 순환시스템에서 특히 특정 셀 유형 혹은 혈관 폐색(occlusion)에 걸속되는 항체와 같은 화합물에 공액(conjugated)되는데, 이러한 타겟팅 방법의 사용은 느린 혈류 또는 폐색된 순환시스템에서는 성공적이지 못하다.

[0005] 따라서, 약물투여의 안정성을 높이고 조직 손상을 초래하는 외과적 항목을 줄임으로써 유체 폐색을 치료하는 새로운 장치 및 방법이 필요하다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0006] (a) 순환시스템(circulatory system)에서 마그네틱 로터(magnetic rotor)를 제어하기 위한 자기장(magnetic field)과 그라디언트(gradient)를 갖는 자석; 및 (b) 순환시스템에서 치료 대상(therapeutic target)과 관련하여 마그네틱 로터를 뭉치고 통과시키도록 자기장과 그라디언트를 위치시키고 회전하기 위한 제어기를 포함하는 치료 시스템이 제공된다. 이러한 치료 시스템을 이용하여, 순환시스템에서 치료 대상과 약학적 조성물(pharmaceutical composition) 간의 접촉이 증가된다. 다양한 측면에서, 약학적 조성물은 마그네틱 로터에 부착될 수 있으며, 다른 측면에서 약학적 조성물은 마그네틱 로터에서 분리되어 순환시스템에 투여될 수 있다. 구체적 예로서, 약학적 조성물은 혈전용해 약물(thrombolytic drug)일 수 있다.

[0007] 이러한 시스템의 치료 대상은, 아테롬성 플라그(atherosclerotic plaques), 섬유피막(fibrous caps), 지방성 빌드업(fatty buildup), 관상 폐색(coronary occlusions), 동맥 협착증(arterial stenosis), 동맥 재협착증(arterial restenosis), 정맥 트롬빈(vein thrombi), 동맥 트롬빈(arterial thrombi), 뇌 트롬빈(cerebral thrombi), 색전증(embolisms), 출혈(hemorrhages), 매우 작은 혈관(very small vessel)과 같은 유체 폐색(fluid obstructions)를 포함할 수 있다. 다양한 측면에서, 순환시스템은 환자, 구체적으로 인간 환자의 혈관계(vasculature)이다.

[0008] 다양한 실시예에서, 이러한 치료 시스템은 모터에 결합된 영구자석을 포함하며, 제어기는 치료 대상과 관련하여 효과적 거리(effective distance), 효과적 평면(effective plane)에 자석을 위치시키고, 효과적 주파수(effective frequency)로 자석을 회전시키는 모터를 제어한다. 다양한 실시예에서, 이러한 치료 시스템은 전류에 의해 구동되는 자기장 강도(magnetic field strength)와 자기장 분극(magnetic field polarization)을 갖는 전자석을 포함하며, 제어기는 치료 대상과 관련하여 효과적 거리, 효과적 평면에 전자석을 위치시키고 전류를 조절하여 전자석의 자기장을 회전시킨다.

[0009] 이러한 치료 시스템은, 마그네틱 로터와 치료 대상을 보기 위한 디스플레이; 및 마그네틱 로터를 제어하기 위한 유저 인터페이스(user interface)를 더 포함할 수 있으며, 사용자는 회전하는 자기장의 주파수, 치료 대상과 관

련하여 회전하는 자기장의 평면, 치료 대상과 관련하여 회전하는 자기장의 거리를 조절함으로써 치료 대상이 클리어(clear)하도록 마그네틱 로터를 제어한다. 다양한 측면에서, 치료 대상은 인간 혈관의 혈전(thrombosis)일 수 있다. 다양한 측면에서, 마그네틱 로터는 순환시스템에 주입된 마그네틱 나노입자(magnetic nanoparticles)일 수 있다.

[0010] 본 발명의 다양한 측면에서, 마그네틱 로터는, (a) 마그네틱 로터의 회전(rotation)과 자기장의 인력(attractive force)에 반응하여, 자기장으로부터 이격되어 혈관을 따라 빙글빙글 회전(end over end)하며 워킹(walking); 및 (b) 마그네틱 로터의 회전과 자기장의 인력에 반응하여 유체를 통해 자기장으로 환류하기(flowing back)를 반복함으로써, 유체를 원운동하며 통과한다.

[0011] 또 다른 실시예에서, 유체에서 마그네틱 툴(magnetic tool)을 제어하기 위한 자기장을 갖는 자석, 및 마그네틱 툴의 연마 표면(abrasive surface)을 회전시키고, 치료 대상을 통과하고 주변으로 유체 흐름이 접촉하고 증가하도록 회전하는 연마 표면을 운동(manuever)시키기 위해, 치료 대상과 관련하여 자기장을 위치시키고 회전시키는 제어기를 포함하는, 순환시스템에서 유체 흐름을 증가시키는 치료 시스템이 제공된다. 다양한 측면에서, 순환시스템은 환자, 구체적으로 인간 환자의 혈관계(vasculature)일 수 있다. 다양한 측면에서, 마그네틱 툴은 안정화 로드(stabilizing rod)에 결합될 수 있으며, 마그네틱 툴은 회전하는 자기장에 반응하여 안정화 로드에 대해 회전한다. 또 다른 측면에서, 마그네틱 툴은 자석에 부착된 연마 캡(abrasive cap)을 포함할 수 있으며, 자석은 치료 대상과 맞부딪치며 절단한다. 다른 측면에서, 제어기는 치료 대상의 대상 지점(target point)에 마그네틱 툴을 위치시키며, 치료 대상을 절단하여 통과하기 충분한 주파수로 마그네틱 툴은 회전시킨다. 자석은 회전하는 동안 자석의 전극이 정기적으로 마그네틱 툴의 반대 전극을 끌어당기도록 배치될 수 있으며, 마그네틱 툴은 안정화 로드에 의해 치료 대상을 향해 밀리며, 마그네틱 툴은 안정화 로드에 대해 회전한다. 다른 측면에서, 자석은 회전하는 동안 자석의 전극이 연속적으로 마그네틱 툴의 반대 전극을 끌어당기도록 배치될 수 있으며, 마그네틱 툴은 자석의 인력에 의해 치료 대상을 향해 당겨진다.

[0012] 다른 실시예에서, 순환시스템에서 유체 흐름을 증가시키기 위한 시스템이 제공되며, 이러한 시스템은 유체에서 마그네틱 로터를 제어하기 위한 자기장을 갖는 자석; 유체 내의 마그네틱 로터와 치료 대상을 사용자에게 디스플레이하기 위한 디스플레이; 및 사용자의 지시에 대응하여 자기장을 제어하기 위한 제어기를 포함하며, 제어기는 a) 치료 대상에 인접하게 마그네틱 로터를 위치시키며, b) 치료 대상과 관련하여 마그네틱 로터의 각도방향을 조정하며, c) 유체를 혼합하고 실질적으로 치료 대상이 클리어(clear)하도록 유체를 통해 마그네틱 로터를 원운동하며 회전시키고 통과시킨다.

[0013] 다양한 측면에서, 디스플레이는 마그네틱 로터와 치료 대상의 실시간 동영상을 디스플레이할 수 있으며, 디스플레이는 실시간 동영상에서 자기장의 회전 평면의 그래픽 표현과 자기장의 인력의 다른 그래픽 표현을 슈퍼임포즈(super impose)할 수 있다. 다른 측면에서, 자석은 모터와 이동식 암(movable arm)에 결합된 영구자석일 수 있으며, 제어기는 사용자가 치료 대상과 관련하여 자기장의 배치, 회전 평면(rotation plane), 회전 주파수를 조작하도록 원격제어장치를 포함할 수 있다.

[0014] 다른 측면에서, 디스플레이는 원격제어장치를 통해 사용자가 제공하는 지시에 반응하여 그래픽을 조정할 수 있다. 다양한 측면에서, 자석은 모터와 이동식 암에 결합된 전자석일 수 있으며, 제어기는 치료 대상의 위치, 형상, 두께, 밀도를 식별하기 위해 영상처리를 수행하며, 치료 대상이 클리어(clear)하도록 이동식 암을 자동으로 조작하여 자기장의 배치, 회전 평면, 회전 주파수를 제어할 수 있다.

[0015] 또 다른 측면에서, 마그네틱 로터는 자기장의 존재 하에 결합하는 마그네틱 나노입자에 의해 형성될 수 있다. 다른 측면에서, 유체는 혈액과 혈전용해 약물(thrombolytic drug)의 혼합물일 수 있으며, 치료 대상을 약화(erosion)시키고 클리어(clear)하기 위해 혈액과 혈전용해 약물은 마그네틱 로터의 원운동에 의해 혼합될 수 있다. 또 다른 측면에서, 마그네틱 로터의 원운동은, 높은 유동 혈관에서 치료 대상을 포함하는 낮은 유동 혈관으로 혈전용해 약물을 리디렉트(redirect)할 수 있다.

[0016] (a) 순환시스템에서의 유체 흐름의 증가가 필요한 환자의 순환시스템에 치료상으로 효과적인 마그네틱 로터의 양(therapeutically effective amount)을 투여하는 단계, (b) 마그네틱 로터를 제어하기 위한 자기장과 그라디언트(gradient)를 갖는 자석을 환자에게 적용하는 단계, (c) 환자의 순환시스템에서 치료 대상과 관련하여 마그네틱 로터를 뭉치고 통과시키도록 자기장과 그라디언트를 위치시키고 회전하기 위한 제어기를 사용하는 단계를 포함하는, 유체 흐름을 증가시키기 위한 방법들이 제공되며, 순환시스템 내에 치료 대상과 약학적 조성물 간의 접촉은 증가되며 유체 흐름은 증가된다.

- [0017] 다양한 측면에서, 약학적 조성물은 마그네틱 로터에 부착될 수 있다. 다른 측면에서, 약학적 조성물은 마그네틱 로터에서 분리되어 환자의 순환시스템에 투여될 수 있다. 다양한 실시예에서, 약학적 조성물은 혈전용해 약물(thrombolytic drug)이다.
- [0018] 다양한 측면에서, 치료 대상은 아테롬성 플라그(atherosclerotic plaques), 섬유피막(fibrous caps), 지방성 빌드업(fatty buildup), 관상 폐색(coronary occlusions), 동맥 협착증(arterial stenosis), 동맥 재협착증(arterial restenosis), 정맥 트롬빈(vein thrombi), 동맥 트롬빈(arterial thrombi), 뇌 트롬빈(cerebral thrombi), 색전증(embolisms), 출혈(hemorrhages), 매우 작은 혈관(very small vessel)과 같은 유체 폐색(fluid obstructions)를 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 순환시스템은 환자, 구체적으로 인간 환자의 혈관계(vasculature)이다.
- [0019] 또 다른 측면에서, 자석은 모터에 결합된 영구자석일 수 있으며, 제어기는 치료 대상과 관련하여 효과적 거리(effective distance), 효과적 평면(effective plane)에 자석을 위치시키고, 효과적 주파수(effective frequency)로 자석을 회전시키는 모터를 제어할 수 있다. 다른 측면에서, 자석은 전류에 의해 구동되는 자기장 강도(magnetic field strength)와 자기장 분극(magnetic field polarization)을 갖는 전자석일 수 있으며, 제어기는 치료 대상과 관련하여 효과적 거리, 효과적 평면에 전자석을 위치시키고 전류를 조절하여 전자석의 자기장을 회전시킬 수 있다.
- [0020] 이러한 방법의 시스템은, 마그네틱 로터와 치료 대상을 보기 위한 디스플레이; 및 마그네틱 로터를 제어하기 위한 유저 인터페이스(user interface)를 더 포함할 수 있으며, 사용자는 회전하는 자기장의 주파수, 치료 대상과 관련하여 회전하는 자기장의 평면, 치료 대상과 관련하여 회전하는 자기장의 거리를 조절함으로써, 순환시스템에서 치료 대상과 약학적 조성물 간의 접촉이 증가하도록 마그네틱 로터를 제어한다.
- [0021] 다양한 측면에서, 치료 대상은 인간 혈관의 혈전증(thrombosis)일 수 있다. 다른 측면에서,
- [0022] 마그네틱 로터는 순환시스템에 주입된 마그네틱 나노입자(magnetic nanoparticles)일 수 있다. 구체적으로, 치료 대상은 정맥 비활브(vein bivalve)의 전체 또는 부분 폐색(blockage)이다. 또 다른 측면에서, 마그네틱 로터는 (a) 마그네틱 로터의 회전(rotation)과 자기장의 인력(attractive force)에 반응하여, 자기장으로부터 이격되어 혈관을 따라 빙글빙글 회전(end over end)하며 워킹(walking), 및 (b) 마그네틱 로터의 회전과 자기장의 인력에 반응하여, 유체를 통해 자기장으로 환류하기(flowing back)를 반복함으로써, 유체를 원운동하며 통과한다.
- [0023] 다양한 측면에서, 로터는 약 20nm 내지 약 60nm 직경의 마그네틱 나노입자다. 다른 측면에서, 치료 대상은 환자 머리의 혈관 폐색(vascular occlusion) 또는 환자 다리의 혈관 폐색(vascular occlusion)이다.
- [0024] 또 다른 실시예에서, (a) 순환시스템 내의 약물 확산이 필요한 환자의 순환시스템에 치료상으로 효과적인 마그네틱 로터의 양(therapeutically effective amount)을 투여하는 단계, (b) 순환시스템에서 마그네틱 로터를 제어하기 위한 자기장과 그라디언트(gradient)를 갖는 자석을 환자에게 적용하는 단계, 및 (c) 환자의 순환시스템에서 치료 대상과 관련하여 마그네틱 로터를 뭉치고 통과시키도록 자기장과 그라디언트를 위치시키고 회전하기 위한 제어를 사용하는 단계를 포함하는, 순환시스템에서 약물 확산을 증가시키는 방법이 제공되며, 순환시스템 내에 치료 대상으로 약학적 조성물의 확산이 증가된다.
- [0025] 다양한 측면에서, 약학적 조성물은 마그네틱 로터에 부착될 수 있다. 다른 측면에서, 약학적 조성물은 마그네틱 로터에서 분리되어 환자의 순환시스템에 투여될 수 있다. 다양한 실시예에서, 약학적 조성물은 혈전용해 약물(thrombolytic drug)일 수 있다.
- [0026] 다양한 측면에서, 치료 대상은 아테롬성 플라그(atherosclerotic plaques), 섬유피막(fibrous caps), 지방성 빌드업(fatty buildup), 관상 폐색(coronary occlusions), 동맥 협착증(arterial stenosis), 동맥 재협착증(arterial restenosis), 정맥 트롬빈(vein thrombi), 동맥 트롬빈(arterial thrombi), 뇌 트롬빈(cerebral thrombi), 색전증(embolism), 출혈(hemorrhage), 매우 작은 혈관(very small vessel)과 같은 유체 폐색(fluid obstruction)를 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 순환시스템은 환자, 구체적으로 인간 환자의 혈관계(vasculature)이다.
- [0027] 또 다른 측면에서, 자석은 모터에 결합된 영구자석일 수 있으며, 제어기는 치료 대상과 관련하여 효과적 거리(effective distance), 효과적 평면(effective plane)에 자석을 위치시키고, 효과적 주파수(effective frequency)로 자석을 회전시키는 모터를 제어할 수 있다. 다른 측면에서, 자석은 전류에 의해 구동되는 자기장

강도(magnetic field strength)와 자기장 분극(magnetic field polarization)을 갖는 전자석일 수 있으며, 제어기는 치료 대상과 관련하여 효과적 거리, 효과적 평면에 전자석을 위치시키고 전류를 조절하여 전자석의 자기장을 회전시킬 수 있다.

[0028] 이러한 방법의 시스템은 마그네틱 로터와 치료 대상을 보기 위한 디스플레이; 및 마그네틱 로터를 제어하기 위한 유저 인터페이스(user interface)를 더 포함할 수 있으며, 사용자는 회전하는 자기장의 주파수, 치료 대상과 관련하여 회전하는 자기장의 평면, 치료 대상과 관련하여 회전하는 자기장의 거리를 조절함으로써, 순환시스템에서 치료 대상과 약학적 조성물 간의 접촉이 증가하도록 마그네틱 로터를 제어한다.

[0029] 다양한 측면에서, 치료 대상은 인간 혈관의 혈전증(thrombosis)일 수 있다. 다른 측면에서,

[0030] 마그네틱 로터는 순환시스템에 주입된 마그네틱 나노입자(magnetic nanoparticles)일 수 있다. 구체적으로, 치료 대상은 정맥 비활브(vein bivalve)의 전체 또는 부분 폐색(blockage)이다. 또 다른 측면에서, 마그네틱 로터는 (a) 마그네틱 로터의 회전(rotation)과 자기장의 인력(attractive force)에 반응하여, 자기장으로부터 이격되어 혈관을 따라 빙글빙글 회전(end over end)하며 워킹(walking), 및 (b) 마그네틱 로터의 회전과 자기장의 인력에 반응하여, 유체를 통해 자기장으로 환류하기(flowing back)를 반복함으로써, 유체를 원운동하며 통과한다.

[0031] 다양한 측면에서, 로터는 약 20nm 내지 약 60nm 직경의 마그네틱 나노입자다. 다른 측면에서, 치료 대상은 환자 머리의 혈관 폐색(vascular occlusion) 또는 환자 다리의 혈관 폐색(vascular occlusion)이다.

[0032] 본 발명의 특징, 측면, 장점이 이하 후술할 설명과 예와 첨부된 청구항을 참조하여 보다 잘 이해된다.

도면의 간단한 설명

[0033] 당업자는 이하 설명되는 도면들이 설명의 목적을 위한 것을 이해한다. 이러한 도면들은 어떠한 방식으로든 본 발명의 사상을 한정하지 않는다.

도 1a 및 도 1b는 영구자석 스테이터 시스템의 자석의 북극-남극이 단일 모터에 의해 구동하는 시스템의 전면(front face)에 대해 평행한 평면에서 회전하는 영구자석 스테이터 시스템의 예를 도시한다.

도 2는 도 1의 자석 시스템이 부착되는 휴대용 포지셔너 카트(portable positioner cart)를 도시한다.

도 3은 영구자석 스테이터 시스템의 자석의 북극-남극이 단일 모터에 의해 구동하는 시스템의 전면(front face)에 대해 수직인 평면에서 회전하는 영구자석 스테이터 시스템의 예를 도시한다.

도 4a 및 도 4b(도 4a의 단면도)는 두 개의 모터에 의해 구동되어 어느 평면에서도 자석이 회전할 수 있는 영구자석 스테이터 시스템의 예를 도시한다.

도 5는 전원(power supplies)과 함께 암 포지션(arm positions)에 부착된 3개의 전자석 스테이터 시스템의 예를 도시한다.

도 6a 내지 도 6c는 자석 스테이터 시스템을 위한 사용자 제어 인터페이스(user control interface)의 예를 도시한다.

도 7은 사용자가 마그네틱 로터의 무선 제어를 위해 공간에서 자기장 회전을 정의하게 하는 알고리즘(algorithm) 예를 도시한다.

도 8a는 운동을 발생시키기 위한 자기입자의 조작을 도시한다. 도 8b는 자기입자가 운동하도록 자기장의 작용을 설명한다. 도 8c는 유체로 채워진 인클로저(fluid-filled enclosure)에서 유동 패턴(flow patterns)을 생성하기 위해 자기입자 분포(magnetic particle distribution)의 자기 조작(magnetic manipulation)을 도시한다. 도 8d는 혈전(clot)에서 혈전과파 약물(clot-busting drugs)의 효과를 증폭하기 위한 자기입자 분포의 자기 조작을 도시한다.

도 9는 혈관 폐색(occlusion)을 가로지르는 자석의 조작을 도시한다.

도 10a 및 도 10b는 머리 내 혈관 폐색을 치료하기 위해 기자성 스테이터 시스템과 자기입자의 사용을 도시한다.

도 11a 내지 도 11e는 유체 흐름이 전혀 없는 완전 폐색(complete blockage) 영역에서 약학적 조성물

(pharmaceutical composition)의 확산을 강화하기 위한 모델을 도시하며, (a)는 약물을 갖지 않은 혈관을 도시하고, (b)는 시스템(회색)에 약물이 첨가되나, 폐색 영역에서는 혼합되지 않는 것을 도시하며, (c)는 시스템에 마그네틱 나노입자들이 첨가되고 자석(미도시)을 통해 폐색 영역으로 이동하는 것을 도시하며, (d)는 시간 종속 방식(in a time-dependent fashion)으로 자기장과 그라디언트를 적용하여 생성되는 난류(turbulence)가 폐색 영역에 접촉되게 인접하도록 약물을 혼합하는 것을, 그리고 (e)는 마그네틱 나노입자를 이용한 혼합을 통해 약물의 완전한 확산과 폐색 영역에서의 접촉을 도시한다.

도 12는 본 발명의 제1 실시예에 따른 자석 시스템의 도면이다.

도 13은 본 발명의 제2 실시예에 따른 자석 시스템의 도면이다.

도 14a는 종래 치료 방법에서, 흐름이 없는 막힌 루멘(blocked lumen)의 대표적 타겟 영역(representative targeted region)을 도시한 단면도이다.

도 14b는 혈액 흐름은 있으나 표준 약물 전달을 이용한 비효과적인 약물 클리어런스(drug clearance)에 의한 혈액 흐름이 있는 타겟 영역을 도시한 단면도이다.

도 15a 내지 도 15c는 본 발명에 따른 프로시저에서 사용된 바와 같이, 로드(rods)를 만들기 위해 마그네틱 나노입자들의 배열 구조(arranged structuring)를 도시하며, (a)는 영자기장(zero field)에서의 조직화되지 않은 마그네틱 나노입자들을 도시하며, (b)는 이러한 마그네틱 나노입자들에 작은 자기장이 인가되어 "로드(rods)"로 조직화되는 것을 도시하며, (c)는 이러한 마그네틱 나노입자들에 보다 큰 자기장이 인가되는 것을 도시한다.

도 16은 인가되는 자기장의 기능에 따른 나노입자 집합 로드의 길이를 도시한 도면이며, 제한된 길이를 도시한다.

도 17은 자기입자의 변형을 유도하는 빙글빙글 운동(end over end motions)의 연속동작을 도시한다.

도 18a는 자기입자들의 형성을 유도하는 회전 운동의 결과로서, 증가된 밀도를 가진 입자들의 특징적 포화(characteristic saturation of particles)를 도시한다.

도 19a 및 도 19b는 본 발명의 나노입자 로드(nanoparticle rod)에 자기 토크(magnetic torque)를 유도하는 엘리먼트(elements) 및 자기장의 물리학적 유도(derivation)를 입증한다.

도 19c는 로드의 회전 주파수의 기능으로서 운동 에너지의 분포(distribution of kinetic energy)를 설명한다.

도 20a는 도 14a에 도시된 폐색(occlusion) 문제를 치료하기 위해, 흐름이 없는 혈관에 회전하는 로드를 구비한 난류의 도입을 도시한다.

도 20b는 도 14b에 도시된 막힌 흐름 분류에 난류의 도입을 위한 본 발명에 따른 약물 전달의 움직임과 영향을 도시한다.

도 21a는 혈관 내의 완전 폐색에 대해 순환 운동으로 회전하는 로드 집합의 단면도이다.

도 21b는 불을 형성하기 시작한 로드의 회전을 도시한 단면도이다.

도 21c는 폐색된 정맥을 완전히 개방한 로드와 혈전 물질의 회전하는 불의 단면도이다.

도 21d는 가이드 와이어 상의 작은 자석에 의해 제거되는 도 10c의 불의 단면도이다.

도 22는 회전하는 마그네틱 캐리어를 구비한 혈관의 단면도이며, 마그네틱 캐리어는 혈관에서 밸브 리플릿 상의 혈전 물질을 안전하게 제거하기 위해 약물을 가한다.

도 23은 복잡한 혈관 내에서 원거리의 혈전으로 가는 경로를 따라 마그네틱 로드 "워크(walk)"의 빙글빙글 운동의 결과를 도시한다.

도 24a 및 도 24b는 구체로 도시된 자기적으로 활성화되는 혈전 제거 장치(thrombectomy device)의 움직임 생성 과정을 도시하며, 여기서 (a)는 자기장과 그라디언트가 인가되지 않은 것을 보여주며, (b)는 자기장과 그라디언트가 인가되어 이러한 구체가 측면으로 통과하는 것을 도시한다.

도 25a는 혈관 내의 완전 폐색에 대해 순환 운동하는 자기적으로 활성화되는 혈전 제거 구체의 단면도이다.

도 25b는 폐색의 표면을 연마하는 자기적으로 활성화되는 혈전 절제술 구체의 단면도이다.

도 25c는 막힌 정맥을 완전히 개방하는 자기적으로 활성화되는 혈전 절제술 구체의 단면도이다.

도 25d는 가이드 와이어 상의 작은 자석에 의해 제거되는 자기적으로 활성화되는 혈전 절제술 구체의 단면도이다.

도 26a는 막힌 정맥을 완전히 개방하는 테더로 연결되어 자기적으로 활성화되는 혈전 절제술 구체의 단면도이다.

도 26b는 자석의 회전축을 통해 움직이는 테더 실시예이다.

도 26c는 자석의 회전축 주위를 감싸는 제2 테더 실시예이다.

도 27은 혈관벽 상의 플라크에 대해 순환운동으로 회전하는 자기적으로 활성화되는 혈전 절제술 구체의 단면도이다.

도 28a는 이미징 기술에 의해 이미지화된 복잡한 혈관 내에서 원거리의 혈전으로 가는 경로를 따라 마그네틱 로드 또는 마그네틱 볼 "워크(walk)"의 빙글빙글 운동의 결과를 도시한다.

도 28b는 도 28a에서 얻어진 측정을 기반으로 경로를 재생성하는 능력을 도시한다.

도 29a 및 도 29b는 기자성 스테이터 시스템과 마그네틱 나노입자를 사용하여 토끼의 정맥에서 혈전을 제거하는 것을 도시한다.

도 30은 기자성 스테이터 시스템을 이용한 tPA의 투여량 반응 곡선을 도시하며, 토끼에서 혈류 흐름을 증가시키는 시간을 줄이고, 동일한 결과를 얻기 위해 요구되는 tPA의 요구량이 줄어든 것을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

약어 및 정의

[0034]

[0035] 달리 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련하여 사용되는 과학적 기술적 용어는 이 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 의미를 가진다. 또한, 달리 문맥에 의해 요구되지 않는 한, 단수의 용어는 복수를 포함하며 복수의 용어는 단수를 포함한다. 이와 관련하여 활용되는 명명법, 그리고 여기서 설명되는 의약 및 약제학(약화학)의 실험 절차 및 기법은 이 분야에 잘 알려지고 일반적으로 사용되는 것이다. 제제(pharmaceutical preparation), 제형(formulation) 및 전달(delivery), 그리고 환자의 치료를 위해 표준기법이 사용된다. 여기서 언급되는 다른 화학적 용어는, McGraw-Hill의 화학용어 사전(Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985))에 예시된 바와 같이, 이 분야의 종래 사용법에 따라 사용된다. 여기서 언급되는 마그네틱 나노입자 역학과 관련한 다른 용어는, Ferrohydro 역학 교과서(R.E. Rosensweig, Dover Publications, New York, (1985))에 예시된 바와 같이, 이 분야의 종래 사용법에 따라 사용된다.

[0036]

본 공개에 따라 활용되는 바와 같이, 별도로 표시하지 않는 한, 이하에서의 용어는 후술할 의미를 가지는 것으로 이해된다.

[0037]

환자: 여기서 사용되는 바와 같이, 환자란 용어는 사람과 수의학적 대상을 포함한다.

[0038]

혈전용해 약물(thrombolytic drug): 여기서 사용되는 바와 같이, "혈전용해 약물"은 조직 플라스미노겐 활성화제(tissue plasminogen activator, tPA), 플라스미노겐, 스트렙토키나아제(streptokinase), 우로키나아제(urokinase), 재조합 조직 플라스미노겐 활성화제(recombinant tissue plasminogen activator, rtPA), 알테플라제(alteplase), 리테플라제(reteplase), 테넥테플라제(tenecteplase), 그리고 혈전(blood clot) 또는 동맥경화반(arteriosclerotic plaque)을 떨어뜨릴 수 있는 다른 약물을 포함한다. "혈전용해 약물"이란 용어는 위에 상술한 약물들 단독 또는 와파린(warfarin) 및/또는 헤파린(heparin)과 함께 공동으로 작용하는 약물을 포함한다.

[0039]

마그네틱 나노입자(Magnetic Nanoparticle): 여기서 사용되는 바와 같이, "마그네틱 나노입자"는 약 1nm 내지 약 1000nm 사이의 직경을 갖는 코팅 또는 코팅되지 않은 금속 입자를 지칭하며, 약 10nm 내지 약 200nm, 그리고 약 15nm 내지 약 150nm, 그리고 약 20nm 내지 약 60nm, 그리고 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, ... 997, 998, 999, 및 1000과 같이 1과 1000 사이의 모든 정수를 포함한다. 한가지 기술은, 예를 들어 매우 작은 혈관은 작은 나노입자를 수용하고 순환시스템의 보다 큰 부분은 보다 큰 나노입자를 수용할 수 있는 것과 같이, 치료대상 시스템에 따라 마그네틱 나노입자의 적당한 크기를 결정할 수 있다. 이러한 마그네틱 나노입자의 예들로는 초상자성 산화철 나노입자(superparamagnetic iron oxide nanoparticle)를 포함한다. 이러한 입자는 자철석(magnetite)으로 이루어질 수 있으며, 선택적으로 후술할 물질들 중 어느 하나 또는 조합으로 코팅될 수 있다: (1) 입자를

친수성(hydrophilic) 또는 소수성(hydrophobic)으로 만듦으로써 혈액 내에서 입자의 행동을 강화할 수 있는 코팅; (2) 자기입자의 자기적 상호 작용 및 행동을 최적화하는 입자를 완충하는 코팅; (3) 자기공명영상, X-레이, 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Tomography, PET), 또는 초음파기술을 통한 시각화를 허용하는 조영제(contrast agent) 또는 촉진제; (4) 순환시스템에서의 폐색의 제거를 촉진하는 약물; (5) 혈전용해(thrombolytic) 약물. 코팅된 마그네틱 나노입자와 코팅되지 않은 마그네틱 나노입자의 예들과 이러한 마그네틱 나노입자를 만드는 방법들은, 예를 들어 미국 특허 번호 5,543,158, 5,665,277, 7,052,777, 7,329,638, 7,459,145, 및 7,524,630에 개시된 바와 같이, 당 기술분야에서 주지된 기술이다. 또한, Gupta *et al.*, Biomaterials, Volume 26, Issue 18, June 2005, Pages 3995-4021를 참조하라. 당업자는 본 발명에서 활용되는 자기 특성(magnetic properties)을 유지하면서, 본 발명에 유용한 마그네틱 나노입자의 기능에 포함될 수 있는 다른 많은 기능의 조합을 인식한다.

- [0040] 유체 폐색(fluid obstruction): 여기서 사용되는 바와 같이, "유체 폐색"은, 정맥시스템과 동맥시스템과 중추신경계 및 림프시스템을 포함하는, 순환시스템을 통한 유체의 정상적 흐름을 부분적으로 또는 완전하게 차단하는 폐색(blockage)을 의미한다. 혈관 폐색(Vascular occlusions)은, 아테롬성 플라그(atherosclerotic plaques), 지방성 빌드업(fatty buildup), 동맥 협착증(arterial stenosis), 재협착증(restenosis), 정맥 트롬빈(vein thrombi), 뇌 트롬빈(cerebral thrombi), 색전증(embolisms), 출혈(hemorrhages), 다른 혈전(blood clots), 매우 작은 혈관을 포함하는, 그러나 반드시 이에 한정되지 않는, 유체 폐색이다. 때때로, 유체 폐색은 일반적으로 "혈전(clot)"으로 지칭된다.
- [0041] 실질적으로 클리어(Substantially Clear): 여기서 사용되는 바와 같이, "실질적으로 클리어"는 순환시스템을 통한 유체 흐름 속도의 증가를 초래하는 유체 폐색의 모든 또는 부분적 제거를 의미한다. 예를 들어, 혈액이 정맥을 차단하는 혈전(thrombus)을 통과하거나 우회하여 흐를 수 있도록 이러한 혈전을 통과하거나 우회하는 통로를 생성하는 것은 정맥을 "실질적으로 클리어"하는 것이다.
- [0042] 매우 작은 혈관: 여기서 사용되는 바와 같이, "매우 작은 혈관"은 약 1 μm 내지 약 10 μm 의 직경을 갖는 순환시스템 유체 통로(circulatory system fluid pathway)를 의미한다.
- [0043] 향상된 유체 흐름(Increased Fluid Flow): 여기서 사용되는 바와 같이, "향상된 유체 흐름"은 막힌 순환시스템의 처리량을 0에서 0보다 크게 증가시키는 것을 의미한다. 유동하는 순환시스템에서, "향상된 유체 흐름"은 환자의 마그네틱 나노입자의 투여 전 레벨에서 원래 유체 흐름 레벨보다 더 높은 레벨로 처리량을 증가시키는 것을 의미한다.
- [0044] 덩어리(Agglomerate): 여기서 사용되는 바와 같이, "덩어리"는 도 15와 관련하여 설명된 바와 같이 마그네틱 나노입자로부터 "로드(rod)"를 생성하기 위해 각각의 마그네틱 로터(magnetic rotors)들의 그룹을 회전 클러스터링(rotational clustering) 및 체인닝(chaining)하는 것을 의미한다. 이러한 회전하는 로터들의 그룹은 앙상블(ensemble)을 형성하며, 이러한 앙상블에서 각각의 개별 로터는 일반적으로 동시에 회전하고 하나의 그룹으로서 같은 방향으로 이동한다. 조합된 자기장과 그라디언트의 응용은 이러한 로드들을 어셈블링하는 방식이다. 이러한 그룹은 개별 로터가 단독으로 행동함에 따라 예상되는 특징과 다른 특징을 포함하며, 유체 흐름에서 동유체력(hydrodynamic forces)을 생성하거나 유체를 정지시켜 난류(turbulence)를 생성하거나 유체 흐름에서 혼합물 혹은 액체의 확산을 강화하거나 유체를 정지시킨다.
- [0045] 치료(treatment): 여기에 사용되는 바와 같이, "치료"는 유리한 또는 원하는 임상 결과를 획득하기 위한 접근방법이다. 본 발명의 목적을 위해, 유리한 또는 원하는 임상 결과는, 반드시 이에 한정되는 것은 아니나, 후술하는 것들 중 어느 하나 또는 그 이상을 포함한다: 유체 폐색(예를 들어, 뇌졸중(stroke), 심부정맥 혈전증(deep vein thrombosis)), 관상 동맥 질환(coronary artery disease), 허혈성 심장 질환(ischemic heart disease), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 고혈압(high blood pressure)을 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 순환시스템에서의 유체 폐색의 어떤 측면에서의 개선 또는 완화.
- [0046] 약물, 화합물, 또는 약학적 조성물(pharmaceutical composition): 여기에 사용되는 바와 같이, "약학적 조성물," "화합물," 또는 "약물"은, 예를 들어 혈전(thrombus)의 효소 저하(enzymatic degradation) 또는 아테롬성 플라그(atherosclerotic plaque)와 같이, 제대로 환자에게 투여했을 때 원하는 치료 효과를 유도할 수 있는 화학적 화합물 또는 조성물이다.
- [0047] 효과적 양(Effective Amount): 약물, 화합물, 또는 약학적 조성물의 "효과적 양"은, 순환시스템의 유체 폐색의 완화 또는 감소와 같은 임상 결과를 포함하는, 유리한 또는 원하는 결과에 영향을 주기 충분한 양을 의미한다.

효과적 양은 한번 또는 그 이상의 투여를 통해 수행될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 약물, 화합물, 또는 약학적 조성물의 효과적 양은, 머리와 팔다리의 혈관 폐색(vascular occlusion)을 포함하는 순환시스템에서 유체 폐색을 치료(여기서 치료는, 개선하거나 발생률을 저감시키거나 지연 및/또는 예방하는 것을 포함한다)하기에 충분한 양이다. 약물의 효과적 양은, 환자에게 시행되기 위해 제형화된 코팅된 또는 코팅되지 않은 마그네틱 나노입자를 포함한다. 또한, 이러한 효과적 양은 혈전용해(thrombolytic) 약물과 같은 약물, 화합물, 또는 약학적 조성물을 포함할 수 있다. 따라서, "효과적 양"은 하나 또는 그 이상의 치료제를 투여하는 맥락으로 간주될 수 있으며, 다른 하나 또는 그 이상의 치료제와 함께, 단일 치료제는 효과적 양으로 처방되는 것으로 간주될 수 있으며, 원하는 결과를 얻거나 얻게 된다.

[0048] 발생률을 저감하기(Reducing Incidence): 여기서 사용되는 바와 같이, 순환시스템에서의 유체 폐색의 "발생률을 저감하기"는, 심각도(여기서 심각도는, 일반적으로 이러한 조건에서 사용되는, 예를 들어 tPA를 포함하는, 약물 및/또는 치료법의 양(예를 들어, 노출정도) 및/또는 필요를 줄이는 것을 포함할 수 있다), 기간(duration) 및/또는 빈도(예를 들어, 순환시스템 폐색을 표시하는 증상에 대한 시간을 지연하거나 증가시키는 것을 포함하는) 중 어느 하나를 감소시키는 것을 의미한다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 각각의 개인들은 치료에 대한 각각의 반응이 서로 상이할 수 있으며, 따라서 예를 들어 환자에 "유체 폐색의 발생률을 줄이는 방법"은, 이러한 투여가 상기 특정 환자에서의 발생률을 감소시킬 것이라는 합리적 기대에 근거하여, 약물이나 화합물이나 약학적 조성물과 결합되든 아니든, 마그네틱 나노입자의 효과적 양을 투여하는 것을 반영한다.

[0049] 개선하기(ameliorating): 여기서 사용되는 바와 같이, 순환시스템 폐색의 증상 중 하나 또는 그 이상을 "개선하기"는, 약물이나 화합물이나 약학적 조성물과 결합되든 아니든, 마그네틱 나노입자를 투여하지 않는 것과 비교하여, 여기서 설명되는 시스템을 이용하여 순환시스템 폐색의 하나 이상의 증상을 줄이거나 개선하는 것을 의미한다. 또한, "개선하기"는 증상의 기간을 단축하거나 줄이는 것을 포함한다.

[0050] 지연하기(delaying): 순환시스템 폐색과 관련된 증상의 발전을 "지연하기"는, 관련 증상의 진행을 미룸, 폐색, 늦춤, 지체, 안정화 및/또는 연기시키는 것을 의미한다. 이러한 지연은, 질병의 이력 및/또는 치료받는 각각의 개인의 이력에 따른 시간의 다양한 길이일 수 있다. 당업자에게 자명한 바와 같이, 충분한 또는 상당한 지연은 사실상, 각각의 개인에서 순환시스템 폐색과 관련한 증상이 진행되지 않는 예방(prevention)을 포괄할 수 있다. 증상의 진행을 "지연"시키는 방법은, 이러한 방법을 사용하지 않는 것과 비교하여, 주어진 시간 프레임 내에서 증상의 진행의 가능성을 줄이며 및/또는 주어진 시간 프레임 내에서 증상의 정도를 줄이는 방법을 의미한다. 이러한 비교는 일반적으로, 통계적으로 상당한 숫자의 대상체를 사용한, 임상적 연구에 근거를 둔다.

[0051] 약물로 사용가능한 캐리어(pharmaceutically acceptable carrier): 여기서 사용되는 바와 같이, "약물로 사용가능한 캐리어"는, (마그네틱 나노입자와 결합될 때 및/또는 유효성분(active ingredient)과 결합될 때) 대상체의 면역 시스템과 무반응(non-reactive)하며 이러한 유효성분이 생물학적 활동을 유지하도록 허용하는 물질을 포함한다. 예들로는, 이에 한정되는 것은 아니나, 인산염으로 완충된 생리 식염수(phosphate buffered saline solution), 물(water), 오일/물 에멀전(oil/water emulsion)과 같은 에멀전, 그리고 다양한 종류의 습윤제(wetting agent)와 같은 표준 제약 캐리어(standard pharmaceutical carrier)를 포함한다. 비경구적 투여(parenteral administration)를 위한 모범적인 희석제(diluents)는, 인산염으로 완충된 식염(phosphate buffered saline) 또는 일반(0.9%) 식염이다. 이러한 캐리어를 포함하는 조성물은, 공지된 종래 방법으로 제형화된다(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A. Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990; 및 Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. Mack Publishing, 2000 참조).

[0052] 약물로 사용가능한(pharmaceutically acceptable): 여기서 사용된 바와 같이 "약물로 사용가능한"은, 연방정부 또는 주정부의 규제기관의 승인을 얻거나, 또는 미국 약전(U.S. Pharmacopoeia)에 실린 것, 동물에 사용하기 안전, 보다 구체적으로 인간 및/또는 인간이 아닌 포유류에 사용하기 안전한 다른 제형에 더하여 일반적으로 인정되는 다른 약전에 실린 것을 의미한다.

[0053] **기자성 스테이터 시스템 및 마그네틱 로터의 무선제어 방법**

[0054] 본 발명은 원격 배치된 자기장 생성 스테이터를 이용하여 자유 마그네틱 로터의 물리적 조작을 위한 시스템에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 순환시스템 내의 치료대상과 약학적 조성물 간의 접촉을 높임으로써 유체 흐름을 증가시키고 순환시스템의 유체 폐색을 실질적으로 클리어할 수 있는 마그네틱 나노입자의 제어에 관한

것이다. 다양한 측면에서, 이러한 시스템은 혈전용해 약물의 확산을 강화하며, 영구자석 기반 또는 전자석 자기장 생성 스테이터 소스(field-generating stator sources)를 사용한다. 혈관 폐색을 포함하는 환자 내의 순환시스템 폐색을 줄이기 위해, 마그네틱 나노입자 집합 및 마그네틱 혈전 제거 장치에 작용하도록 자기장과 그라디언트가 사용된다. 다양한 측면에서, 본 발명의 시스템과 방법은 머리(구체적으로, 뇌)와 팔다리의 혈관계(vasculature)와 같은 몸체의 사지의 순환시스템의 유체 폐색을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0055] 본 발명은 마그네틱 입자를 통한 자기적으로 생산되는 정련 프로세스 및/또는 혈전용해 약물의 사용을 통한 자기적으로 강화된 용해 프로세스와 조합되어 유체 폐색에 작용하는 자기적으로 활성화되는 혈전제거 장치를 포함한다. 마그네틱 작용은 외부소스를 통해 회전하는 자기장에서 파생되며, 이러한 외부소스는 끌어당기는 마그네틱 그라디언트도 제공하며, 이러한 그라디언트는 회전하지는 않는다. 이것이 그 영역에 기계적 침투 없이도 순환시스템 폐색에 힘과 작용을 제공한다. 본 발명의 시스템과 방법은 대상 순환시스템 폐색과의 약물 상호작용을 크게 증가시키며, 기계적으로 포집될 수 있는 잔존물을 남길 수 있으며, 이러한 프로세스에서 정맥벽(venous walls) 또는 밸브에 손상을 주지 않는다. 본 발명의 다른 특징은 약물과 혼합 조건을 사용할 수 있으며, 이를 통해 제거된 잔존물 모두가 나노입자와 함께 작고 부드러운 덩어리를 형성하며, 이러한 덩어리는 가이드 와이어의 끝단부의 작은 자석에 의해 용이하게 포집될 수 있다. 이러한 특성을 획득하기 위해, 본 발명은 마그네틱 나노입자 또는 자기적으로 활성화된 유체 폐색 제거 장치에 작용하도록, 방향성을 갖는 마그네틱 그라디언트와 함께 회전하는 자기장을 사용한다.

[0056] 일 측면에 따르면, 회전하는 자기장은 방향성을 갖는 강한 영구자석을 기계적으로 회전시킴으로써 생성되며, 영구자석은 대상 영역에서 자기장을 회전시키며, 동시에 원하는 방향으로 일정한 마그네틱 그라디언트를 제공한다. 다른 측면에 따르면, 회전하는 자기장과 그라디언트를 제공하기 위해, 두 개 또는 그 이상의 마그네틱 코일이 적절한 단계와 함께 사용될 수 있다. 세 개 또는 그 이상의 코일이 사용될 때, 추가적으로 공간적 시간적 마그네틱 특성을 제공하기 위해, 적어도 두 개의 코일은 서로에 대해 수직한 구성요소를 갖는 축들(axes)을 가질 수 있다. 예를 들어, 두 개의 코일은 수직한 축들을 가질 수 있으며, 대상 위치에서 회전하는 자기장을 생성하기 위해, 그 중 하나는 다른 하나를 90도 지체시키는 전류를 가질 수 있다. 대상 영역에서 적절한 그라디언트를 제공할 뿐만 아니라 모듈레이션(modulation)과 같은 독립적 기능을 위해, 제3의 코일이 배치되고 지향(oriented)될 수 있다.

[0057] 전류의 전기적 제어와 함께, 광범위한 자기장과 그라디언트가 많은 시간관련 사건들과 함께 적용될 수 있다. 그라디언트와 함께 나노입자의 슬러리(slurry)에 인가되는 회전하는 기본 자기장의 결과는 매우 구체적 유형의 그룹 배열을 제공하는 것이다: 이것은 마그네틱 나노입자들의 "집합(agglomeration)"이며, 본 발명의 시스템 및 방법에서 집합은 나노입자들이 약 2 mm 길이 또는 그 미만의 정렬된 로드(rod)를 형성하게 한다.

[0058] 대상 영역에서 약 0.4 Tesla/meter의 그라디언트와 함께 약 0.02 테슬라(Tesla)의 자기장은, 원하는 마그네틱 나노입자의 집합, 분리된 나노입자 로드를 형성하며, 나노입자 로드는 길이가 약 1 내지 2 밀리미터로 다양하다. 이러한 집합들은 생체 밖에서 그리고 생체 내에서 크게 손상되지 않고 유지되나, 회전될 경우 "부드러운 브러싱(soft brushing)"을 제공하기 위해 충분히 유연하다. 회전시 이러한 로드는 혈관 내의 표면을 따라 "워크(walk)"하며, 혈전과 같은 유체 폐색과 접촉시 혈전용해 약물의 도움과 함께 혈전 물질의 미세한 입자들을 제거하는 것이 관찰된다. 이들은 지속적으로 혈전 물질의 파편을 부드럽게 "스크럽(scrub)"하며, 일부 경우 상당한 크기의 잔류물 없이 스크럽한다. 다른 경우, 폐색의 종류와 위치에 따라, 혈전용해 약물의 전달은 시간이 초과될 수 있으며, 따라서 잔존물은 작고 부드러운 마그네틱 볼로 끝나며, 이러한 마그네틱 볼은 자기적으로 포집되어 제거된다. 이러한 스크럽 프로세스를 시각화하기 위해 초음파 및 다른 이미징 기술들이 사용될 수 있으며, 예를 들어 두개골 색전증(cranial embolism)이나 뇌졸중(stroke)에서 혈전 용해를 시각적으로 확인하기 위해, 초음파(transcranial ultrasound)가 사용될 수 있다. 마그네틱 나노입자의 시각화를 강화하는 콘트라스트 촉진제나 다른 촉진제의 사용은 이 기술 분야에서 공지되어 있다.

[0059] 동일한 회전 자기장과 그라디언트 장치를 사용하여, 대상 영역에서 0.4 Tesla/meter의 그라디언트와 함께 0.02 테슬라(Tesla)의 유사한 자기장은 약 1.5 mm 직경의 작은 마그네틱 볼의 회전에 대해 정밀한 제어를 허용하는 것이 관찰된다. 마그네틱 그라디언트의 적절한 정렬과 함께 볼 모양의 구조는 혈관을 향해하도록 만들어질 수 있으며, 폐색에서 약물 혼합을 향상시킬 수 있다. 유사하게, 혈전용해제 및/또는 표면 형상을 포함하는 코팅은 폐색의 파괴를 강화하기 위해 부가될 수 있다.

[0060] 이러한 프로세스의 수치적 세부사항은 순환시스템 폐색의 구체적 특성, 혈전용해 약물, 자기적으로 활성화된 혈전제거 장치의 설계에 따라 다양할 수 있다. 회전 주파수(from about 1 to about 30 Hz, including from about

3 to about 10 Hz)는 자석에 의해 생성될 수 있는 자기장 크기 범위(from about .01 to about 0.1 Tesla)에서 효과적이다(자석은 모두 약 1 cubic foot의 부피, 또는 다소 큰 부피의 코일을 통해). 그라디언트 강도는 약 0.01 Tesla/m 내지 약 5 Tesla/m의 범위 내일 수 있다. 일반적으로, 그라디언트 방향은 영구자석에서는 질량의 중심에 위치하며, 전자석을 사용하는 경우 코일들 중 하나에 위치하며, 조합되는 경우 하나 또는 그 이상의 코일 사이에 위치할 수 있다.

[0061] 순환시스템의 유체 폐색

[0062] 순환시스템에서 유체 폐색이 발생하는 몸체 부분은 다리와 뇌를 포함한다. 이러한 폐색의 2가지 주요한 유체역학적 특성은 혈관계(vasculature)에서 관찰된다: 낮은 혈류 흐름(low blood flow) 또는 완전 폐색(total blockage). 두 경우 모두, 표면의 폐색(occlusion)을 풀기 위한 또는 예를 들어 혈전 물질(thrombus material)을 기계적으로 제거하기 위한 기존의 약물 전달 방법은, 새로운 약물이 기층(underlayer)과 상호작용 가능하도록 제거되는 응고 표면(clot surface)에서 손상된 또는 방해하는 층(layer)을 효과적으로 제거할 수 없다. 이는 종종 위험한 성분들이 하류로 이동하는 결과를 야기하며, 이러한 결과는 더 위험한 폐색이나 사망을 초래한다. 일반적인 유동 상황에서는, 유체 흐름이 목적하는 영역을 효과적으로 관통하거나 지향하지 못하는 장소가 있다. 다른 유동 상황에서는, 작거나(예를 들어, 매우 작은 혈관) 막힌 혈관의 3차원 형상이 너무 복잡하기 때문에 혈전제거 장치(thrombectomy device)가 목적지로 향해하는 것이 불가능하다.

[0063] 혈전 용해(thrombolytic) 과정에는 상이한 혈전 용해 약물이 사용되고 있다. 예를 들어, 스트렙토키나아제(streptokinase)는 심근경색(myocardial infarction) 및 폐색전증(pulmonary embolism)의 경우에 사용된다. 우로키나아제(urokinase)는, 심각하거나 대규모의 심부정맥 혈전증(deep venous thrombosis), 폐색전증, 심근경색, 및 막힌 정맥(intravenous) 또는 투석(dialysis) 캐뉼라(cannulas)에 사용되고 있다. 조직 플라스미노겐 활성화제("tPA" 또는 "PLAT")는, 임상적으로 뇌졸중(stroke)을 치료하는데 사용된다. 리테플라제(reteplase)는, 심장 발작을 일으키는 폐색(occlusion)을 파괴함으로써 심장 발작(heart attacks)을 치료하는데 사용된다. 혈전 제거 장치(thrombectomy device)의 경우, 제품들은 여러 회사에 의해 제조되며, 기계적 추출(mechanical extraction)(Arrow International, Inc., Edward Lifesciences), 벤츄리 제트 기반 메커니즘(venturi jet-based mechanism)(Boston Scientific, Possis Medical, Inc.), 저전력 음향(low-power acoustic)(OmniSonic Medical Technologies, Inc.), 및 찰과상(abrasion) 및 사례(aspiration)(ev3)를 포함하는 기술들을 적용한다.

[0064] 뇌졸중의 경우, 많은 사례에서 tPA가 성공적으로 사용되나, 많은 사례에서 이러한 약물의 효과가, 추가 폐색과 때때로 사망을 일으킬 수 있을 만큼 큰 덩어리의 하류 잔류물(downstream residue)을 남긴다는 것이다. 또한, 환자에게 투여된 정상적 혈전 용해 복용량은, 뇌에서의 출혈의 증가와 관련된다. 대부분의 경우, 폐색과 관련된 혈전 용해제의 화학적 상호 작용의 효과는 느리고 비효율적이며, 폐색의 불완전한 제거를 남긴다. 팔다리의 폐색에서, 약물의 교반과 가이드를 위한 기계적 수단은 제한적이며, 종종 어려우며, 위험할 수 있다. 또 다른 난제의 경우, 시술 부위의 정맥 밸브는 손상되거나 현재 사용되는 시술로는 폐색을 완전히 제거되지 않아서 않는다. 본 발명은, 혈류 폐색(occlusions of the blood flow)의 치료에서 이러한 주요한 장애물들의 취급에 상당한 개선을 이룬 새로운 시스템과 방법을 제공한다.

[0065] 기자성 스테이터 시스템

[0066] (a) 순환시스템(circulatory system)에서 마그네틱 로터(magnetic rotor)를 제어하기 위한 자기장(magnetic field)과 그라디언트(gradient)를 갖는 자석; 및 (b) 순환시스템에서 치료 대상(therapeutic target)과 관련하여 마그네틱 로터를 문치고 통과시키도록 자기장과 그라디언트를 위치시키고 회전하기 위한 제어기를 포함하는 치료 시스템이 제공된다. 이러한 치료 시스템을 이용하여, 순환시스템에서 치료 대상과 약학적 조성물(pharmaceutical composition) 간의 접촉이 증가된다. 다양한 측면에서, 약학적 조성물은 마그네틱 로터에 부착될 수 있으며, 다른 측면에서 약학적 조성물은 마그네틱 로터에서 분리되어 순환시스템에 투여될 수 있다. 구체적 예로서, 약학적 조성물은 혈전용해 약물(thrombolytic drug)일 수 있다.

[0067] 이러한 시스템의 치료 대상은, 아테롬성 플라그(atherosclerotic plaques), 섬유피막(fibrous caps), 지방성 빌드업(fatty buildup), 관상 폐색(coronary occlusions), 동맥 협착증(arterial stenosis), 동맥 재협착증(arterial restenosis), 정맥 트롬빈(vein thrombi), 동맥 트롬빈(arterial thrombi), 뇌 트롬빈(cerebral

thrombi), 색전증(embolisms), 출혈(hemorrhages), 매우 작은 혈관(very small vessel)과 같은 유체 폐색(fluid obstructions)를 포함할 수 있다. 다양한 측면에서, 순환시스템은 환자, 구체적으로 인간 환자의 혈관계(vasculature)이다.

[0068] 다양한 실시예에서, 이러한 치료 시스템은 모터에 결합된 영구자석을 포함하며, 제어기는, 치료 대상과 관련하여 효과적 거리(effective distance), 효과적 평면(effective plane)에 자석을 위치시키고, 효과적 주파수(effective frequency)로 자석을 회전시키는 모터를 제어한다. 다양한 실시예에서, 이러한 치료 시스템은 전류에 의해 구동되는 자기장 강도(magnetic field strength)와 자기장 분극(magnetic field polarization)을 갖는 전자석을 포함하며, 제어기는 치료 대상과 관련하여 효과적 거리, 효과적 평면에 전자석을 위치시키고, 전류를 조절하여 전자석의 자기장을 회전시킨다.

[0069] 이러한 치료 시스템은, 마그네틱 로터와 치료 대상을 보기 위한 디스플레이; 및 마그네틱 로터를 제어하기 위한 유저 인터페이스(user interface)를 더 포함할 수 있으며, 사용자는 회전하는 자기장의 주파수, 치료 대상과 관련하여 회전하는 자기장의 평면, 치료 대상과 관련하여 회전하는 자기장의 거리를 조절함으로써, 치료 대상이 클리어(clear)하도록 마그네틱 로터를 제어한다. 다양한 측면에서, 치료 대상은 인간 혈관의 혈전(thrombosis)일 수 있다. 다양한 측면에서, 마그네틱 로터는 순환시스템에 주입된 마그네틱 나노입자(magnetic nanoparticles)일 수 있다.

[0070] 본 발명의 다양한 측면에서, 마그네틱 로터는, (a) 마그네틱 로터의 회전(rotation)과 자기장의 인력(attractive force)에 반응하여, 자기장으로부터 이격되어 혈관을 따라 빙글빙글 회전(end over end)하며 워킹(walking); 및 (b) 마그네틱 로터의 회전과 자기장의 인력에 반응하여, 유체를 통해 자기장으로 환류하기(flowing back)를 반복함으로써, 유체를 원운동하며 통과한다.

[0071] 다양한 측면에서, 이러한 시스템을 이용하여 치료해야 될 폐색(obstruction)은 인간 혈관의 혈전(thrombosis)이며, 마그네틱 로터는 순환시스템에 주입된 마그네틱 나노입자(magnetic nanoparticles)에 의해 형성된다. 이러한 시스템에서, 마그네틱 로터는, (a) 마그네틱 로터의 회전(rotation)과 자기장의 인력(attractive force)에 반응하여, 자기장으로부터 이격되어 혈관을 따라 빙글빙글 회전(end over end)하며 워킹(walking); 및 (b) 마그네틱 로터의 회전과 자기장의 인력에 반응하여, 유체를 통해 자기장으로 환류하기(flowing back)를 반복함으로써, 유체를 원운동하며 통과한다.

[0072] 다른 실시예에서, 순환시스템에서 유체 흐름을 증가시키기 위한 시스템이 제공되며, 이러한 시스템은 유체에서 마그네틱 로터를 제어하기 위한 자기장을 갖는 자석; 유체 내의 마그네틱 로터와 치료 대상을 사용자에게 디스플레이하기 위한 디스플레이; 및 사용자의 지시에 대응하여 자기장을 제어하기 위한 제어기를 포함하며, 제어기는 a) 치료 대상에 인접하게 마그네틱 로터를 위치시키며, b) 치료 대상과 관련하여 마그네틱 로터의 각도방향을 조정하며, c) 유체를 혼합하고 실질적으로 치료 대상이 클리어(clear)하도록, 유체를 통해 마그네틱 로터를 원운동하며 회전시키고 통과시킨다.

[0073] 다양한 측면에서, 디스플레이는 마그네틱 로터와 치료 대상의 실시간 동영상을 디스플레이할 수 있으며, 디스플레이는 실시간 동영상에서 자기장의 회전 평면의 그래픽 표현과 자기장의 인력의 다른 그래픽 표현을 슈퍼임포즈(super impose)할 수 있다. 다른 측면에서, 자석은 모터와 이동식 암(movable arm)에 결합된 영구자석일 수 있으며, 제어기는 사용자가 치료 대상과 관련하여 자기장의 배치, 회전 평면(rotation plane), 회전 주파수를 조작하도록 원격제어장치를 포함할 수 있다.

[0074] 다른 측면에서, 상기 디스플레이는 원격제어장치를 통해 사용자가 제공하는 지시에 반응하여 그래픽을 조정할 수 있다. 다양한 측면에서, 자석은 모터와 이동식 암에 결합된 전자석일 수 있으며, 제어기는 치료 대상의 위치, 형상, 두께, 밀도를 식별하기 위해 영상처리를 수행하며, 치료 대상이 클리어(clear)하도록 이동식 암을 자동으로 조작하여 자기장의 배치, 회전 평면, 회전 주파수를 제어할 수 있다.

[0075] 또 다른 측면에서, 마그네틱 로터는 자기장의 존재 하에 결합하는 마그네틱 나노입자에 의해 형성될 수 있다. 다른 측면에서, 유체는 혈액과 혈전용해 약물(thrombolytic drug)의 혼합물일 수 있으며, 치료 대상을 약화(erosion)시키고 클리어(clear)하기 위해 혈액과 혈전용해 약물은 마그네틱 로터의 원운동에 의해 혼합될 수 있다. 또 다른 측면에서, 마그네틱 로터의 원운동은, 높은 유동 혈관에서 치료 대상을 포함하는 낮은 유동 혈관으로 혈전용해 약물을 리디렉트(redirect)할 수 있다.

[0076] 이러한 기자성 스테이터 시스템의 일 실시예가 도 1a(사시도) 및 도 1b(단면도)에 도시된다. 단일축(132)에 대한 회전을 포함하는 이러한 시스템의 구성요소들의 작동은 도시된다. 영구자석큐브(102)는 북극(104)과 남극

(106)의 자극(magnetic pole)을 가진다. 여기에 도시된 영구자석(102)은 각 측면이 3.5인치이다. 이러한 영구자석(102)은, 네오디뮴-보론-철(Neodymium-Boron-Iron), 사마륨-코발트(Samarium-Cobalt) 자석 물질을 포함하는, 다양한 영구자석 물질로 이루어질 수 있으며, 훨씬 크거나 훨씬 작게 제작될 수 있음을 참고하라. 이러한 영구자석(120)의 형상은 큐브(cube)일 필요는 없다. 영구자석 물질의 다른 구성은 자기장을 형성하는데 보다 나아, 강도와 방향 측면에서 자기장(magnetic field)과 그라디언트(gradient)의 특성이 최적화된다. 다른 실시예에서, 영구자석 물질은 이러한 시스템을 더욱 작게 만들 수 있는 방향으로 형성될 수 있다. 영구자석 물질을 구성하는 실린더(cylinder)는 이러한 경우의 한 가지 예이다. 그러나, 단순한 직사각형 및 입방체의 기하학 구조가 다소 낡은 경향이 있다.

[0077] 북극(104)과 남극(106)이 존재하는 영구자석(102)의 표면은 마운팅 플레이트(mounting plate, 108)에 폴로 부착되거나 또는 고정된다. 이러한 마운팅 플레이트는 자성 또는 비자성의 물질로 구성될 수 있다. 영구자석 물질의 일부 구성을 위해 자기장을 강화하는데, 선택적으로 자성 물질이 사용될 수 있다. 그러나, 영구자석(102)에 부착하는 데는 비자성 마운팅 플레이트가 용이하다.

[0078] 이러한 마운팅 플레이트(108)는 제1 베어링(112)과 제2 베어링(114)을 통과하는 플랜지(flange, 110)에 부착되며, 제1 베어링(112)과 제2 베어링(114)은 모두 베어링 마운팅 구조(the bearing mounting structure, 116)에 의해 지지된다. 대부분의 스탠더드 베어링들은 최소한 부분적으로 자성을 가진다. 이 경우, 플랜지(110)에서 베어링(112, 114)으로 자기장이 효율적으로 이동하지 못하도록 플랜지(110)는 비자성의 물질로 제작되어야 한다. 이러한 경우가 발생한다면, 베어링들은 플랜지(110)가 베어링(112, 114)에 끌리는 자력(magnetic attraction) 때문에 더 많은 마찰을 발생시킬 것이다.

[0079] 플랜지(110)의 단부는 구동 모터(120)에 연결되는 커플링(coupling, 118)에 연결된다. 모터는 DC 또는 AC 모터일 수 있다. 서보 모터(servo motor)는 높은 수준의 정밀도가 가능하나, 이러한 모터들은 더 비싼 경향이 있다. 어떤 경우에는, 본 발명에 사용된 바와 같이, 일반적으로 대부분의 모터들은 마그네틱 로터의 무선제어를 위해 필요한 속도보다 더 빨리 회전하기 때문에, 원하는 주파수로 영구자석(102)을 돌리기 위해 단계 하향식 기어박스(step-down gearbox)가 필요할 수 있다.

[0080] 구동 모터(120)는 구동 모터(120)를 플랫폼(124)에 부착하는 모터 지지 구조(motor support structure, 122)에 부착된다. 이러한 플랫폼(124)에 부착된 것은 서스펜션 마운팅 브래킷(suspension mounting bracket, 126)(위치하나 도 1b에는 미도시)이며, 이러한 서스펜션 마운팅 브래킷(126)은 서스펜션 암(suspension arm, 128)에 연결된다. 이러한 서스펜션 암(128)은 부착 조인트(attachment joint, 130)를 가진다. 서스펜션 암(128)은, 자석 스테이터 시스템의 최상의 배치형상에 따라 위에서 또는 측면에서 또는 아래에서 지지될 수 있다.

[0081] **기자성 스테이터 시스템의 작동**

[0082] 기자성 스테이터 시스템(602, 도 6에 도시)은 도 2에 도시된 바와 같이 휴대용 지지 베이스(202)를 이용하여 설치될 수 있다. 일단 설치되면, 도 6에 도시된 바와 같이, 컴퓨터 디스플레이(606)와 사용자 제어 버튼(608)을 구비한 컴퓨터 제어 패널(604)은, 공간(610) 내의 사용자 정의 지점(user-defined point)에서 마그네틱 회전 평면(magnetic rotation plane, 616)의 방향을 지정(specify)하는데 사용된다. 자기장과 그라디언트(gradient)는 물리적 공간(610)에서 조작된다. 회전 평면의 법선 벡터(normal vector, 614)는, 제어 버튼(608) 또는 포켓용 제어기(622)를 사용하여, 사용자에게 의해 글로벌 좌표계(612)에서 공간(610) 내 지점에 지정된다. 컴퓨터에 의해 자동적으로 설정될 수 있는 자기장(618)의 최초 방향은, 마그네틱 회전 평면(616) 상에 있다. 사용자는 마그네틱 회전 평면(616) 상에서 자기장 회전(magnetic field rotation, 620)의 방향을 지정한다.

[0083] 컴퓨터 처리과정이 도 7에 도시된다. 공간(610) 내 지점의 식별(identification)은 알고리즘에서 702에 해당한다. 유사하게, 회전 평면의 법선 벡터(614)의 지정(specification)은 알고리즘에서 704에 해당한다. 오른손 좌표계를 사용하여, 자기장은 법선 벡터(614) 주위를 시계방향으로 회전한다. 컴퓨터는 자기장(618)의 최초 방향을 자동으로 설정하며, 이는 알고리즘에서 706으로 도시된다. 사용자는 마그네틱 회전 평면(616) 내에서 자기장 회전의 주파수를 설정한다(708). 마그네틱 그라디언트의 강도는 계산되며(710), 자기장의 강도는 계산된다(712). 이러한 데이터로부터, 마그네틱 시스템을 위한 제어 변수가 계산된다(714). 영구자석 시스템에서는, 제어 변수는 구동 모터의 회전 속도에 상응한다. 전자석 시스템에서는, 제어 변수는 시간당 전류의 변화를 묘사한다. 이렇게 계산되면, 기자성 스테이터 시스템은 단계 716으로 진행된다. 마그네틱 회전 평면(616)이 변경되기를 원한다면(도 7의 단계 718에 묘사됨), 알고리즘은 회전 평면의 법선 벡터(614)의 입력으로 되돌아가며

((loop), 이는 알고리즘에서 단계 704에 해당한다.

- [0084] 도 1a의 기자성 스테이터 시스템이 휴대용 지지 베이스(202)에 부착된다고 가정하면, 플랫폼(124)의 방향은, 서스펜션 암(128)에 부착된 서스펜션 마운팅 브라켓(126)을 통해 사용자에게 의해 설정될 수 있으며, 서스펜션 암(128)은 서스펜션 암 부착 조인트(130)에 자체 부착된다. 서스펜션 암 부착 조인트(130)는 휴대용 지지 베이스(202)에 연결되는 암 포지셔너(arm positioner)에 연결된다. 서스펜션 암 부착 조인트(130)는 이러한 암 포지셔너의 단부에 대해 마그네틱 시스템의 회전을 가능하게 한다. 또한, 서스펜션 암 부착 조인트(130)는 이러한 서스펜션 암 부착 조인트(130)에 의해 허용된 평면에 수직인 평면에서 회전하는 것을 가능하게 한다. 모터 지지 구조(122)를 통해 플랫폼 베이스(124)에 부착된 모터(120)는, 원하는 주파수로 회전한다. 이러한 운동은 구동 커플링(118)을 통해 마운팅 플랜지(110)에 결합된다. 제1 베어링(112)과 제2 베어링(114)는 마운팅 플랜지(110)이 부드럽게 회전하는 것을 가능하게 한다. 이러한 베어링들은 베어링 마운팅 구조(116)를 통해 플랫폼(124)에 부착된다. 회전하는 플랜지(110)는 자석 마운팅 플레이트(108)에 견고하게 부착되며, 자석 마운팅 플레이트(108)는 영구자석(102)에 부착된다. 따라서, 모터(120)의 회전은 영구자석(102)에 전달된다. 영구자석(102)의 단부에서 북자극(104)과 남자극(106)의 위치는 원하는 자기장 회전 평면(616)을 생성한다. 이러한 자기장 회전 평면(616)에서, 자기장은 중심 구동축(132)에 위치한 모든 지점에서 자석의 전면에 대해 평행하게 회전한다.
- [0085] 몸체 내에 자기입자의 조작을 위해, 공간(610) 내에서 사용자 정의 지점은 머리(624) 내부일 수 있으며, 허혈성 뇌졸중 치료(for ischemic stroke therapies)를 위해 자철광 입자(magnetite particles)는 혈전(clot)을 신속하고 안전하게 파괴하기 위해 조작된다. 유사하게, 공간(610) 내에서 사용자 정의 지점은 다리(626) 내부일 수 있으며, 심부정맥 혈전증 치료(deep-vein thrombosis therapies)를 위해 자철광 입자는 혈전을 신속하고 안전하게 파괴하기 위해 조작된다.
- [0086] 자기입자 조작의 예에서, 입자 북자극(particle North magnetic pole, 804)과 입자 남자극(806)을 포함하는 자기입자(802)는, 입자 기준 좌표계(particle reference coordinate system, 808)와 비교하여 시계방향으로 회전하는 기자성 발생 자기장(magnetomotive-generated magnetic field, 812)에 의해 회전된다. 이는 자기입자가 시계방향 회전 각도(810) 방향으로 회전하게 한다. 마그네틱 그라디언트(814)가 인가되고 표면(816)이 존재할 때, 시계방향으로 회전하는 기자성 발생 자기장(812)은 표면에 대해 끌리게 되어, 오른쪽으로 병진 운동(translation, 818)하게 된다.
- [0087] 밀봉 영역(enclosing region, 822)에 포함된 유체(820)의 존재 하에서, 자기입자의 조작은 마그네틱 그라디언트(814)와 결합시 회전 유체 운동(824)을 야기한다. 피(826)를 포함하는 혈관(823) 내에서 혈관 폐색(vessel obstructions, 830)을 파괴하기 위해 사용될 때, 기자성 발생 믹싱(magnetomotive-generated mixing)은 혈전용해(thrombolytic) 약물을 보다 잘 혼합한다. 이는 혈전용해 정량(thrombolytic dose)을 낮출 수 있으며, 혈전용해 약물의 과도한 복용과 관련된 출혈(bleeding)을 줄일 수 있어 보다 안전한 시술을 가능하게 한다. 또한, 이는 혈전용해 과정을 촉진한다.
- [0088] 따라서, 또한 (a) 순환시스템에서의 유체 흐름의 증가가 필요한 환자의 순환시스템에 치료상으로 효과적인 마그네틱 로터의 양(therapeutically effective amount)을 투여하는 단계, (b) 마그네틱 로터를 제어하기 위한 자기장과 그라디언트(gradient)를 갖는 자석을 환자에게 적용하는 단계, (c) 환자의 순환시스템에서 치료 대상과 관련하여 마그네틱 로터를 멈추고 통과시키도록 자기장과 그라디언트를 위치시키고 회전하기 위한 제어를 사용하는 단계를 포함하는, 유체 흐름을 증가시키기 위한 방법들이 제공되며, 순환시스템 내에 치료 대상과 약학적 조성물 간의 접촉은 증가되며 유체 흐름은 증가된다.
- [0089] 다양한 측면에서, 약학적 조성물은 마그네틱 로터에 부착될 수 있다. 다른 측면에서, 약학적 조성물은 마그네틱 로터에서 분리되어 환자의 순환시스템에 투여될 수 있다. 다양한 실시예에서, 약학적 조성물은 혈전용해 약물(thrombolytic drug)이다.
- [0090] 다양한 측면에서, 치료 대상은 아테롬성 플라그(atherosclerotic plaques), 섬유피막(fibrous caps), 지방성 빌드업(fatty buildup), 관상 폐색(coronary occlusions), 동맥 협착증(arterial stenosis), 동맥 재협착증(arterial restenosis), 정맥 트롬빈(vein thrombi), 동맥 트롬빈(arterial thrombi), 뇌 트롬빈(cerebral thrombi), 색전증(embolisms), 출혈(hemorrhages) 및 매우 작은 혈관(very small vessel)과 같은 유체 폐색(fluid obstructions)를 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 순환시스템은 환자, 구체적으로 인간 환자의 혈관계(vasculature)이다.
- [0091] 또 다른 측면에서, 자석은 모터에 결합된 영구자석일 수 있으며, 제어기는, 치료 대상과 관련하여 효과적 거리

(effective distance), 효과적 평면(effective plane)에 자석을 위치시키고, 효과적 주파수(effective frequency)로 자석을 회전시키는 모터를 제어할 수 있다. 다른 측면에서, 자석은 전류에 의해 구동되는 자기장 강도(magnetic field strength)와 자기장 분극(magnetic field polarization)을 갖는 전자석일 수 있으며, 제어기는, 치료 대상과 관련하여 효과적 거리, 효과적 평면에 전자석을 위치시키고, 전류를 조절하여 전자석의 자기장을 회전시킬 수 있다.

[0092] 이러한 방법의 시스템은, 마그네틱 로터와 치료 대상을 보기 위한 디스플레이; 및 마그네틱 로터를 제어하기 위한 유저 인터페이스(user interface)를 더 포함할 수 있으며, 사용자는, 회전하는 자기장의 주파수, 치료 대상과 관련하여 회전하는 자기장의 평면, 치료 대상과 관련하여 회전하는 자기장의 거리를 조절함으로써, 순환시스템에서 치료 대상과 약학적 조성물 간의 접촉이 증가하도록 마그네틱 로터를 제어한다.

[0093] 다양한 측면에서, 치료 대상은 인간 혈관의 혈전증(thrombosis)일 수 있다. 다른 측면에서, 마그네틱 로터는 순환시스템에 주입된 마그네틱 나노입자(magnetic nanoparticles)일 수 있다. 구체적으로, 치료 대상은 정맥 비활브(vein bivalve)의 전체 또는 부분 폐색(blockage)이다. 또 다른 측면에서, 마그네틱 로터는, (a) 마그네틱 로터의 회전(rotation)과 자기장의 인력(attractive force)에 반응하여, 자기장으로부터 이격되어 혈관을 따라 빙글빙글 회전(end over end)하며 워킹(walking), 및 (b) 마그네틱 로터의 회전과 자기장의 인력에 반응하여, 유체를 통해 자기장으로 환류하기(flowing back)를 반복함으로써, 유체를 원운동하며 통과한다.

[0094] 다양한 측면에서, 로터는 약 20nm 내지 약 60nm 직경의 마그네틱 나노입자다. 다른 측면에서, 치료 대상은 환자 머리의 혈관 폐색(vascular occlusion) 또는 환자 다리의 혈관 폐색(vascular occlusion)이다.

[0095] 또 다른 실시예에서, (a) 순환시스템 내의 약물 확산이 필요한 환자의 순환시스템에 치료상으로 효과적인 마그네틱 로터의 양(therapeutically effective amount)을 투여하는 단계, (b) 순환시스템에서 마그네틱 로터를 제어하기 위한 자기장과 그라디언트(gradient)를 갖는 자석을 환자에게 적용하는 단계, 및 (c) 환자의 순환시스템에서 치료 대상과 관련하여 마그네틱 로터를 뭉치고 통과시키도록 자기장과 그라디언트를 위치시키고 회전하기 위한 제어기를 사용하는 단계를 포함하는, 순환시스템에서 약물 확산을 증가시키는 방법이 제공되며, 순환시스템 내에 치료 대상에 약학적 조성물의 확산이 증가된다.

[0096] 다양한 측면에서, 약학적 조성물은 마그네틱 로터에 부착될 수 있다. 다른 측면에서, 약학적 조성물은 마그네틱 로터에서 분리되어 환자의 순환시스템에 투여될 수 있다. 다양한 실시예에서, 약학적 조성물은 혈전용해 약물(thrombolytic drug)일 수 있다.

[0097] 다양한 측면에서, 치료 대상은 아테롬성 플라그(atherosclerotic plaques), 섬유피막(fibrous caps), 지방성 빌드업(fatty buildup), 관상 폐색(coronary occlusions), 동맥 협착증(arterial stenosis), 동맥 재협착증(arterial restenosis), 정맥 트롬빈(vein thrombi), 동맥 트롬빈(arterial thrombi), 뇌 트롬빈(cerebral thrombi), 색전증(embolism), 출혈(hemorrhage) 및 매우 작은 혈관(very small vessel)과 같은 유체 폐색(fluid obstruction)를 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 순환시스템은 환자, 구체적으로 인간 환자의 혈관계(vasculature)이다.

[0098] 또 다른 측면에서, 자석은 모터에 결합된 영구자석일 수 있으며, 제어기는, 치료 대상과 관련하여 효과적 거리(effective distance), 효과적 평면(effective plane)에 자석을 위치시키고, 효과적 주파수(effective frequency)로 자석을 회전시키는 모터를 제어할 수 있다. 다른 측면에서, 자석은 전류에 의해 구동되는 자기장 강도(magnetic field strength)와 자기장 분극(magnetic field polarization)을 갖는 전자석일 수 있으며, 제어기는, 치료 대상과 관련하여 효과적 거리, 효과적 평면에 전자석을 위치시키고, 전류를 조절하여 전자석의 자기장을 회전시킬 수 있다.

[0099] 이러한 방법의 시스템은 마그네틱 로터와 치료 대상을 보기 위한 디스플레이; 및 마그네틱 로터를 제어하기 위한 유저 인터페이스(user interface)를 더 포함할 수 있으며, 사용자는 회전하는 자기장의 주파수, 치료 대상과 관련하여 회전하는 자기장의 평면, 치료 대상과 관련하여 회전하는 자기장의 거리를 조절함으로써, 순환시스템에서 치료 대상과 약학적 조성물 간의 접촉이 증가하도록 마그네틱 로터를 제어한다.

[0100] **기자성 스테이터 시스템의 추가 실시예**

[0101] 도 3은 도 1에 도시된 것에 수직한 평면 상에서 회전하도록 형성된 자석의 실시예를 도시한다. 여기서, 북자극(304)와 남자극(306)을 포함하는 영구자석(302)은, 두 개의 지지 플랜지를 포함한다. 제1 자석 플랜지(308)는

제1 베어링(312)을 통과하며, 제2 자석 플랜지(310)는 제2 베어링(314)을 통과한다. 이러한 베어링들은 자석 지지 구조(316)에 의해 지지된다. 이러한 자석 지지 구조는 중앙 샤프트(318)에 연결되며, 중앙 샤프트(318)는 지지체(320)에 의해 지지된다. 중앙 샤프트(318)는 모터 마운팅 플레이트(322)에 부착되며, 구동 모터(324)는 모터 마운팅 플레이트(322)에 부착된다. 본 실시예에서, 자석 구동 모터 시브(magnet drive motor sheave, 326)는 구동 벨트(328)에 연결된다. 중앙 샤프트를 위한 지지체(320)는 자석 어셈블리 지지 구조(332)에 부착된다.

[0102] 본 실시예에서, 영구자석(302)은 전면에 대해 수직인 평면에서 회전하도록 형성되며, 이에 따라 북자극(304)와 남자극(306)은 동일한 평면에서 회전한다. 구동 모터(324)는 모터 시브(326)를 회전시키며, 모터 시브(326)는 구동 벨트(328)를 회전시킨다. 다음으로, 구동 벨트(328)는 제2 자석 플랜지(310)에 부착된 자석 시브(magnet sheave, 330)를 회전시킨다. 제1 자석 플랜지(308)와 제2 자석 플랜지(310)는 제1 베어링(312)과 제2 베어링(314)을 각각 통과한다. 자석 플랜지(308, 310) 모두는 영구자석(302)에 부착되며, 이에 따라 구동 모터(324)가 영구자석(302)을 회전시킨다.

[0103] 도 4에는, 두 개의 모터 시스템(two-motor system)을 이용하여 어떠한 평면에서도 회전될 수 있는 영구자석(436)이 도시된다. 자석은 북자극(438)과 남자극(440)을 포함한다. 제1 모터(402)는 제1 모터 플랜지(404)를 통해 중앙 지지체(406)에 부착된다. 제1 모터 풀리(first motor pulley, 408)는 제1 모터(402)에 부착된다. 제1 모터 풀리(408)는 제1 모터 벨트(412)를 통해 제1 축 풀리(first axle pulley, 410)에 연결된다. 제1 축 풀리(410)는 제1 축 베어링(first axle bearings, 416)을 통과하는 제1 축(first axle, 414)에 부착된다. 제1 축(414)의 단부에는 제1 마이터 기어(first miter gear, 418)가 있다. 이러한 제1 마이터 기어(418)는 제2 마이터 기어(420)와 결합한다. 제2 마이터 기어(420)는 제2 마이터 기어축(second miter gear axle, 422)에 부착되며, 제2 마이터 기어축(422)는 제2 마이터 기어 베어링(second miter gear bearings, 424)을 통과한다. 제2 마이터 기어 베어링(424)은 자석 지지 요크(magnet support yoke, 426)에 부착된다. 제2 마이터 기어 풀리(428)는 제2 마이터 기어축(422)에 연결된다. 이러한 제2 마이터 기어축(422)은 자석 벨트(433)를 통해 자석 풀리(430)에 연결된다. 자석 풀리(430)는 두 개의 자석 플랜지(432) 중 하나에 부착된다. 자석 플랜지(432)는 자석 베어링(434)을 통과한다. 제2 모터 플랜지(444)를 통해 중앙 지지체(406)에 부착되는 제2 모터(442)는 제2 모터 풀리(446)를 포함한다. 이러한 제2 모터 풀리(446)는 제2 모터 벨트(450)를 통해 제2 축 풀리(448)에 연결된다. 제2 축 풀리(448)는 제2 축(452)에 연결되며, 제2 축(452)은 제2 축 베어링(454)을 통과한다.

[0104] 이런 예에서, 제1 모터(402)는 제1 모터 풀리(410)를 회전시키며, 제1 모터 풀리는 회전력을 제1 모터 벨트(412)를 통해 제1 축 풀리(410)에 전달한다. 제1 축 풀리(410)는 제1 축(414)을 회전시키며, 제1 축(414)은 제1 축 베어링(416)을 이용하여 자유롭게 회전하도록 형성된다. 제1 축(414)을 회전시키면 제1 축(414)에 연결된 제1 마이터 기어(420)가 회전하게 된다. 제1 마이터 기어(418)는 회전력을 제2 마이터 기어(420)에 전달하며, 제2 마이터 기어(420)는 제2 마이터 기어축(422)을 회전시킨다. 제2 마이터 기어축(422)의 회전은 제2 마이터 기어 베어링(424)을 이용함으로써 가능하다. 제2 마이터 기어축(422)을 회전시키면 제2 마이터 기어 풀리(428)가 회전하게 되며, 제2 마이터 기어 풀리(428)는 자석 벨트(433)를 통해 자석 풀리(430)를 회전시킨다. 자석 풀리(430)는 자석 플랜지(432)를 회전시키며, 이를 통해 자석(436)이 제1 축 주위를 회전하게 된다.

[0105] 제2 모터(442)는 제2 모터 풀리(446)를 회전시키며, 제2 모터 풀리(446)는 제2 모터 벨트(450)를 통해 제2 축 풀리(446)를 회전시킨다. 제2 축 풀리(446)를 회전시키면 제2 축(452)이 회전되며, 제2 축(452)은 제2 축 베어링(454)을 이용하여 자유롭게 회전하도록 형성되며, 이를 통해 자석(436)이 제2 축 주위를 회전하게 된다.

[0106] 도 5는 전자석 코일(502)로 구성된 기자성 시스템의 예이다. 전자석 코일(502)은 지지 구조(504)에 부착된다. 각각의 전자석 코일(502)은 동력 공급 케이블(power supply cable, 508)과 동력 공급 리턴 케이블(power supply return cable, 510)을 통해 전원(power supply, 506)에 연결된다. 지지 구조는 두 분절 암 포지셔너(two-segment arm positioned, 512)에 연결된다. 이런 예에서, 각각의 전원(506)은 동력 공급 케이블(508)과 동력 공급 리턴 케이블(510)을 통해 그 해당하는 전자석 코일(502)에 동력을 공급한다. 두 분절 암 포지셔너(512)는 지지 구조(504)가 공간 내에 위치되게 허용한다.

[0107] **기자성 스테이터 시스템(Magnetomotive Stator System) 및 마그네틱 툴 로터(Magnetic Tool Rotor)**

[0108] 또 다른 실시예에서, 유체에서 마그네틱 툴(magnetic tool)을 제어하기 위한 자기장을 갖는 자석, 및 마그네틱 툴의 연마 표면(abrasive surface)을 회전시키고, 치료 대상을 통과하고 주변으로 유체 흐름이 접촉하고 증가하도록 회전하는 연마 표면을 운동(manuever)시키기 위해, 치료 대상과 관련하여 자기장을 위치시키고 회전시키는

제어기를 포함하는, 순환시스템에서 유체 흐름을 증가시키는 치료 시스템이 제공된다. 다양한 측면에서, 순환시스템은 환자, 구체적으로 인간 환자의 혈관계(vasculature)일 수 있다. 다양한 측면에서, 마그네틱 튜는 안정화 로드(stabilizing rod)에 결합될 수 있으며, 마그네틱 튜는 회전하는 자기장에 반응하여 안정화 로드에 대해 회전한다. 또 다른 측면에서, 마그네틱 튜는 자석에 부착된 연마 캡(abrasive cap)을 포함할 수 있으며, 자석은 치료 대상과 맞부딪치며 절단한다. 다른 측면에서, 제어기는, 치료 대상의 대상 지점(target point)에 마그네틱 튜를 위치시키며, 치료 대상을 절단하여 통과하기 충분한 주파수로 마그네틱 튜를 회전시킨다. 자석은 회전하는 동안 자석의 전극이 정기적으로 마그네틱 튜의 반대 전극을 끌어당기도록 배치될 수 있으며, 마그네틱 튜는 안정화 로드에 의해 치료 대상을 향해 밀리며, 마그네틱 튜는 안정화 로드에 대해 회전한다. 다른 측면에서, 자석은 회전하는 동안 자석의 전극이 연속적으로 마그네틱 튜의 반대 전극을 끌어당기도록 배치될 수 있으며, 마그네틱 튜는 자석의 인력에 의해 치료 대상을 향해 당겨진다.

[0109] 도 9는 기계식 혈전 제거 장치(mechanical thrombectomy device, 또한 상술한 "마그네틱 튜"로 지칭됨)를 무선으로 조작하기 위한 기자성 스테이터 시스템의 일 사용예를 도시한다. 본 예에서, 혈관(828) 내의 혈관 폐색(vessel obstruction, 830)은 회전하는 자석(902)에 의해 차단이 해제되며, 자석(902)은 축(908)에 대해 가로 방향으로 북자극(904)과 남자극(906)을 포함한다. 자석(902)은 외부 자기장 벡터(external magnetic field vector, 812)를 따라가며, 이러한 외부 자기장 벡터(812)는 기자성 스테이터 시스템에 의해 무선으로 생성된다. 외부 자기장 벡터는 자기장 회전 각도(810)의 방향에서 시간에 따라 변한다. 자석(902)의 회전은 자석(902) 내의 홀을 통해 안정화 로드(stabilizing rod, 908)를 통과시킴으로써 안정화된다. 자석(902)은 안정화 로드(908)를 중심으로 자유롭게 회전한다. 연마 캡(abrasive cap, 910)은 혈관 폐색(830)과 결합되는 자석(902)에 부착된다. 이러한 연마 캡(910)은, 긴강한 조직에는 최소한의 손상을 주고 혈관 폐색(830)에는 최대한의 손상을 줄 수 있는 코팅 또는 표면 처리를 사용할 수 있다.

[0110] 마그네틱 튜를 사용하는 한 가지 장점은, 큰 마그네틱 로터가 사용될 때, 시간에 따라 변할 수 있는 마그네틱 그라디언트의 사용과, 시간에 따라 변하는 자기장이 말단부(distal end)에서 회전할 수 있는 자석을 구비한 장치들이 구성되는 것을 가능하게 한다. 이를 통해, 약물의 효과를 증폭하거나 혈관계 내의 폐색에 구멍을 뚫는데 사용되는 기존의 임상적 장치들에 비해 훨씬 작고 싼 장치들을 제작할 수 있다. 더 중요하게는, 혈관이나 챔버 내에서 회전 메커니즘(rotation mechanism)을 사용하는 상용 기술들은, 기반부(proximal end)에서 말단부까지 기계적 또는 전기적 전달 시스템(mechanical or electrical transmission system)(이는 장치를 복잡하게 만들 수 있음)을 필요로 하여, 장치를 더 비싸게 만들고, 전체 사이즈를 증가시킨다. 본 발명은 기계적 또는 전기적 전달 시스템의 필요 없이 상부에서 무선으로 기계적 작동을 생성하며, 이를 통해 장치가 더욱 작고 간단하며 제작하기에 싸다.

[0111] 예를 들어, 이러한 시스템은 정맥주사에 의해(intravenously) 주입되는 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA)의 강화를 위해 임상적 설정에서 사용될 수 있다. 자기입자들은 혈전용해(thrombolytic) 전에, 후에 또는 이에 부착되어 주입될 수 있다. 이러한 자석 시스템은 환자와 가깝게 혈전에 인접하여 배치되어 작동될 수 있다. 그러나, 원하는 폐색 상에서 입자들을 모으는데 그라디언트가 충분한 때에는, 이러한 시스템이 변동하는 자기장(a changing magnetic field)을 생성하는 것이 필요하지 않을 수 있다. 마그네틱 믹싱(magnetic mixing)이 요구되는 경우, 자기장은 시간에 따라 변동하거나 변동하지 않는 마그네틱 그라디언트와 조합될 때, 시간에 따라 변할 수 생성될 수 있으며, 이러한 작용은 혈전용해의 작용을 강화시킨다. 따라서, 다른 접근법과 비교하여, 혈전이 보다 빨리 보다 낮게 파괴될 수 있다.

[0112] **기계적으로 강화된 약물 확산(Magnetically-Enhanced Drug Diffusion)**

[0113] 도 11은 유동하는 유체 시스템(moving fluidic system)에 주입된 화학 물질의 확산을 어떻게 기계적으로 제어할 수 있는지를 도시한다. 이러한 모델에서, 유체(A)는 이동하면서 유체 시스템에 침투한다(도 11a의 흰색 영역). 잠시 후에, 유체(B)가 주입된다(음영 영역). 도 11b는 이러한 문제를 보여준다. 유체(B)는 "다리"에 침투하는데 한계가 있으며, 이는 흐름의 속도가 다리 내로 멀리 이동할 수 없기 때문이다. 이 경우, 이러한 시스템은 유체(A)가 유체(B)와 희석되도록 확산(diffusion)에 의존해야 한다. 이는 매우 긴 시간을 요구한다.

[0114] 무엇이 관찰되었는가 하면, 마그네틱 나노입자들이 유체(B)에 배치될 때, 이런 흐름으로부터 나노입자들의 일부를 다리(leg)로 끌어당기도록 자기장과 그라디언트가 이용되며, 이러한 나노입자 일부는 그들과 함께 유체(B)를 때어낸다(도 11c). 이러한 작업을 증폭시키기 위해, 시간변화 측면들(Time-varying aspects)이 변경될 수 있다. 예를 들어, 자기장 회전을, 자기 그라디언트의 강도, 소스 자기장(source field)의 방향, 및 자기입자의 크기와

강도. 때가 이르면, 더 많은 입자들이 다리의 하측에 모여, 순환 패턴(circulation patterns)을 만들기 시작하며, 이것은 확산(diffusion)만을 통해 가능한 것보다 더 빨리 유체(B)를 유체(A)로 확산시킨다. 이런 과정이 더 오래 지속되면, 더 많은 입자들이 수집되며, 유체(A)를 유체(B)가 실질적으로 대체할 때까지 이런 혼합의 효과가 더욱 강해진다.

[0115] 혈전을 제거하는 경우, 다리는 폐쇄된 정맥이나 동맥을 나타낸다. 도면에 도시된 바와 같이, 폐색의 표면에 혈전용해 약물을 접촉시키기 위해, 폐색이 주 흐름(main flow)으로부터 충분히 멀다면 단지 확산의 힘만이 관련된다. 따라서, 일반적으로 순환시스템에서 유체 폐색을 청소함에 있어서, 혈전용해 약물 및 다른 약학적 조성물들은 그들의 영향력에 한계를 가지게 되며, 생체 내의 확산에 대한 의존도는 나쁜 임상 결과를 가져온다. 일반적으로 순환시스템에서 유체 폐색을 청소함에 있어서 혈전용해 약물 및 다른 약학적 조성물들의 영향력은 비교적 짧은 반감기(short half-life)를 가지기 때문에, 본 발명의 기자성 스테이터 시스템은 이러한 과정을 촉진함에 있어서 유리하다. 유체(B)의 치료 농도(therapeutic concentration)가 다리 단부에 전달되는 것(이는 주 흐름의 농도의 일부임)이 목적이려면, 본 발명은 최초에 주입된 훨씬 적은 유체(B) 주입량으로도 동일한 유체(B) 농도를 획득하는 것이 가능하다(도 30 참조). 이것은 본 발명이 강화된 치료 장점들을 제공한다는 것이며, 출혈이나 심지어 사망까지 초래할 수 있는 치료 조성물의 보다 적은 량 사용을 가능하게 한다.

[0116] 본 발명의 다른 장점은, 마그네틱 튜의 경우에서, 이러한 시스템이 아테롬성 플라그(atherosclerotic plaque) 물질과 같은 혈전(thrombus)이나 다른 폐색 물질의 큰 부피를 신속하고 매우 정확하게 연마할 수 있다는 것이다. 본 발명에 따른 무선 기자성 스테이터 시스템을 이용하여 모의 아테롬성 혈전(mock atherosclerotic clot)에 2 프렌치 홀(french hole)(2/3 mm)이 생성된 것이 관찰되었다. 본 발명에서 마그네틱 나노입자를 사용하는 것과 관련하여, 본 시스템은 상대적으로 "부드러운" 청소 동작을 생성하기 위해 자기입자의 정밀한 제어를 가능하게 하며, 이는 정맥 내의 리프 밸브(leaf valves)가 온전하고 손상되는 것을 방지한다. 마그네틱 튜와 관련하여, 이러한 동작은 폐색된 동맥이나 정맥에서 혈전 물질을 제거하기 위해 혈전용해 약물과 조합되어 사용될 수 있다. 혈전 내에서 혈전용해와 같이 사용될 때, 기계적 동작이 최소화되는 것이 요구될 때 혈전용해가 도움이 될 수 있다. 마그네틱 나노입자들을 사용하여, 폐색 정맥으로부터 제거된 물질이 가이드 와이어 상의 작은 자석에 캡처(capture)될 수 있다. 동작의 방법에 따라, 제거된 물질은 작은 것(1 mm 이하 크기의 응고 입자들)이나 또는 혈전 물질과 약물과 자기입자의 불 혼합물(ball mixtures of clot material)로 관찰된다. 자기입자모음(magnetic particle collection) 및 마그네틱 튜 개체(magnetic tool objects) 모두는 표준 이미징 기술을 통해 시각화될 수 있으며, 컴퓨터 복원 경로 계획(computer-reconstructed path planning)을 가능하게 한다.

[0117] 도 12는 본 발명의 자기장 제너레이터(magnetic field generator)의 다른 실시예를 도시한다. 이 도면에서, 제너레이터(1200)는 북극(1206)과 남극(1207)을 구비한 영구자석 소스(permanent magnet source, 1205)로 이루어지며, 축(1210)과 축(1215)에 대한 두 개의 분리된 회전이 가능하다. 축(1210)에 대한 회전을 위해, 자석 소스(1205)는 폴리 벨트(1225)에 의해 회전되며, 폴리 벨트(1225)는 기어 샤프트(g geared shaft, 1226)에 의해 구동되며, 기어 샤프트(1226)는 구동 기어(driving gear, 1230)에 의해 구동된다. 기어(1230)는 스러스트 베어링(thrust bearing, 1235)에 안착되며 모터(1240)에 의해 구동된다. 로터 시스템에 탑재되어 1225, 1226, 1230, 1231은 모터(1245)를 이용하여 회전축(1210)에 대해 회전을 가능하게 한다. 별도의 구동 시스템이 구성요소(1220)와 스러스트 베어링(1235)과 모터(1240)를 이용하여 제2 축(1215)에 대해 회전을 가능하게 한다. 이러한 제너레이터는 조인트 암(jointed arm, 1250)을 통해 배치된다. 도 13에 개략적으로 도시된 바와 같이, 제2 실시예(1300)에 대해 본 실시예(1200)의 장점은 단순함과 작은 크기와 낮은 비용이다. 단점은 제2 실시예(1300)의 제어와 복잡도에 추가된 일부 기능의 부족이다.

[0118] 도 13은 본 발명의 자기장 및 그라디언트 발생 장치의 또 다른 실시예를 개략적으로 도시한다. 도시된 것은 본 발명의 자기장 제너레이터(1300)의 블록다이어그램(block diagram)이다. 3개의 코일(1301, 1302, 1303)은 드라이버(1311, 1312, 1313) 각각으로부터 각각의 커넥션(1321, 1322, 1323)을 통해 전류를 제공받는다. 드라이버(1311, 1312, 1313)는 분배 회로(distributing circuit, 1330)에 의해 각각 별도로 제어되는 전류 소스이며, 분배 회로(1330)는 컴퓨터(1335)로부터 정보를 받는다. 각각의 전류 소스(1311, 1312, 1313)는 요구되는 피크 자기장(peak magnetic field required)을 제공하기 위해 충분한 사인파 전류(sine wave current)를 생성할 수 있다. 많은 경우, 이것은 0.3 테슬라(Tesla)보다 적은 피크 자기장일 수 있다. 각각의 경우에 요구된다면, 전류는 사인파보다 더 복잡한 시간적 변동(temporal variations)을 가질 수 있다. 컴퓨터(1335)에 의해 결정된 바와 같이, 외과의사의 입력(physician input, 1341)에 반응하여, 전류의 분배와 종류 및 코일 각각에 대한 그들의 시퀀스(sequences)가 컴퓨터에 의해 계산될 수 있다. 컴퓨터(1335)의 프로그램으로부터의 구체적 운영 명령(specific operational instruction)은 구체적 동작에 대한 지식에 기반하며, 이를 통한 구체적 명령이 외과의

사에 의해 입력된 본 절차에 따라 동작하도록 제공된다. 제1 실시예에 따른 장치(1200)에 대한 제2 실시예에 따른 장치(1300)의 장점은, 보다 복잡한 자기장 소스와 컴퓨터 입력으로부터 생성된 자기장의 종류에 대한 추가된 유연성(flexibility) 및 새로운 절차에 대한 추가된 개선(refinement)이다.

[0119] 제너레이터(1300)의 회로, 전원 공급 및 제어 디자인은, 마그네틱 코일 디자인, 전원 공급, 및 컴퓨터 및 로직 회로 분야의 기술자에게 공지된 방법을 이용하여 이러한 특성과 사양을 수행하기 위해 개별 유닛으로 이루어진다.

[0120] 본 발명의 방법에 의해 치료될 임상적 케이스에서의 폐색의 두 가지 주요 분류는 부분적 폐색과 완전 폐색이다. 부분적 폐색은 일반적으로 낮은 혈류 흐름을 초래하며, 완전 폐색은 혈류 흐름이 전혀 없다. 두 가지 모두, 혈전 제거를 위해 종래 수단을 통해 전달된 약물의 효능은 일반적으로 어렵고 비효율적이다. 혈전 근처에 약물-혈액 혼합물을 혼합하기 위한 구체적 방법에도 불구하고, 혈전의 표면에 약물을 전달하는 것은 근본적으로 어렵고 비효율적이다. 폐색을 제거하기 위한 본 방법의 주요 한계는, 폐색 상에서의 효과적 약물 활동의 어려움, 제거된 물질의 제거의 불완전성, 혈관에 대한 손상, 그리고 제거된 물질의 하류 구성요소의 약영향을 포함한다. 도 14a 및 도 14b는 혈전에 대한 종래의 치료방법의 어려움과 비효율성에 대한 숨어있는 외과적 이유를 도시하며, 이를 위해 본 발명은 주요한 개선을 제공한다.

[0121] 도 14a는 흐름이 없는 혈관(1400)의 절곡부 단면에서 폐색 물질의 전형적인 축적을 도시한 단면도이며, 약물을 이용하여 이러한 물질을 용해하는 것의 공통적 어려움을 도시한다. 혈관벽(vessel wall, 1405)에 인접한 것이, 내부 경계선(internal boundary edge, 1415)를 구비한 축적된 폐색 물질(deposited occluding material, 1410), "혈전"의 타켓 영역이다. 여기서, 외과의사는 혈전 부근에 약물(1425)을 도입한다. 이는 부분적으로 상호작용하는 물질의 고인 액션 레이어(stagnant action layer, 1430) 및 더 농축되지만 덜 효과적인 약물의 레이어(layer, 1435)의 전형적인 상황을 보여준다. 레이어(1430, 1435)는 혈관(1400)의 영역에 주입된 보다 농축된 혈전용해 약물(1425)로부터 혈전을 분리한다. 혈전과 주입된 약물 간의 새로운 접촉을 위한 수단으로서, 약물의 움직임과 분배가 열 교반(thermal agitation)과 느린 분산(slow dispersion)에 의해서만 발생할 수 있으며, 이는 이러한 작용을 매우 느리고 비효율적으로 만든다. 일부 실무자들이 효율성을 높이기 위해 금속 교반기, 벤츄리 흐름 기반의 제트기, 사운드 기반의 교반 기술을 도입하였으나, 이러한 방법들의 어려움과 한계는 기록되고 있다.

[0122] 도 14b는, 영역(1480)에서의 느린 혈액 흐름 및 혈전 표면(1457)에서 매우 느린 유체(혼합된 혈액과 약물) 흐름을 가진, 굳어진 밸브 리플릿(stiffened valve leaflet, 1470)을 구비한 혈관(1465)의 벽(1460)에 대해 형성된 타켓 폐색(1455)의 단면도이다. 이는 약물의 과도한 사용 없이, 영역(1480)의 상류에서 주입된 약물(375)의 혈전에서의 작은 상호작용을 초래한다. 종래의 방법에서는 혈관을 차단하고 혈전용해제를 천천히 주입하게 되며, 느리고 비효율적인 혈전의 용해와 함께, 많은 양의 혈전용해 약물의 주입으로 인해, 막힌 정맥의 경우에서 거의 동일한 어려움을 보여준다. 일부 종래 치료법은, 혈전 표면(1485)에서의 효율적인 상호작용을 강화하기 위해 영역(1480)에 인공적이고 기계적인, 벤츄리 기반, 사운드 기반의 교반(agitation)을 제공한다. 혈전의 보다 효율적인 용해를 위해, 제트기를 구비한 카테터(catheter)가 혈전용해 약물을 분사할 수 있다. 폐색 물질의 제거는 때때로, 상당한 어려움과 밸브의 손상을 동반하는, 기계적 장치의 주입에 의해 수행된다. 이러한 방법들 모두 일부 경우에는 도움이 될 수 있으나, 일반적으로 효과에서 한계가 있다.

[0123] 도 15a 내지 도 15c는 마그네틱 나노입자들로부터 로드(rod)의 생성에 관한 본 발명의 숨겨진 프로세스를 보여준다. 이들 도면은 증가하는 자기장과 함께 코팅 또는 코팅되지 않은 자기입자들의 형성 시퀀스(sequence)를 도시한 단면도이다. 상승하는 주기 동안(during a rising part of the cycle) 자기장의 증가는, 더 많은 입자들이 로드(rod)가 더 길어지도록 정렬하게 한다.

[0124] 영자기장(zero field)이 도 15a에 도시되며, 입자들(1505)의 임의적인 배열에서 특정 통계적 움직임(certain statistical fluctuation)을 가진 나노입자들이 공간 내에 대략 고르게 분산되도록 정렬된다. 도 15b에는, 이러한 동일한 입자들에 작은 외적 자기장(1510)이 인가될 때, 이들 입자들이 짧고 방향성을 가진 마그네틱 "로드"의 느슨한 정렬(1515)로 형성된다. 도 15c에 도시된 바와 같이, 나노입자의 크기와 부가적 코팅 여부에 따라, 특정의 더 큰 자기장(1520)에서, 마그네틱 로드(1525)로서 정렬된 동일한 입자들이 더 길어진다. 도면에서는, 비록 엄격하게 동일하지 않으며 그럴 필요도 없지만, 로드(rod)는 동일한 크기를 가진다는 것을 보여준다. 이러한 마그네틱 프로세스(magnetic process)는 두 가지 방식으로 관찰될 수 있다: a) 단일(느린) 주기의 자기장 교번(alternation)에서 자기장이 도 15a에서 도 15b로 증가한다, 또는 b) 복수의 주기 상의 증가에서, 생성된 자기장의 피크-투-피크의 크기(peak-to-peak magnitude)가 증가된다. 절대적 크기와 진동 주파수(oscillating

frequency)에 따라, 주어진 진동 주기에서 이러한 작용은 반전되지 않는다. 일반적으로, 본 발명에서 사용된 바와 같이, 이러한 방법은, 비록 다른 범위들도 사용가능하나, 대략 0.02 내지 0.2 테슬라(Tesla)의 자기장을 적용하며, 로드는 0.1 내지 2 mm 길이에서 다양하다.

[0125] 특정 회전 자기장 강도와 자기장 회전 주파수에서, 나노입자 크기와 추가적인 코팅 여부에 따라, 로드는 포화 자기장(saturation field)에 도달하며 최대 길이를 획득하며, 도 16의 그래프에 도시된 바와 같이 성장한다. 로드의 길이는 정확할 필요는 없으며, 곡선은 성장의 일반적 성향을 보여준다. 완전히 성장한 로드 각각은, 입자들의 크기와 회전하는 자기장의 강도에 따라, 많은 경우 10개 또는 그 이상의 복수의 나노입자들을 포함할 수 있다. 로드는, 자기장과 그라디언트에 따라, 그리고 각각의 입자 내의 자철석의 양과 나노입자의 크기에 따라, 뺏기지 않는다. 화학적, 자기적, 이미징의 이유들로, 다른 물질들이 각각의 입자에 부착될 수 있다. 화학물은 혈전용해 약물일 수 있다. 또한, 혈전용해 약물은 독립적으로 주입될 수 있다.

[0126] 도 17은 공간 내에 고정된 소스로부터 발산되는 회전 자기장의 인가에 따른 단일 회전 로드의 빙글빙글 움직임(end-over-end walk)의 기하학적 형태를 도시한다. 도면은, 자기장의 방향과 그라디언트의 견인력(pulling force)을 나타내도록, 단일 회전 로드가 회전하고 움직임에 따라 단일 회전 로드의 8가지 형태의 시퀀스를 도시한다. 입자 각각의 효과적 마그네틱 모멘트(effective magnetic moments)가 로컬 자기장(local magnetic field)과 함께 지속적으로 정렬되고, 그들이 로드와 로드의 마그네틱 모멘트를 유지하기 위해 상호작용을 유지한다는 것이 이해되며, 자기장과 로드는 회전하며, 즉 로드와 자기장의 정렬을 유지한다.

[0127] 특정 이론에 종속됨이 없이, 그리고 후술할 방정식 [1], [2]에서 다루어질 내용이나, 유체(B)는 토크(torque)를 생성하나 로드 모멘트에서 견인력(pulling force)을 발휘하지 않으며, 그라디언트(G)는 견인력을 발휘하나 모멘트에서 회전 토크를 생성하지 않는다. 따라서, 도 17의 모든 단계에서 하방향 화살표로 나타낸 바와 같이, 회전 마그네틱 소스(rotating magnet source)는 이를 향해 잡아당기는 그라디언트(pulling gradient)를 가진다. 일반적으로 직경이 150nm 이하의 작은 마그네틱 나노입자들은 주로 투과성 물질로 작용하며, 이러한 투과성 물질은 공간 내에서 개별적으로 회전할 필요 없이 자동으로 로컬 자기장과 정렬한다. 아무튼, 이들은 위에 상술한 바와 같이 로드를 형성하며, 이들은 그들 스스로 나노 스케일에서 적당한 강성을 가지나 본 발명의 치료를 위한 밀리미터 스케일(millimeter scale)에서는 매우 부드럽다. 도 17에서, 삼각 라벨(trigonometric labeling)은, 회전하는 자기장에 반응하여 우측을 향해 워크(walk)하는 로드와 관련하여 입자에서 변동하는 구성요소의 힘과 토크의 기하학적(삼각형) 측면을 나타낸다. 즉, 로드는 고정된 마그네틱 로드로서 대략적으로 행동한다. 도면에서, 8개의 단계 각각의 자기장 방향은 자기장이 시계방향으로 회전함에 따라 화살표(1701, 1711, 621, 등등)로 도시된다. 로드 마그네틱 모멘트(1702, 1712, 1722, 등등)는 이러한 자기장 방향을 따른다. 도시된 각각의 단계에서, 그러나 아래의 방정식 [2]에 따라, 화살표(1703, 1713, 1723, 등등)는 회전 자기장 소스(rotating field source)의 중심을 향해 하측을 가리킨다. 약 2mm의 로드 길이 스케일에서, 우측으로의 움직임은 소스 자석과의 거리와 비교하여 작다.

[0128] 도 18a 및 도 18b는 소스 자석의 고정된 위치에 대해 소스 자기장이 회전할 때 마그네틱 로드의 농축의 생성의 한계를 도시한다. 자기장과 달리, 그라디언트는 항상 소스의 자기 중심을 향해 당긴다. 자기장(B) 자신은, 작은 마그네틱 쌍극자 모멘트(tiny magnetic dipole moment, μ)에서 단지 정렬 토크(torque of alignment, τ)를 생성한다.

[0129]
$$\tau = \mu B \sin \Phi, \quad [1]$$

[0130] 여기서, Φ 는 모멘트(μ)의 방향과 자기장(B) 간에 각도이다. 균일한 자기장은 그라디언트 없이는 모멘트(μ)에서 힘을 생성하지 않는다. 그러나, 그라디언트(G)는 이하의 방정식 [2]에 따라 작은 모멘트(μ)에서 힘(F)을 생성한다.

[0131]
$$F = \mu G \cos \Phi, \quad [2]$$

[0132] 여기서, Φ 는 모멘트(μ)의 방향과 그라디언트(G) 간에 각도이다.

[0133] 도 18a는 열린 공간에서 로드(rod)에 대해 시스템의 공간적 "해상도(resolution)"의 자연적 모습을 도시한다. 회전 마그네틱 소스의 고정된 위치를 위해, 그라디언트로부터 이를 향한 잡아당김은 로드(1805, 1806, 1807)가 우측으로 이동함에 따라 방향을 바꾼다. 그들은 자기장의 강도의 손실로 인해 증가된 거리를 가진다. 도 18A에서, 회전하는 외부 자기장 소스는 화살표(1810)로 도시된 바와 같이 좌측에 남겨지며, 로드 위치는 고정된 회전 자석의 우측으로 이동한다(여기서는 스크린 아래와 밖). 여기 도시된 단계에서, 3개의 로드(1805, 1806, 1807)를 나타내는 화살표는 회전 소스 자석 시스템의 중심에서 우측으로 멀리 이동한다. 이들의 크기와 관련하여, 그리고 자석 소스에 대한 이들의 거리와 관련하여, 우측으로의 이러한 거리는 증가되며, 자기장 소스와 그라디언트는 각도를 이루며 강도가 줄어든다. 큰 화살표(1810)로 표시된 방향에서, 그라디언트는 입자와 로드 상에서 당기며, 이는 그들의 위치에서 방정식 [2]의 힘에 따라 제공된 견인력(traction)에 의해 구동된다. 그라디언트(G)는, 특히 거리의 역큐브(inverse cube)와 거리의 역사승(inverse fourth power of distance) 간의 변수에 의해, 소스로부터의 거리가 줄어들며, 자기장은 소스 중심으로부터 거리의 역큐브와 대략적으로 같이 이러한 소스로부터의 거리가 줄어든다. 또한 이러한 이동에서, 이들은 인력 그라디언트(attractive gradient)를 잃으며, 이동 표면으로 이들을 끌어 내리는 것이 요구된다. 이들은 결국 견인력을 잃는다. 이것의 결과는, 도 18b에 도시된 바와 같이, 아래의 도 18a에 설명된 매커니즘의 결과로서, 그라디언트의 각도가 좌측에서 우측으로 변경될 때 발생하는 입자의 분포(distribution of particles)를 나타낸다. 이러한 그래프는 자석 소스의 고정된 위치용이며, 이러한 이동 로드 시스템의 "해상도"를 설명하는데 유용하다. 실제로, 긴 폐색(long occlusion)용으로 필요하다면, 이를 치료하기 위한 임상적 전략에 따라, 이러한 소스는 이동될 수 있다.

[0134] 도 18a에 설명된 동작의 시퀀스는, 회전 자석 소스의 고정된 위치를 위해, 로드(rod)가 이동함에 따라 거리에 대한 힘의 감소는 대략적으로 도 18b에 도시된 바와 같이 로드 활동의 분포를 초래하며, 화살표는 단지 자석에 가장 가까운 최대 밀도 영역을 가리키며, 위치에 대한 로드 이동의 의존도를 나타내며, 로드(rod)가 자석 소스에 가장 가까울 때 최대 강도를 가진다.

[0135] 단일 회전 로드(rod)의 자기 역학(magnetic mechanics)은 후술할 계산에 따라 본 발명의 부드러운 브러시 수량(soft brush quantities)을 제공한다. 이러한 조건들은 상대적으로 띄엄띄엄 부착된 혈전 물질을 갖는 로드 번들(rod bundles)에만 직접 적용된다는 것이 이해된다. 아래에 설명된 바와 같이, 이러한 혈전 물질이 로드와 무리 지어 지도록 허용되는 회전 자기장에서 로드를 작동시키는 매우 유용한 방식은, 안정적이며 자기적으로 이동시킬 수 있는 부드러운 클럼프(soft clumps)를 이끌어낸다. 이러한 방식은 여기서의 계산을 따르지 않는다. 그럼에도 불구하고, 여기서의 계산은 가볍게 부하가 주어질 때 회전 정련 로드(rotating scouring rods)의 숨겨진 행동양식과, 작은 폐색 물질의 경우에 사용되는 방식과, 또는 시술의 정밀도(delicacy of the procedure)나 정맥의 크기가 클럼프 재질을 견디는 것을 허용하지 않는 경우를 나타낸다. 이러한 경우들은 브레인(뇌)의 일부 폐색에서 발생할 수 있다.

[0136] 여기서, 단순함을 위해 로드는 강성(rigid)으로 취급된다. 도 19a는 약물의 혼합과 혈전 표면에서의 상호작용을 강화하기 위해 난류를 발생시키는 회전 로드에서 회전력과 에너지를 생성하는 삼각법을 도시한 상세도이다. 회전 자기장(B)의 동작 요소는 로드 마그네틱 모멘트의 방향에 의해 정의된 평면에서 마그네틱 모멘트(μ)의 단일 로드(rod)에 주어진 모멘트에서 도시되며, 자기장(B)이 x축으로부터 각도(β)로 지시될 때와 동시에 자기장(B)의 방향이 도시된다. 이 경우, (상수) 모멘트(μ)는 x축으로부터 각도(θ)로 가리켜진다. 따라서, 이 경우 외부 소스 자석에 의해 모멘트(μ)에 생성된 토크(τ)의 강도는 방정식 [3]에 의해 주어진다.

[0137]
$$\tau = \mu B \sin(\beta - \theta), \quad [3]$$

[0138] 도 19b는, 대칭 로드(rod)의 중앙에 중심을 잡은 좌표계에서, 각도힘(the angular force, $F(\theta)$)이 대칭으로 추정되는 로드(rod)에 표시된다. 이것은 자석 소스와 거리와 비교하여 로드(rod)의 크기가 작을 때 일어날 수 있는 상황이다. 이에 따른 힘

[0139] $F_{\theta} = 2\mu (B/L) \sin(\beta - \theta)$ [4]

[0140] 은 로드 길이(L)의 단부의 자기장(B)에 의해 생성된다.

[0141] 항력(drag force)는 각도 의존도(θ^2)를 통해 표준 역학으로부터 예상될 수 있다. 즉,

[0142] $F_{\text{drag}} = -C\theta^2$ [5]

[0143] 여기서, C는 비례상수(proportional constant)이다. 이러한 (표준) 가정으로부터, 대칭 로드를 위한 운동의 최종 방정식은

[0144] $m l \theta / 4 = 2\mu \beta / l [\sin(\beta - \theta)] - C\theta^2$ [6]

[0145] 또한, 각도 $\alpha = \beta - \theta$ 를 정의하고, 각도 회전 주파수(angular rotational frequency, ω)를 통해 $\beta = \omega t$ 라 하면, $\alpha = \beta - \theta$ 이고 따라서, $\alpha = -\theta$ 이다. 방정식 [3]은

[0146] $M l \theta / 4 = (2\mu B / l) \sin \alpha - C(\omega - \alpha)^2$ [7]

[0147] 이다.

[0148] 영구 리드각(constant lead angle, α)을 위해, 이는

[0149] $\sin \alpha = c l \omega^2 / 2\mu B$ [8]

[0150] 로 단순화된다.

[0151] 영구 리드각(α)을 유지하는 최대 주파수(maximum frequency, ω_0)는

[0152] $\omega_0^2 = 2\mu B / c l$, [9]

[0153] 이다.

[0154] 여기서, $\alpha = \pi/2$, 즉, 90도이다.

[0155] 최대 주파수(ω_0)보다 더 큰 일부 각도 주파수에서, 모멘트(μ)는 자기장 회전을 따를 수 없으며, 시스템은 불안정해진다. 훨씬 큰 주파수에서, 자기장은 $\pi/2$ 미만에 의해 그리고 $\pi/2$ 보다 큰 나머지 절반의 시간을 위해 이 끌리기 때문에 동작은 본질적으로 멈춘다. 따라서, 이러한 두 개의 토오크는 상쇄된다. 이러한 이유로 인해, 운동 에너지는 도 19c에 도시된 바와 같은 주파수 의존성(frequency dependence)을 보인다. 구체적으로, 운동 에너지 T는

[0156] $T = 2 \times (1/2)(m/2)(1/2)^2 \theta^2$ [10]

- [0157] 이다.
- [0158] 도 19c는 최대 주파수(maximum energy)가 $T_0 = (mI^2/8)\omega_0^2$ 이며 $\omega = \Theta$ 에서 로드의 운동 에너지의 회전 주파수에 대한 의존성을 표현하는 그래프이다. 즉, 단일 로드에게 허용되는 피크 회전 운동 에너지는 로드의 질량, 길이에 의존하며, 로드가 자기장 회전을 따라 할 수 없는 포인트까지 각속도(angular velocity)에서 이차(quadratic)이다.
- [0159] 상술한 마그네틱 나노입자 로드의 형성과 기계적 행동의 이해와 더불어, 가장 단순하게는 의학적 응용에 적용되는 본 발명의 시스템과 방법의 사용법이 도시될 수 있다. 나노입자 시스템은, 혈관 내에서 폐색에 작용하는 유연한 마그네틱 로드의 집단으로 행동(그리고 시각적으로 표시되는)하는 것이 밝혀졌다. 먼저, 상술한 도 14a 및 도 14b에 언급된 두 가지 특징적 문제가 되는 치료는 회전 로드의 도입으로 도시된다.
- [0160] 도 20a는 본 발명의 회전 로드를 통한 난류 도입의 실용적 이점을 도시한다. 완전 공간 폐색을 가진 혈관의 부분이, 종래 방식으로 치료된 도 14a의 문제의 본 발명의 방법에 따른 치료를 보여준다. 도 20a는 흐름이 없는 루멘(lumen, 2000)의 단면도이며, 루멘(2000)은 혈전(2005)를 가지며, 폐색 근처에 혈전용해 약물(2010)의 신규 공급이 주입된다. 3개의 회전 마그네틱 로드(2030)(not to scale)가 새로운 약물(2010)과 함께 주입되며, 이들은 이들이 회전하는 자기 소스(미도시)의 방향(2025)으로 당겨지면서 로컬 난류를 생성한다. 시계방향 회전(clockwise spinning rotation)과 더불어, 로드는 신선한 약물과 혼합되며, 회전하는 외부 자기장 소스가 이동함에 따라 로드가 좌측으로 천천히 이동하면서 혈전(2005)의 표면을 쓸게 된다. 혈전(2005)의 작은 입자들은 우측(2035)에 축적되며, 도 21a에 도시된 바와 같이 회전이 지속될 때, 작은 입자들은 볼(ball)을 형성한다. 이러한 상황은 도 14a의 상황(작은 혼합 작용을 갖는 약물의 정적인 응용에서, 혈전의 제거를 위해 긴 시간에 의존해야 하는 상황)과 비교된다.
- [0161] 도 20b는 루멘(2050)의 상부 영역의 단면도이며, 본 발명의 방법과 장치가 도 14b에 도시된 경우에서 표준 방법에 의한 비효율적인 혈전 제거의 문제를 해결하기 위해 도시된다. 이 경우는 다리 동맥(leg artery)에서의 부분 폐색을 묘사할 수 있다. 여기서, 도 14b에서 표현된 바와 같이, 천천히 흐르는 혈액(2090)이 부분적으로 차단된 루멘(2050)에 있다. 혈전 물질(2058, 2062)은 밸브 리플릿(valve leaflet, 2060) 주위에 형성되어 밸브 리플릿(2060)을 굳게 만들며, 영향을 줄 정도이나 전체는 아닌 흐름 감소를 야기한다. 이 경우, 혈관(2050)은 완전히 막힌 것은 아니며, 흐름 감소는 부분 폐색과 경화 밸브(2060)의 경화에 따른 것이다. 도 14b에 설명된 바와 같이, 혈액 흐름은, 비록 느리나, 폐색 물질고의 비효율적 접촉과 함께 주입된 약물을 운반한다. 본 발명의 방법에서, 회전 정련 로드(rotating scouring rods, 2055)의 작용은, 약물 접촉을 대폭 증가시키고 작은 스케일에서 부드러운 스커핑(scuffing)을 제공하도록, 혈전(2058, 2062)에 작용하는 것이 도시된다. 영역(2080, 2085)에서의 난류 흐름은 회전하는 로드(2055)에 의해 발생되며, 로드(2055)의 작고 유연한 구조는 이런 영역에서 혈관벽(2070)이나 밸브 리플릿(2060)을 파손하는 일 없이 작동할 수 있다. 일부 경우에는, 자기적 특성이 스며든 이런 제거된 물질들이 자기적 수단(magnetic means)에 의해 하류에서 포집된다.
- [0162] 특정 조건(특히 느린 유속)에서 회전이 지속될 때, 혈전 물질과 마그네틱 나노입자들은 이하 도 21b에서 설명된 바와 같이 마그네틱 볼(magnetic ball)을 형성할 수 있다. 다시, 특정 이론에 종속됨이 없이, 자기입자들이 회전함에 따라 이들이 혈전의 표면과 결합되는 것으로 믿어진다. 이러한 혈전이 작은 조각으로 부서짐에 따라, 이러한 자기입자들은 자철석과 혈전 물질들로 구성된 공 모양의 구조(ball-like structure)로 캡슐화된다. 이러한 구조는 몇 가지 유리한 이점을 가진다.
- [0163] 1. 이런 개체는 상호작용하는 표면적을 늘림으로써 그리고 혈전용해 약물의 보다 효율적인 순환을 야기함으로써 혈전의 파괴를 촉진한다.
- [0164] 2. 이런 구조는 작은 색전(emboli)을 포집하며, 이런 색전을 볼 구조 내에 감쌈으로써 색전이 도망치는 것을 방지한다.
- [0165] 3. 이런 구조는 이것이 혈전용해 약물에 의해 용해됨에 따라 지속적으로 천천히 파괴된다.
- [0166] 4. 대신에, 이런 구조는 자석 팁 장치(magnet-tipped device)를 통해 재수집될 수 있으며, 이를 통해 보다 큰 색전과 자기입자들을 포집할 수 있다.
- [0167] 약물 전달의 적절한 속도와 함께, 혈전과 자기 로드 상호작용의 특성과 나이에 따라, 마그네틱 로드 정련 절차(magnetic rod scouring process)는 혈전 물질과 로드를 혼합하기 위해, 설명된 바와 같이 마그네틱 로드와 결합된 혈전 물질의 작고 거의 구형의 볼을 제공하기 위해, 조정될 수 있다. 근본적으로, 이러한 조건들은 마그네

틱 절차 중에 약물의 농도와 적용 속도에 따라 결정된다. 폐색 치료에 대해 훈련된 의과사들은, 제거의 완성을 위한 최상의 특성(강성 및 크기)을 가진 볼을 형성하기 위해 약물 전달 속도의 판단력(judgment)을 사용한다.

- [0168] 이런 기술의 적용은 아래에 설명된다. 도 21a는 혈관(2120)의 단면도이며, 혈류 흐름이 없는 혈관(2120)은 혈전(2130)에 의해 완전히 차단되었다. 여기서, 마그네틱 로드(2122)는 시계방향으로 회전하는 자기장을 통해 폐색(2130)에 가까운 근부(proximal) 근방 영역을 혼합하며, 순환 패턴(1035)을 발생한다. 혼합 영역(2125)은, 혈전 물질, 혈전용해 약물, 그리고 소량의 마그네틱 로드 물질의 혼합물을 포함한다.
- [0169] 도 21b의 단면도에서, 혈관(1020) 내에서의 이러한 회전 상호작용은 지속되며, 볼(2140)이 포집된 색전과 소량의 마그네틱 로드 물질을 사용하여 혈전(1030)에서 제거된 물질로 형성되기 시작한다.
- [0170] 도 21c에서, 회전하는 볼(2140)은 확대되며 치료를 촉진한다. 혈관(2120)에서 막힌 채널이 개방되며, 폐색 물질의 작은 잔존물(2150)을 남긴다. 볼(2140)은 여전히 회전하며 회전하는 마그네틱 소스(미도시)의 그라디언트의 힘에 의해 위치에 고정된다.
- [0171] 도 21d는 완성된 혈전 볼(2140)의 포집과 제거를 위한 수단을 도시한다. 적절한 시간에, 복원된 혈류 흐름이 혈전 볼(2140)을 하류로 흘러 보내기 전에, 자석 팁 프로브(magnet-tipped probe, 2145)가 삽입되며, 볼 구조(1040)를 제거하기 위해 자석 팁 프로브(2145)를 회수하여 볼 구조(1040)를 포집한다.
- [0172] 도 22는 혈관(2255)의 단면도이며, 혈관(2255)은 밸브 리플릿(1160)을 포함하며, 그 중 하나(2262)는 폐색 물질(2263)을 가지며, 이러한 폐색 물질(2263)이 밸브(2262)를 차단하여 밸브(2262)가 작동하지 않는다. 혈액은 화살표(2270) 방향으로 천천히 흐른다. (여기에 도시되지는 않으나 도 12 또는 도 13에 도시된 것과 같은) 외부 자기장 제너레이터가 이런 영역에 회전하는 자기장을 생성하며, 이런 영역에서 회전하는 나노입자 로드(2275)가 예를 들어 위의 도 20b에 도시된 바와 같은 방식으로 혈전 침전물(2263)에 작용한다. 도시된 마그네틱 로드(2275)는 실제로 혈전(2263)에 인접한 공간 내의 이런 다수의 로드의 구성원일 수 있다. 이러한 로드는 유연하며, 2263의 좁은 코너에서 기능할 수 있도록 상술한 바와 같이 약 1 내지 2 밀리미터보다 짧은 길이에 브러싱될 수 있다. 실험실 테스트에서, 로드(2275)는 2263과 같은 모델 공간(약 2 센티미터 넓이와 3 밀리미터 깊이)에서 물질을 제거하도록 기능하였고 약 100 평방 밀리미터의 혈전 물질을 제거하였다.
- [0173] 도 23은 더 큰 혈관(2305)로부터 뺀어 나온 작은 혈관(2300)의 단면도이다. 이러한 작은 혈관은 도시된 바와 같이 절곡될 수 있으나, 뇌나 다른 곳의 혈전일 수 있는 혈전(1215)으로 접근하는 마그네틱 로드(2310)의 이동과 같은 이동 왕래를 방해하지 않는다. 이러한 작은 혈전(2315)은, 위에 도 22의 2255와 같은 일반적으로 더 큰 혈관을 위해 설명된 것과 같이 씻겨질 수 있다. 이러한 스크빙(scubbing)은, 자기장과 그라디언트의 적절한 선택을 통해, 혈전 물질의 매우 작은 조각들을 제거하기 위해 생성될 수 있다. 이러한 입자들은 크기에서 몇 미크론(micron)까지 있을 수 있으며, 하류에서의 추가 손상을 야기하지 않는다. 2315와 같은 혈전을 제거하는 본 방법의 장점은, 폐색이 전체이고 종래의 기존 방법으로 도달하기 어려울 수 있으나, 회전하는 외부 자기장은 이러한 폐색 지점에 로드를 이동시킬 수 있다. 가능하다면, 혈전용해 약물이 종래와 같이 혈전 영역에 도입될 수 있다. 이런 영역에서, 로드(2310)의 혼합 작용은 약물의 작용이 정적인 전달보다 훨씬 빨라지도록 할 수 있다.
- [0174] 비록 자기입자들이 섬세한 구조를 부드럽게 청소하기에 충분하지만, 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke)과 같이 뇌의 일부가 혈액 부족인 경우, 신속하게 물질을 제거하는 것이 때때로 필요하다. 자기입자들에서 사용된 동일한 원리가 더 큰 마그네틱 구조에 적용될 수 있으며, 이러한 마그네틱 구조는 특히 기계적 연마(abrasion)를 통해 혈전을 신속하게 제거하며, 동시에 폐색으로 흐르는 혈전용해 약물의 흐름을 증가시키도록 설계된다. 여기서는 혈전 제거(thrombectomy) 장치라고 지칭되는, 이러한 큰 마그네틱 구조는 그 표면에 연마 물질이 입혀진 구체(sphere)일 수 있다. 이들은, 이러한 특정 시술 후 제거가 필요하다는 것을 항상 고려하여, 서브밀리미터(sub-millimeter)에서 밀리미터 또는 그 이상의 크기일 수 있다. 이러한 기술은 종래 기술에서 일반적으로 보던 색전보다 더 작은 잔존 색전(smaller residual emboli)을 만든다. 기존 방법에 대해 이 방법의 추가 장점은 제거된 물질을 제어할 수 있는 자기적 특성이다. 본 발명에서 마그네틱 모멘트를 가진 구체(즉, "마그네틱 볼")로 도시된 혈전 제거 장치는 이러한 장치의 회수를 단순화하기 위해 테더로 연결될 수 있다. 대안으로, 이러한 장치는 자기입자들에서 제안된 것과 유사한 방식(즉, 자기적 팁 가이드 와이어(magnetically-tipped guide wire)를 사용)으로 회수될 수 있다. 볼의 표면은 이하 후술하는 것 중 하나 또는 그 조합으로 이루어질 수 있다:
- [0175] 1. 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging), X-ray, PET, 또는 초음파 기술의 시각화(visualization)를 가능하게 하는 콘트라스트 촉진제(Contrast agent) 또는 촉진제들

- [0176] 2. 폐색의 파괴를 촉진하는 약물
- [0177] 3. 연마를 촉진하는 최적화된 표면 형상
- [0178] 4. 연마를 촉진하는 연마 표면
- [0179] 도 24a는 본 발명에서 구체(2430)로 표현된 자기적으로 활성화된 혈전 제거(thrombectomy) 장치의 기존 작동 구성요소를 도시한다. 볼(2430)은 남극(2410)과 북극(2420) 단부를 가진 영구 자석 모멘트를 포함한다. 반시계방향(2440)으로 진행하는 외부적으로 인가된 자기장(2450)은 이러한 볼이 회전하도록 만든다. 도 24a의 경우와 같이 마그네틱 그라디언트가 존재하지 않으면, 표면(2460)에 대해 끄는 힘(traction)이 발생하지 않으며, 볼은 이동하지 않는다.
- [0180] 도 24b는 근본적으로 고정되어 주어진 방향(2480)으로 마그네틱 그라디언트(2480)이 존재한다는 것만 빼고 도 13a와 동일한 경우를 도시하며, 마그네틱 그라디언트(2480)는 2480의 방향으로 힘을 생성하며, 이러한 힘은 혈관벽에 마그네틱 볼(2430)이 눌러지도록 마그네틱 볼(2430)에 작용한다. 따라서, 끄는 힘이 생성되며, 이동하는 움직임이 자기장의 반시계방향(2440)과 함께 방향(2470)으로 발생한다.
- [0181] 이러한 기술의 응용은 이하에서 설명된다. 도 25a는 완전히 차단되어 혈류 흐름이 없는 혈관(2510)의 단면도이다. 여기서, 마그네틱 볼(2530)은 폐색(2515)에 가까운 근부 근방 영역을 혼합하며, 동시에 폐색의 표면(2522)을 기계적으로 연마한다. 표면(2522)에 대한 접촉은 방향(2520)으로의 그라디언트에 의해 생성되며, 그라디언트는 방향(2520)으로 이동하는 힘(translational force)을 야기한다. 볼(2530)의 시계방향 움직임은 순환 패턴(2525)을 야기하며, 이러한 순환패턴(2525)은 혈전용해 약물의 작용을 촉진한다.
- [0182] 도 25b의 단면도에서, 혈관(2510) 내의 회전 상호작용은 지속되며, 볼(2530)은 이동 방향(2520)을 향해 폐색(2515)에 깊은 침투를 만든다.
- [0183] 도 25c에서, 자기적으로 활성화되는 회전 볼(2530)은 혈관(2510) 내의 막힌 채널(2535)을 개방하면서 혈전 물질(2515)의 작은 잔존물을 남긴다.
- [0184] 도 25d는 혈관(2510)으로부터 자기적으로 활성화된 볼(2530)의 포집 및 제거를 위한 수단을 도시한다. 외부 자기장(2520)은 더 이상 회전하지 않거나 제거되며, 이로 인해 볼은 더 이상 우측으로 이동하지 않는다. 적절한 시간에, 복원된 혈류 흐름이 혈전 절제 볼(2530)을 하류로 흘러 보내기 전에, 자석 팁 프로브(magnet-tipped probe, 2540)가 삽입되며, 볼(2530)을 제거하기 위해 자석 팁 프로브(2540)를 회수하여 볼(2530)을 포집한다.
- [0185] 도 26a의 단면도는 혈관(2605) 내에서 테더(2630)로 연결된 자기적으로 활성화된 볼(2610)을 도시한다. 테더(tether, 2630)는 도 26b 또는 도26c에 도시된 부착을 이용하여 자기장에서 볼(2610)이 회전하는 것을 허용한다. 도면에서, 자석의 북극(2640)과 남극(2645) 단부는 검은 화살표의 단부에 도시된다. 자기장(2640-2645)의 자유 회전은 혈관(2605) 내부의 혈전이나 플라크 물질(thrombus or plaque material, 2620)을 연마하는 것을 가능하게 한다. 테더(2630)는, 도 25d에 도시된 자기적 팁 와이어(magnetically-tipped wire, 2540)의 사용 없이, 자석(2610)을 수동으로 회수할 수 있는 것을 보장한다. 테더(2630)는 도 26b 와 도 26c의 방법 및 장치에 따라 설계되면 회전하면서 볼(2610)에 감기지 않는다.
- [0186] 도 26b는 테더(2660)의 제1 실시예를 도시하며, 테더(2660)는 축(2650)과 자석(2610) 주위로 회전을 가능하게 한다. 도면에서, 테더 단부(2665)는 축(2650)에 대해 자유 회전이 가능하도록 느슨하게 회전축(2650)에 삽입된다. 북극(2640)과 남극(2645) 화살표는 볼(2610)의 자화 방향(magnetization direction)을 표시한다.
- [0187] 도 26c는 테더의 제2 실시예를 도시한다. 테더(2670)는 루프(loop, 2675)에 수직인 축(2650)과 자석(2610) 주위로 회전을 가능하게 한다. 도면에서, 테더는 루프(2675)이며, 루프(2675)는 축(2650)에 대해 자유 회전이 가능하도록 자석의 축(2650)을 느슨하게 감싼다. 화살표(2680)의 북극(2640)과 남극(2645) 단부는 볼(2610)의 자화 방향(magnetization direction)을 표시한다.
- [0188] 또한, 본 발명에서 설명된 기술들은 도 27에 도시된 혈관(2705)의 취약한 플라크(vulnerable plaque, 2715)의 제거에 사용될 수 있다. 도 27에서, 혈관(2705)의 단면도가 도시되며, 혈관(2705)의 상부와 하부에 취약한 플라크(2715)가 도시된다. 회전하는 마그네틱 볼(2710)이, 도 25c에 도시된 폐색(2515)을 제거하는데 그리고 도 26a의 테더(2630)에 사용된 방식과 유사하게, 플라크(2715)를 연마하는 것이 도시된다. 이는, 외부적으로 생성된 그라디언트(externally-generated gradient, 2720)를 이용하여 이러한 연마 동작이 플라크(2715)를 향해 상측으로 이동되도록 함으로써 가능하다. 또한, 배출된 물질이 용해되도록 혈전용해 약물의 사용도 가능하다.

[0189] 자기입자들과 자기적으로 활성화된 혈전 절제술 장치가 현대적 이미징 기술을 통해 보여질 수 있도록, 입자들은 코팅을 포함해야 하며, 이러한 코팅은 입자들이 이미징 기술에 의해 투과되지 않게 만든다. 예로서 콘트라스트 코팅은 x-ray, PET, MR 및 초음파를 포함한다. 이런 코팅의 장점은 혈류 흐름의 부족으로 인해 정상적으로는 보이지 않는 혈관의 재건 능력이다. 유사하게, 입자들을 제어하고 재수집할 수 있는 능력은, 종래의 콘트라스트 촉진제에서 볼 수 있던 독성 부작용(toxic side effect)을 줄인다. 예를 들어, x-ray 콘트라스트 촉진제는, 이들이 혈류 흐름에 의해 씻겨 나가고 높은 밀도에서 낮은 유속의 혈관으로 이동할 수 없기 때문에, 일반적으로 여러 번의 주사를 필요로 한다.

[0190] 도 28a는 더 큰 혈관(2810)로부터 뺀어 나온 작은 혈관(2820)의 단면도이다. 이런 작은 혈관(2820)은 도시된 바와 같이 절곡될 수 있으나, 마그네틱 로드 집합(magnetic rod collection)의 워킹 이동(walking travel)과 자기적으로 활성화된 볼(magnetically-enabled ball)의 회전 운동(rolling motion)을 방해하지 않는다. 두 개의 기술 모두 작은 혈관(2825)의 우측에서 시작하여 폐색(2815)으로 접근하는 것으로 도시된다. 박자에 맞춰 후속 지점에서, 마그네틱 볼 또는 마그네틱 로드 집합(2825)의 위치는 2826, 2827, 2828, 2829로 표시된 지점에서 식별된다. 입자 집합 또는 마그네틱 볼의 이동 방향은 몸체에서 연장된 화살표(2830)로 식별된다.

[0191] 도 28b는 도 28a에 도시된 단면도와 동일하다. 이러한 도면에서, 입자 집합 또는 마그네틱 볼의 이미지화된 위치는 서로 연결되며, 컴퓨터가 경로(2835)를 재구성하는 것을 가능하게 한다. 이러한 경로는, 인체를 확인하기 위한 수술전 영상(preoperative images)에 그리고 이러한 경로를 따라 네비게이션(navigation)이 요구되는 시술을 계획할 때 참조될 수 있다.

[0192] **시스템에서 사용을 위한 구성들(Compositions for Use in the System)**

[0193] 약학적 조성물과의 조합이든 아니든, 마그네틱 나노입자의 다양한 조합이 환자에게 투여하기 위해 사용될 수 있다. 이 분야의 당업자는 마그네틱 나노입자와 함께 또는 나노입자와 별도로 투여하기 위해 다양한 약학적 조성물, 약물, 화합물을 조합하는 방식을 인식하고 있다. 또한, 당업자는 코팅되지 않은 나노입자에 더하여 코팅된 나노입자를 조합하는 방식을 인식하고 있으며, 이러한 방식은 코팅과 치료해야 할 치료 대상에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시예에서, 마그네틱 나노입자의 다양한 조합은 깔끔하게 투여될 수 있다. 다른 실시예에서, 다양한 조합과 약학적으로 허용되는 캐리어(carrier)가 투여될 수 있으며, 다양한 조합일 수 있다. 약학적으로 허용되는 캐리어는 당 분야에서 공지되어 있다. 예를 들어, ca 캐리어(ca carrier)는 형태와 일관성을 제공할 수 있으며, 또는 희석제로서 기능한다. 적합한 첨가제(excipient)는, 이에 한정되지 않는, 안정화제(stabilizing agents), 수화 및 유화제(wetting and emulsifying agents), 오스몰 농도(osmolarity)를 다양하게 하기 위한 소금, 캡슐제(encapsulating agents), 완충제(buffers), 및 피부 침투 강화제(skin penetration enhancers)를 포함한다. 주사(parenteral) 및 비주사(nonparenteral) 약물 전달(drug delivery)을 위한 조합과 더불어 첨가제가, Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. Mack Publishing (2000)에 명시되어 있다.

[0194] 일부 실시예에서, 비록 치료하고자 하는 순환시스템 폐색에 따라 다른 형태(예를 들어, 구강, 점막 등)의 투여가 사용될 수도 있으나, 마그네틱 나노입자들은 (예를 들어, intraperitoneally, intravenously, subcutaneously, intramuscularly 등의 방식으로) 주사를 통해 투여되기 위해 조합된다. 따라서, 조합은 식염(saline), 링거 용액(Ringer's solution), 텍스트로오스 용액(dextrose solution) 등과 같은 약학적으로 허용되는 수단(vehicles)에 의해 결합될 수 있다. 특정 투여량(dosage regimen), 즉 투여량, 타이밍, 반복 정도는 각각의 개인, 각각의 개인의 임상 기록, 치료해야 할 순환시스템 폐색에 따라 달라진다. 일반적으로, 이하 후술할 투여량 중 하나가 사용될 수 있다: 약 1 mg/kg body weight의 투여량; 적어도 약750 µg/kg body weight의 투여량; 적어도 약500 µg/kg body weight의 투여량; 적어도 약250 µg/kg body weight의 투여량; 적어도 약 100 µg /kg body weight의 투여량; 적어도 약50 µg /kg body weight의 투여량; 적어도 약10 µg /kg body weight의 투여량; 적어도 약 1 µg/kg body weight의 투여량, 또는 그 이하가 투여된다. 혈전용해 약물의 반감기와 같은 경험적 고려사항은 일반적으로 이러한 투여량의 결정에 기여한다.

[0195] **기자성 스테이터 시스템의 장점(Advantages of the Magnetomotive Stator System)**

[0196] 기자성 스테이터 시스템 및 마그네틱 나노입자 및 다른 마그네틱 로드(예를 들어, 마그네틱 튜)를 제어하기 위한 방법이 설명된 바와 같이, 현재 시장에서 사용되는 장치와 약학적 조성물과 비교하여 몇 가지 장점들이 관찰될 수 있다. 첫째로, 유리한 방법으로 마그네틱 그라디언트와 자기장을 조합할 수 있는 기능과 이를 통해 환자

에게 원하지 않는 상처를 야기하는 카테터(catheter)와 캐놀라(cannulae)와 비교하여 원거리에서 마그네틱 로터를 제어할 수 있는 능력과, 둘째로, 단순하고 정밀한 방법으로 시간에 맞춰 자기장이 변환되도록 허용할 뿐만 아니라 무선 로터에 대해 제어하도록 가능한 최적화된 컴팩트한 메커니즘(compact mechanism)을 구성할 수 있는 능력은, 일반적 투여량으로 생체내 정밀 제어가 어려운 약학적 조성물의 관점에서 볼 때 상당한 개선이다.

[0197] 또한, 자철석과 같은 마그네틱 나노입자들로 마그네틱 로터가 이루어질 때, 이러한 로터는 자기입자의 부근에 위치한 화학적 또는 약학적 제제(chemical or pharmaceutical agent)의 보다 나은 혼합을 가능하게 하는 방법으로 조작될 수 있다. 시간에 따라 변하는 자기장과 조합된 마그네틱 그라디언트의 사용은, 흐름 패틴의 치료를 가능하게 하며, 이러한 흐름 패틴은 화학적 또는 약학적 제제의 상호작용을 증폭시킨다. 이러한 메커니즘은, 혈전용해제로서 tPA를 이용하여 뇌동맥류 시스템(endovascular system) 내의 혈전을 파괴하는 동물실험에서 관찰된다. 또한, 약학적 조성물은 동일한 기능을 수행하기 위해 마그네틱 나노입자들에 부착될 수 있다. 따라서, 본 발명의 시스템의 마그네틱 로터와 시간에 따라 변하는 자기장을 이용하여 입자들이 원하는 치료 대상으로 향해 가고 상호작용할 수 있기 때문에, 환자의 치료를 위해 제공되는 약제가 적게 사용된다.

[0198] 기자성 시스템은 쉽게 이해할 수 있는 사용자 인터페이스(easy-to-understand user-interface)를 사용할 수 있으며, 이러한 사용자 인터페이스는 사용자가 현재는 찾을 수 없는 방식으로 자기장의 회전 평면을 제어하도록 허용한다.

[0199] 또한, 기자성 시스템은 변동하지 않는 자기장을 통한 접근 방식에 비해 우수한 방식으로 작은 채널에서 입자를 이동시키는데 사용될 수 있다. 시간 변동 자기장과 조합된 마그네틱 그라디언트의 사용은 입자들이 작은 혈관 내로 이동하는 것을 가능하게 하며, 이러한 혈관에서 치료가 지시될 수 있다.

[0200] 본 발명은 이하 후술할 예들에서 추가적으로 설명되며, 이러한 예들은 청구항에 설명된 본 발명의 범위를 한정하지 않는다.

[0201] **예(Examples)**

[0202] 본 발명의 측면들은 후술할 예들로부터 더욱 이해될 수 있으며, 이러한 예들은 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되지 않는다.

[0203] **예 1 - 토끼에게 자기입자 투여**

[0204] 뇌동맥류 폐색 모델(endovascular obstruction model)을 만들기 위해, 마취된 토끼가 사용되었다. 경정맥 혈관(jugular veins)을 이용하고 트롬빈(thrombin)을 이용하여 이 영역에 혈전을 생성함으로써 혈전을 생성하는 자연 현상이 발생한다. 안정적 혈전이 형성되면, tPA(뇌동맥류 폐색 환자의 혈전을 용해하기 위해 주로 사용되는 효소(enzyme))와 마그네틱 나노입자들이 이런 혈전 영역에 제공되며, 이러한 혈전을 용해하는데 걸리는 시간이 기록되었다. 도 30을 참조하라. 시간 지점이 변한 후, 동물은 안락사 되었으며, 잔존하는 혈전은 무게 달아지고 분석되었으며, 혈관 자체에 손상은 없는지 확인하기 위해 조직은 수집되었다.

[0205] 이러한 뇌동맥류 폐색 모델은 기자성 스테이터 시스템이 tPA만을 사용한 것보다 빨리 정맥이나 동맥을 다시 개방할 수 있는지, 그리고 정맥에 손상이 주지 않고 요구되는 tPA의 투여량을 줄일 수 있는지 여부의 판단을 가능하게 한다. 이러한 뇌동맥류 폐색 관찰을 통해 얻어진 정보는 기자성 스테이터 시스템이 tPA의 "혈전 파괴(clot-busting)" 작용을 상당히 촉진한다는 것을 보여준다.

[0206] **상세 프로토콜(Detailed Protocol)**

[0207] 요약(summary): 심부정맥 혈전증(deep vein thrombosis)은 흔하며 잠재적으로 치명적인 조건이며, 현재의 치료 옵션은 일부 경우에 얻는 것보다 잃는 것이 더 많을 수 있다. 우리는 목적은, 정맥 혈전증(venous thrombosis)의 비생존 마취 토끼 모델(non-survival anesthetized rabbit model)을 사용하여, 일반적으로 사용되는 MRI 콘트라스트 미디어(MRI contrast media)를 자기적으로 조합함으로써, 현재의 약학적 치료의 효율성을 상당히 증가시킬 수 있는지 여부를 판단하기 위함이다(Magnetic particles in imaging: D. Pouliquen et. al., Iron Oxide Nanoparticles for use as an MRI contrast agent: Pharmacokinetics and metabolism; Magnetic Resonance Imaging Vol. 9, pp275-283, 1991).

[0208] 자기학(magnetics): 위에 설명된 철나노입자(iron nanoparticles)는 현재 인간에게 사용되며 안전한 것으로 간

주된다.

- [0209] 도입(introduction): 심부정맥 혈전증(DVT)은 증상이 없을 수 있으나, 대부분의 경우 영향을 받는 영역은 아프며, 붓고, 빨개지며, 붓고 걸으며 드러나 보이는 정맥(engorged superficial veins)이다. 치료받지 않고 남겨진 상태로, 합병증(complications)은 조직 괴사(tissue necrosis)와 영향을 받는 팔다리(limb)의 기능 저하를 포함할 수 있다. 가장 심각한 합병증은, 혈전이 제자리를 벗어나 폐(lungs)로 이동할 수 있으며, 이로 인해 폐색전증(pulmonary embolism)과 사망을 야기할 수 있다. 현재 심부정맥 혈전증 치료는, 때때로 기계적 추출(Angiojet, Trellis Infusion System)에 의해 증가된, 스트렙토키나아제(streptokinase)나 조직 플라스미노겐 활성화제(tissue plasminogen activator, tPA)와 같은 용해 효소(lytic enzymes)의 다량 복용을 포함한다. 용해 효소의 복용은 많은 환자에서(특히, 노인들) 출혈의 위험이 높고 나쁜 결과가 일반적이다(A review of antithrombotics: Leadley RJ Jr, Chi L, Rebello SS, Gagnon A.J Pharmacol Toxicol Methods. Contribution of in vivo models of thrombosis to the discovery and development of novel antithrombotic agents.2000 Mar-Apr;43(2):101-16; A review of potential tPA complications: Hemorrhagic complications associated with the use of intravenous tissue plasminogen activator in treatment of acute myocardial infarction, The American Journal of Medicine, Volume 85, Issue 3, Pages 353-359 R. Califf, E. Topol, B. George, J. Boswick, C. Abbottsmith, K. Sigmon, R. Candela, R. Masek, D. Kereiakes, W. O'Neill, et al.). 이러한 DVT 모델의 목적은, 이러한 기자성 스테이터 시스템이 혈전 영역에서 tPA의 활동을 강화하는지, 그리고 이로 인해 사용되는 tPA 투여량이 상당히 감소하는지, 그리고 출혈의 위험을 상당히 줄일 수 있는지 여부를 판단하기 위함이다. 또한, 현재의 기계적 혈전용해는 내피(endothelium)를 손상시키는 것으로 안다. 각각의 실험에 이어, 내피 무결성(endothelial integrity)을 위해 혈관 부분이 조직학적으로(histologically) 평가된다.
- [0210] 프로시저(procedure): 이것은 비생존(non-survial) 프로시저이다. 뉴질랜드 흰 토끼(1.5-2.5 kg)가 Ketamine 35 mg/kg, Xylazine 5mg/kg IM 을 사용하여 마취된다. 수술을 위해 복부의 목이 면도되고 준비된다. 구기관삽관법(orotracheal intubation)이 가능하도록 마취면을 깊게 하기 위해, 마취가스를 이용한 마스크 유도(mask induction)가 사용될 수 있다. 관이 삽입되면, 동물은 수술실로 이동되며, 프로시저 진행 동안 수술 효과를 위해 마취가스 마취(isoflurane gas anesthesia)(1-5%)가 투여된다. 동물이 마취되어 있는 동안 심장박동수, 호흡 속도, 체온, 호기말 이산화탄소 분압(end-tidal CO₂)이 모니터링된다. 이런 실험에서 동물의 수를 줄이고 변동성(variability)을 줄이기 위한 노력으로, 대칭적으로 10-12 cm 절개가 기관(trachea)에 방정중(paramedian)으로 만들어지며, 날카로운/무딘 해부(sharp/blunt dissection)가 목정맥(jugular veins)을 고립시키기 위해 사용된다. 심각한 합병증이 발생하지 않으면, 결과적으로 전체 동물의 수가 줄어든다.
- [0211] 초음파 유동 프로브(ultrasonic flow probe)는 고립된 혈관의 말단부에 배치되며, 기준 혈류 정보가 30분마다 수집된다. 정맥 흐름이 안정화된 후, 실크(또는 다른 끈, 코팅되지 않은) 봉합사(5 또는 6-0, 테이퍼 바늘(taper needle))가 차단된 영역의 말단 측면에서 혈관 루멘(vessel lumen)의 중심을 통해 가로로 통과되며, 느슨한 매듭으로 고정된다(참조 번호 5 참조). 이러한 봉합사의 역할은 혈전의 앵커로 작용하여 색전증(embolism)을 방지한다. 다음으로, 흐름을 차단하기 위해 결찰사(ligature)가 혈관의 기단부와 말단부에 배치된다(흐름 프로브와 관련하여 인접(proximal in relation to the flow probe)). 따라서, 혈관의 2 또는 3cm 부분이 결찰사에 의해 고립된다. 100-200 U 보빈 프로트롬빈(bovine thrombin)이 정맥주사(27-30g 바늘)로 공간 내 제1 결찰사 근방에 약 1mm로 투여된다. 트롬빈 바늘의 제거와 동시에 프락시멀 결합사(proximal ligature)가 배치된다. 바늘의 입구영역은 용해 프로시저(lysis procedure) 동안 출혈을 방지하기 위해 배트본드(Vetbond®)의 작은 한 방울로 닫힌다. 혈전이 성장하도록 허용되며, 30분 동안 안정화시키며, 이 시간에 결찰사는 제거되며, tPA 또는 (상술한)마그네틱 나노입자와 tPA의 조합이 정맥의 전방 측면에 주입된다(27-30 g 바늘, 배트본드(Vetbond®)로 다시 밀봉된 입구홀). 이런 영역에 역동적 자기장이 인가되며, 혈전의 용해가 초음파 측정방법(ultrasonic flowmetry)을 통해 지속적으로 최대 3시간까지 모니터링된다. 흐름의 복원 이후, 여전히 마취 상태에서 펜타바르비탈(pentobarbital)의 정맥주사의 과다 투여(150 mpk)를 통해 동물은 안락사된다. 이후, 실험 혈관 부분과 잔존하는 혈전은 수집되고, 무게 달아지고, 추가 분석을 위해 고정된다. 뇌동맥류 폐색 모델(endovascular obstruction model)에서 사용된 tPA의 투여량은 약 312.5 U내지 약 5000 U의 범위이다.
- [0212] 그룹(groups): 이러한 실험은 2 단계(전체의 실험 및 증명(Pilot and Proof))로 완성된다. 단계 모두 여기 계획된 프로시저를 포함하나, 실험 단계는 왼쪽 경정맥(left jugular)만을 활용하며 다른 쪽은 그대로의 임상적 비교대상으로 남긴다.

[0213] **실험 그룹**

[0214] 1. Thrombin only, no Tpa, 이러한 그룹은 우리 혈전의 기준 질량을 설정하며, 혈전 안정성의 평가를 가능하게 한다.

[0215] n=30.

[0216] 2. tPA only, 도스 범위(dose ranging)는 완전히 효과적 도스(fully efficacious dose)를 설정한다. (100% re-cannulation) n=6 X 3 doses= 18

[0217] 3. tPA only, 서브 최적 도스(sub-optimal dose)를 설정하기 위한 도스 범위(대상체의 25-50%에서 100% 효과적 이거나, 모든 대상체에서 관 재삽입(re-cannulation)하나 단지 유동속도의 25-50%).

[0218] tPA는 주지의 변수이며, 서브 최적 도스(sub-optimal dose)는 발견하기 어려울 수 있다.

[0219] n=3 x 4

[0220] doses=12

[0221] 최적의 입자 농도(optimum particle concentration)를 설정하기 위해 장치만, n=3 x 3 concentrations =9

[0222] **컨셉 그룹의 증명**

[0223] "n" 숫자는 최초 정보 질에 따라 실험 정보와 조합될 수 있으며, 추가적으로 동물 요구를 줄일 수 있다.

[0224] 1. Optimal tPA. n=6

[0225] 2. Sub-optimal tPA. n=6

[0226] 3. Device alone. n=6

[0227] 4. Device + Optimal tPA. n=6

[0228] 5. Device + sub-optimal tPA. n=6

[0229] 두 가지 질문이 뇌동맥류 폐색 모델(endovascular obstruction model)을 이용하여 답변될 수 있다:

[0230] 작은 혈관: 경정맥 혈관에서의 혈전증 프로시저 완료 이후, 마취 수술면은 지속되며, 개복술(laparotomy)이 수행된다. 창자(bowel)의 일부분이 적출되며, 건조되는 것을 방지하기 위해 염분(saline)에 담긴다. 창자간막(mesentery)의 큰 정맥 중 하나는 매듭지어지며, PE10를 통해 캐놀러가 삽입된다. 철입자(iron particles)와 플루오로신(fluorescene) (12.5 mg/ml in 100 ul)의 혼합물이 주입되며 검은 빛 아래에서 촬영된다. 이는, 창자를 감싸는 매우 작은 혈관에서 플루오로신이 분산되는지 여부의 판단을 가능하게 하며, 기자성 스테이터 시스템을 마그네틱 나노입자들을 작은 맥관 구조(small vasculature)로 안내하는 것을 도시한다.

[0231] 안정성: 기자성 스테이터 시스템을 사용하여 내피 내벽(endothelial lining)에 손상이 가해졌는가? 이것이 용혈(hemolysis)을 생성하는가? 뇌동맥류 폐색 모델은 대정맥(vena cava)의 리뷰를 통해 판단을 가능하게 한다. 결정맥 혈관에서 혈전증 프로시저의 완료 이후에, 마취 수술면은 지속되며, 개복술(laparotomy)이 수행된다. 대정맥의 5-6cm 부분이 고립되며, 모든 가지가 묶인다. 혈관은 묶이며 PE10를 통해 캐놀러가 삽입된다. 철나노입자(12.5 mg/ml in 100 ul) 또는 염분(100 ul)이 주입되며, 혈관은 3시간 동안 자기적으로 제어된다. 3시간 후에, 혈액은 정맥천자(venapuncture)를 통해 혈관 부분으로부터 제거되며, 용혈 평가를 위해 보내진다. 안락사 이후에, 혈관 부분은 내피(endothelium)의 조직학적 평가를 위해 외식(explant)된다. 3개의 실험이 입자들과 함께 수행되고, 3개의 실험이 입자들 없이 수행된다.

[0232] **동맥혈 접근(Arterial access)**

[0233] 상술한 DVT 모델을 이용하여, 기자성 스테이터 시스템이 이런 토끼 모델 내에서 tPA의 효율성을 상당히 강화시킨다는 것이 증명된다. 도 29 및 도 30을 참조하라. 임상적으로 평가된 조직이 수집된다.임상적으로 관찰될 때 조직에서 손상된 부분은 관찰되지 않는다.

[0234] 다른 실시예들

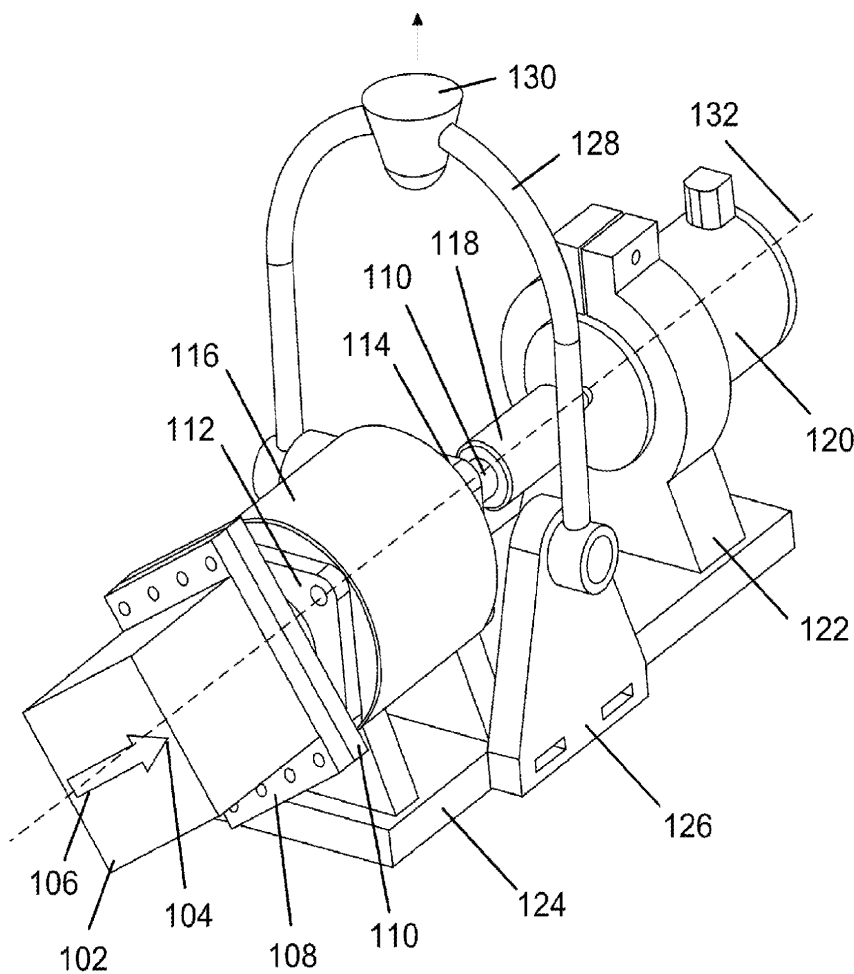
[0235] 상술된 구체적 설명은 본 발명을 구현함에 있어 당업자를 돕기 위해 제공된다. 그러나, 이러한 실시예들은 본 발명의 몇 가지 측면들을 도시한 것이기 때문에, 여기 설명되고 청구된 본 발명은 여기 설명된 구체적 실시예들로 범위가 한정되지 않는다. 어떠한 동일 유사한 실시예들도 본 발명의 권리 범위 내에 있다. 실제로, 여기 도시되고 설명된 실시예들에 더하여 본 발명의 다양한 변형들이, 본 발명의 진보성의 사상과 범위에서 벗어나지 않는 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백하다. 또한, 이러한 변형들은 첨부된 청구항의 사상 내에 있다.

[0236] 인용 문헌

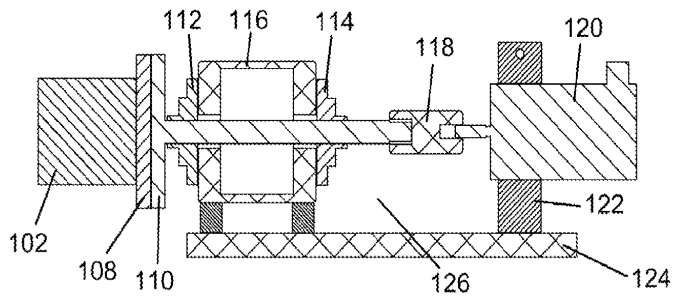
[0237] 여기 인용된 문헌은 본 발명의 종래기술로 인정하는 것으로 해석되지 않는다.

도면

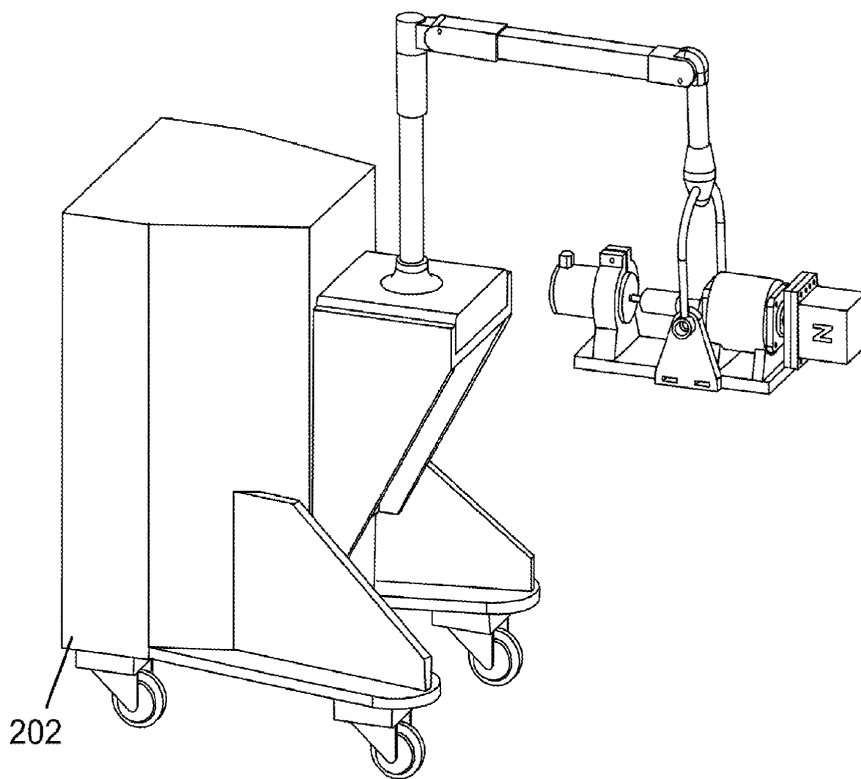
도면1a



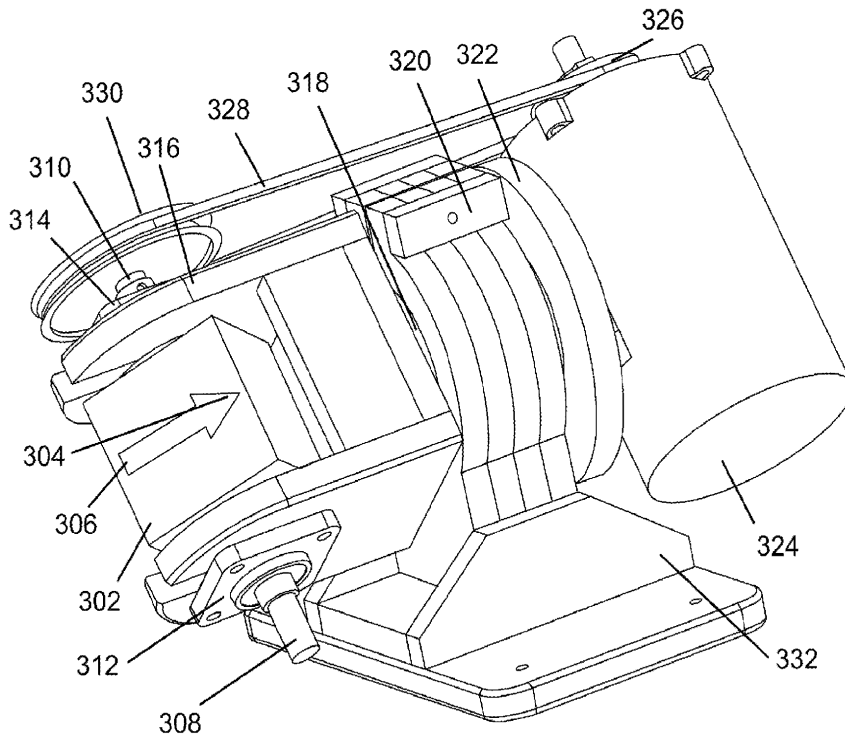
도면1b



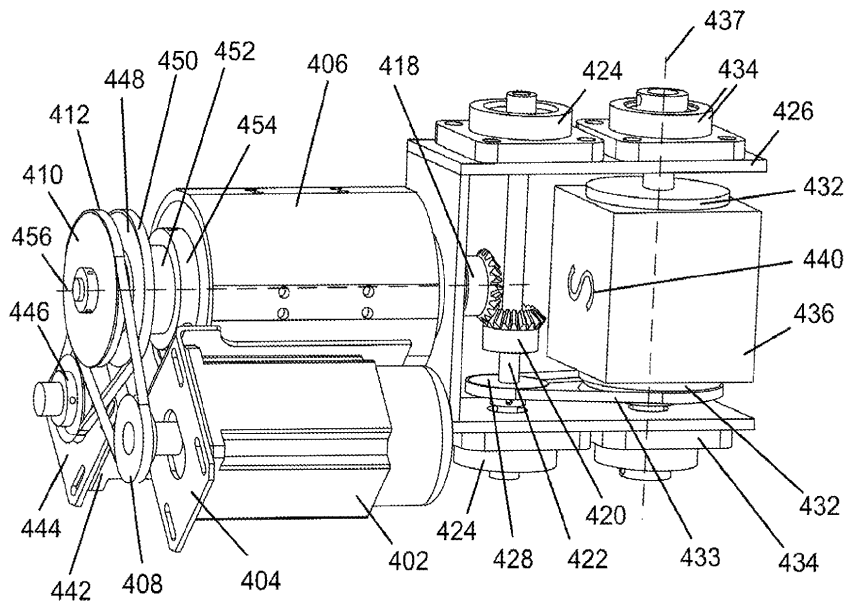
도면2



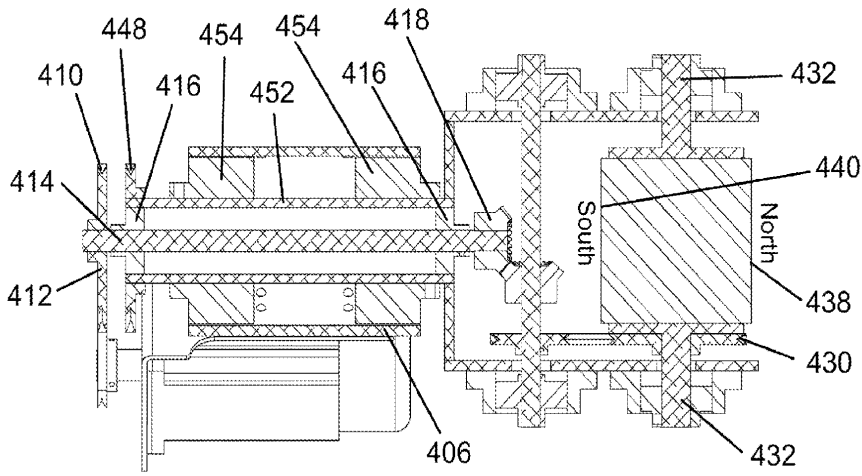
도면3



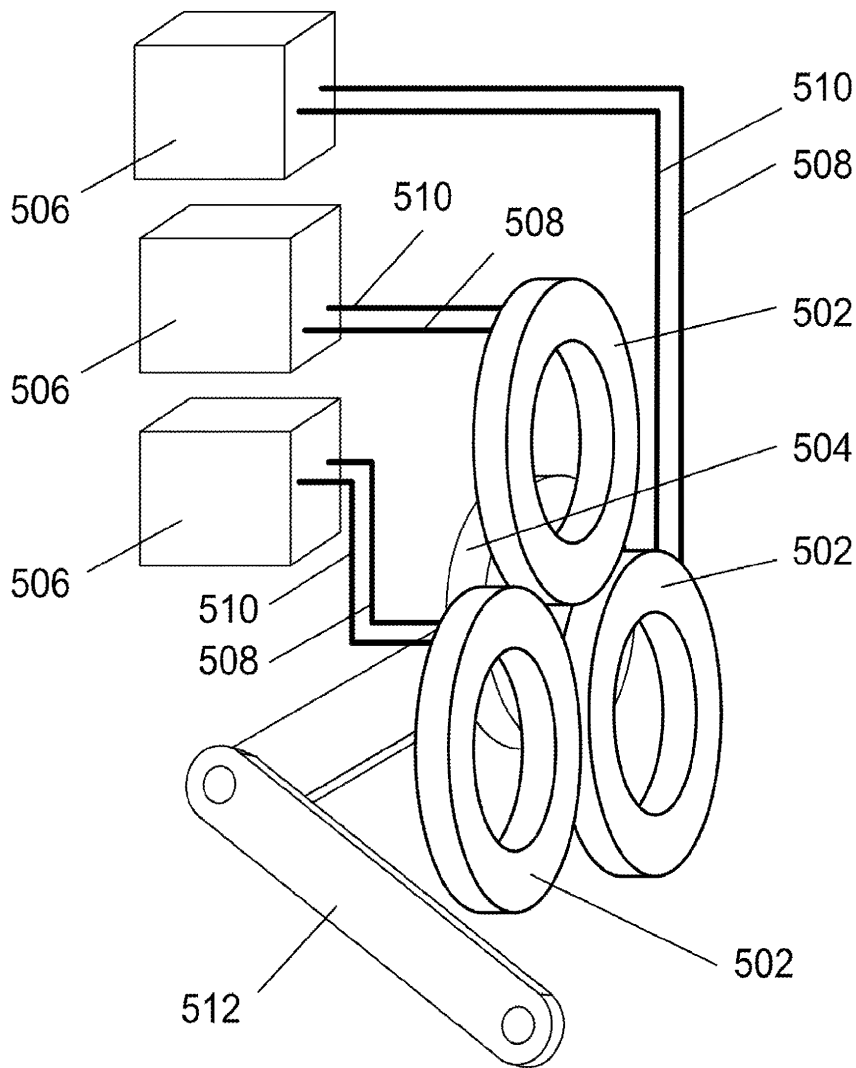
도면4a



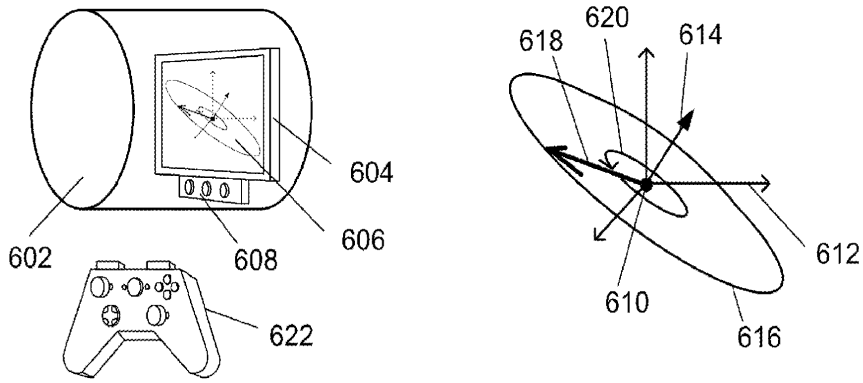
도면4b



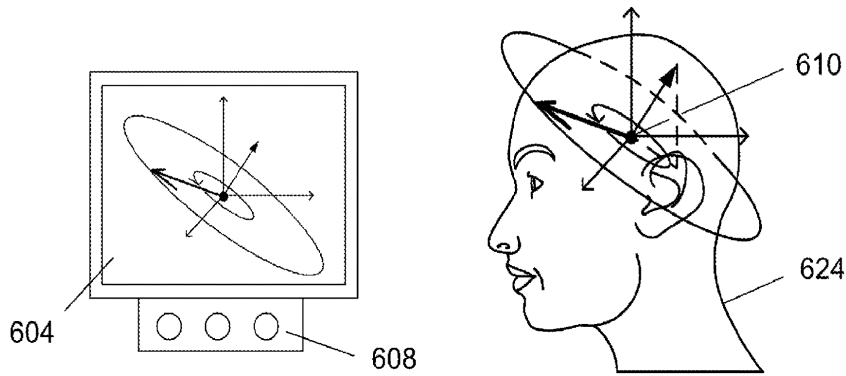
도면5



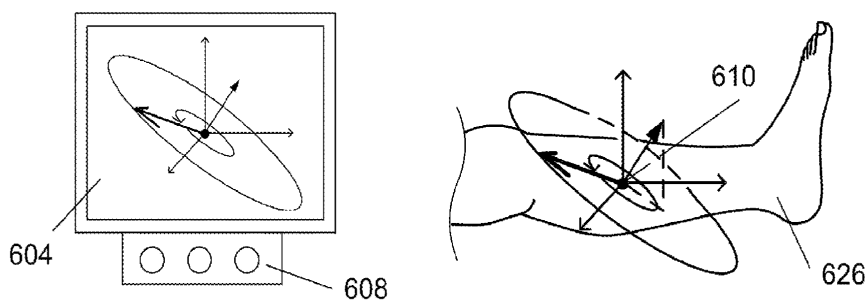
도면6a



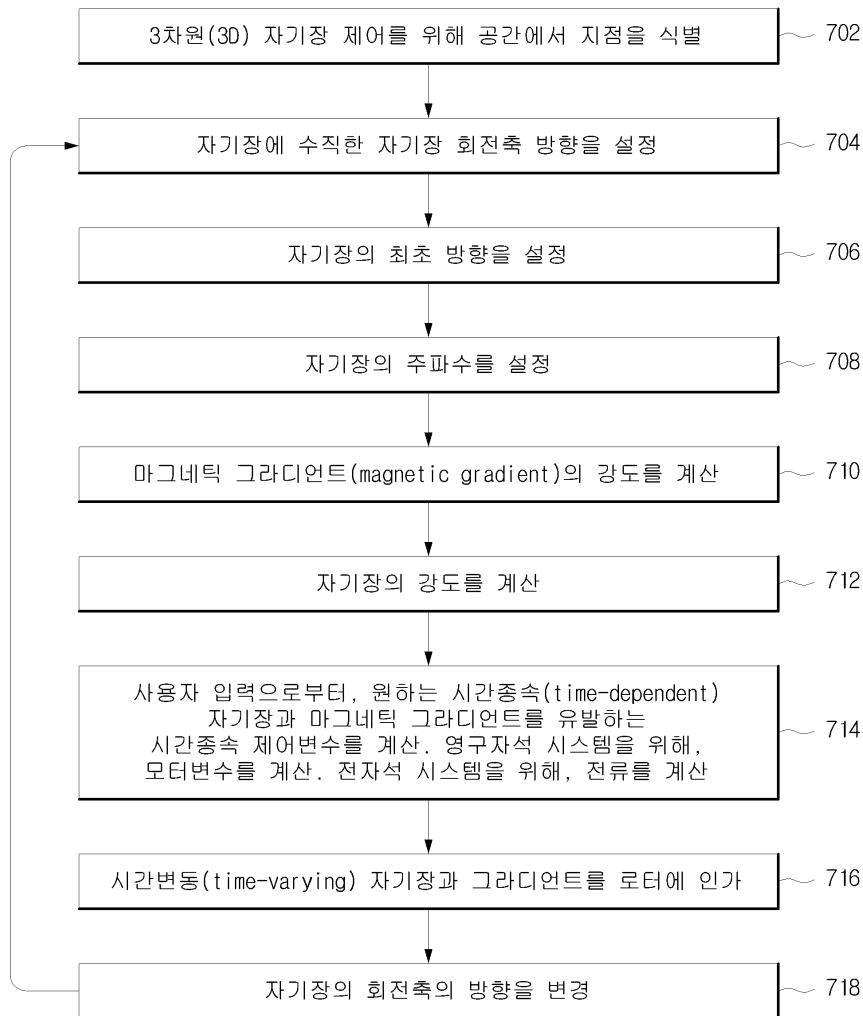
도면6b



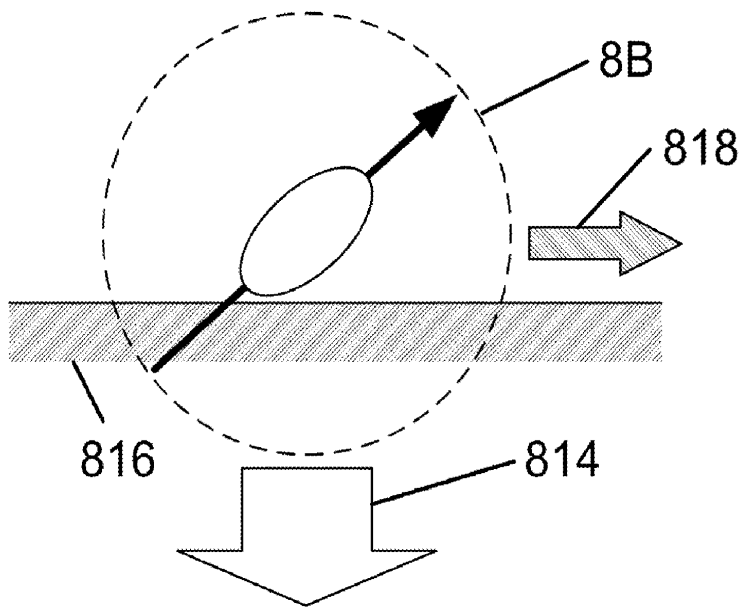
도면6c



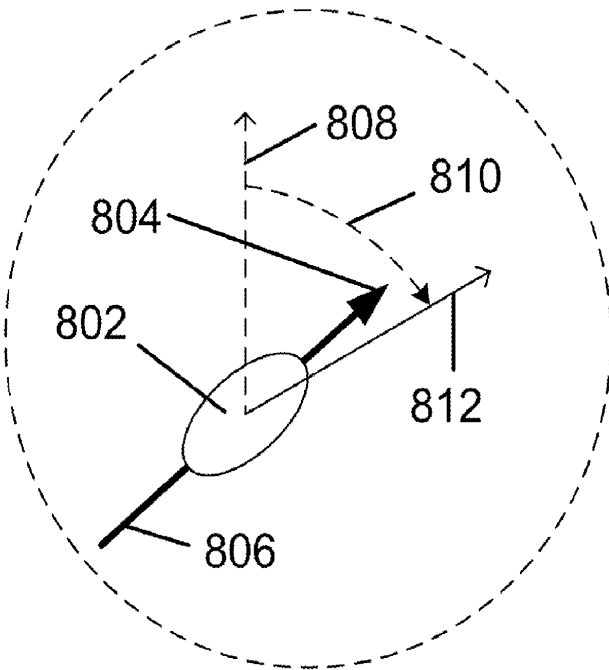
도면7



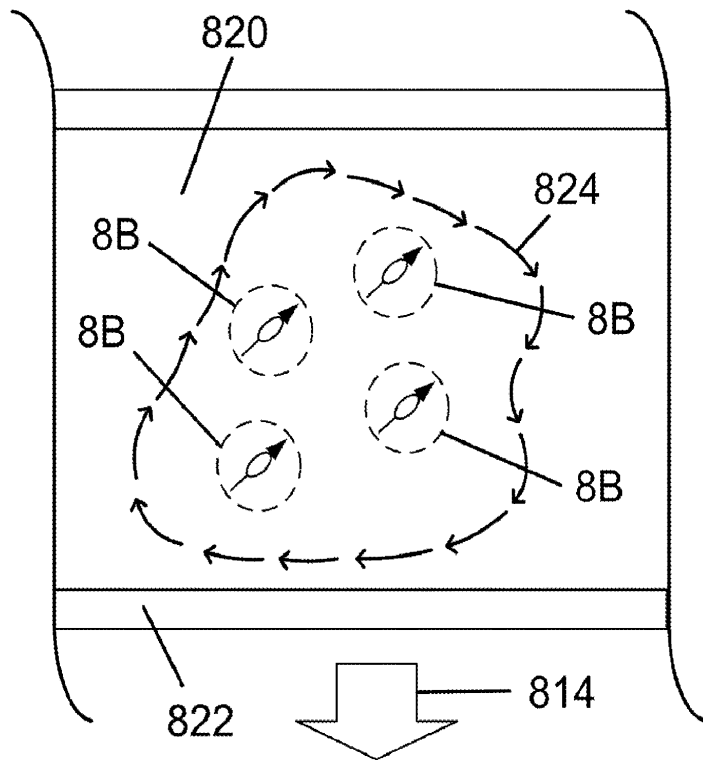
도면8a



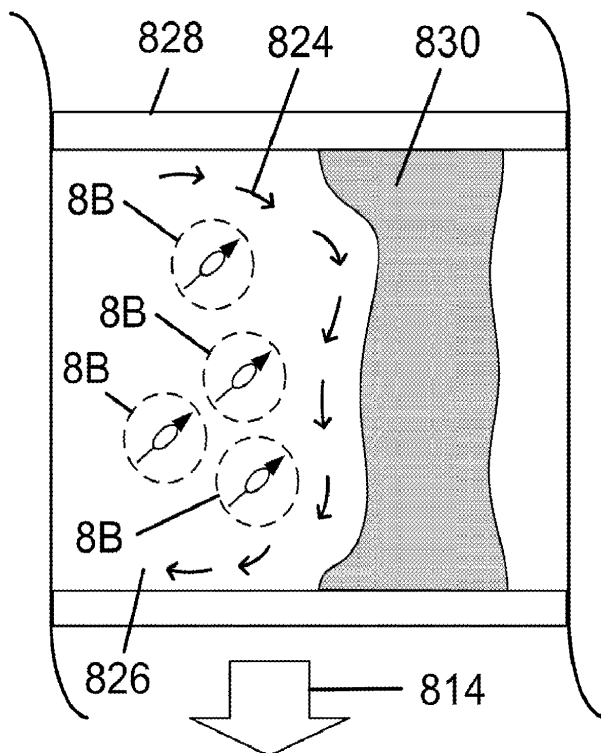
도면8b



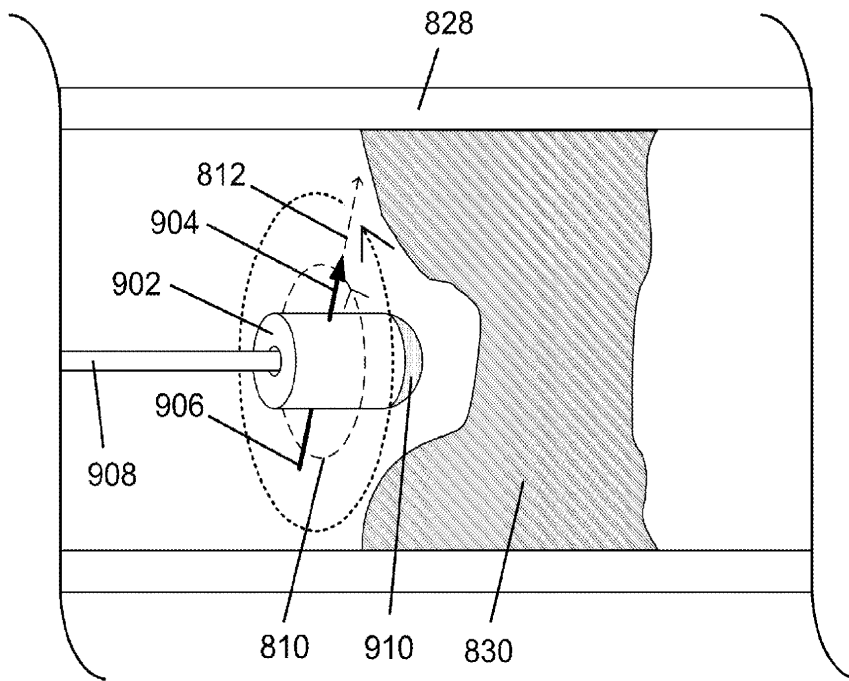
도면8c



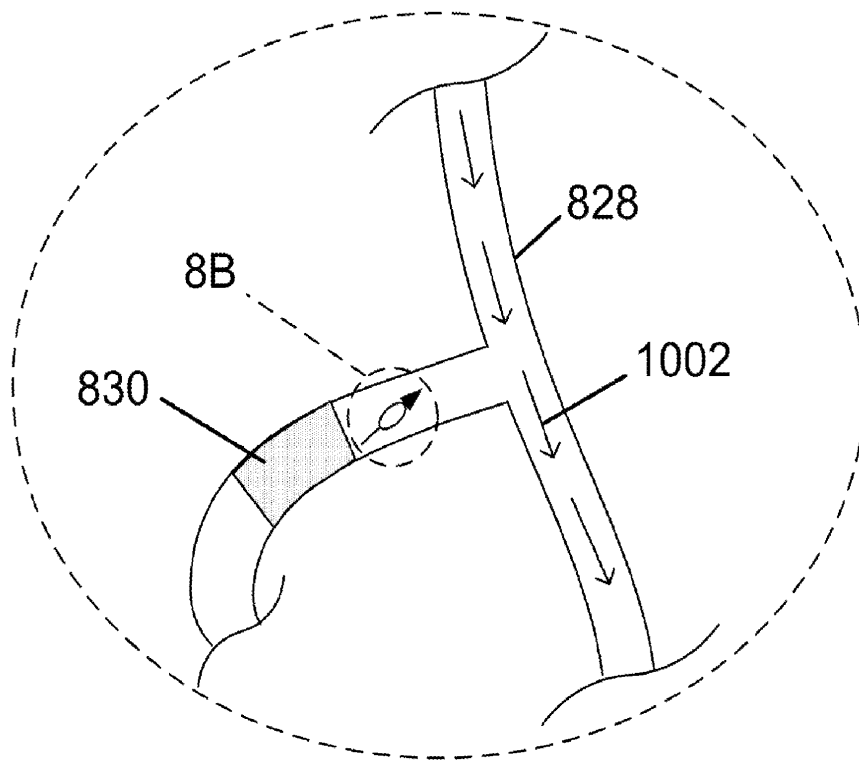
도면8d



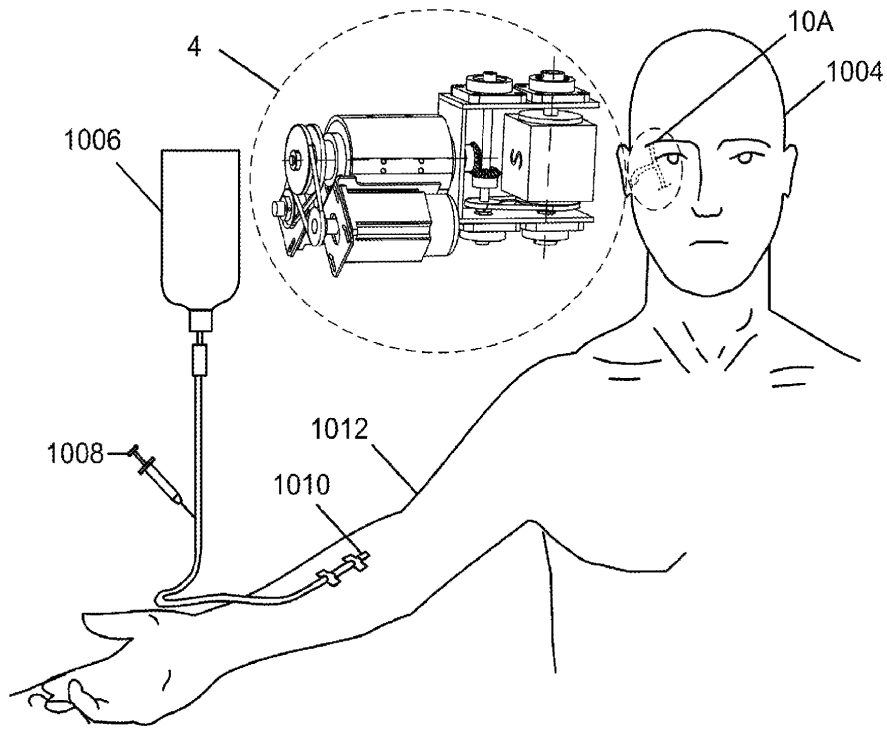
도면9



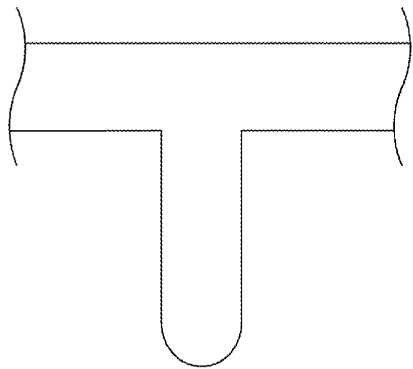
도면10a



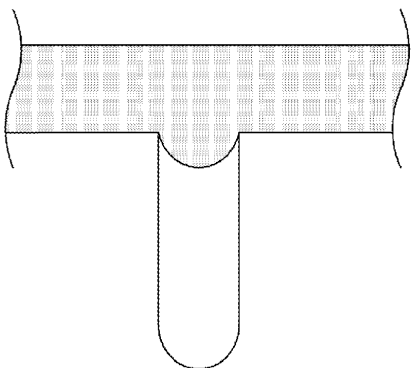
도면10b



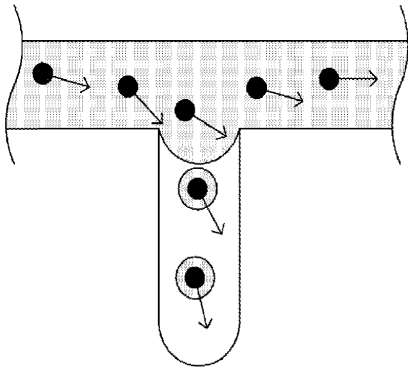
도면11a



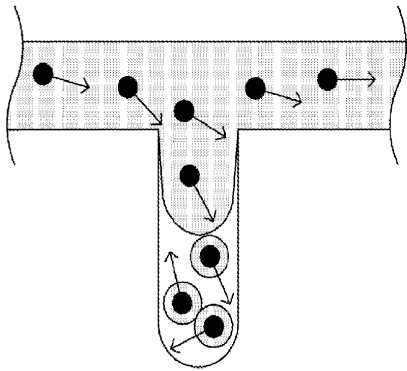
도면11b



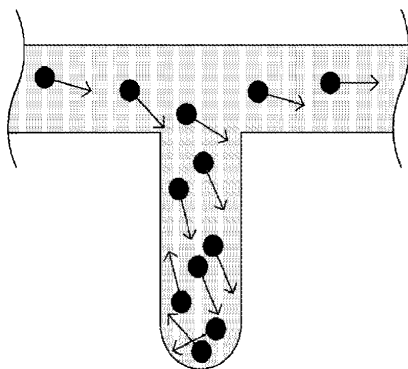
도면11c



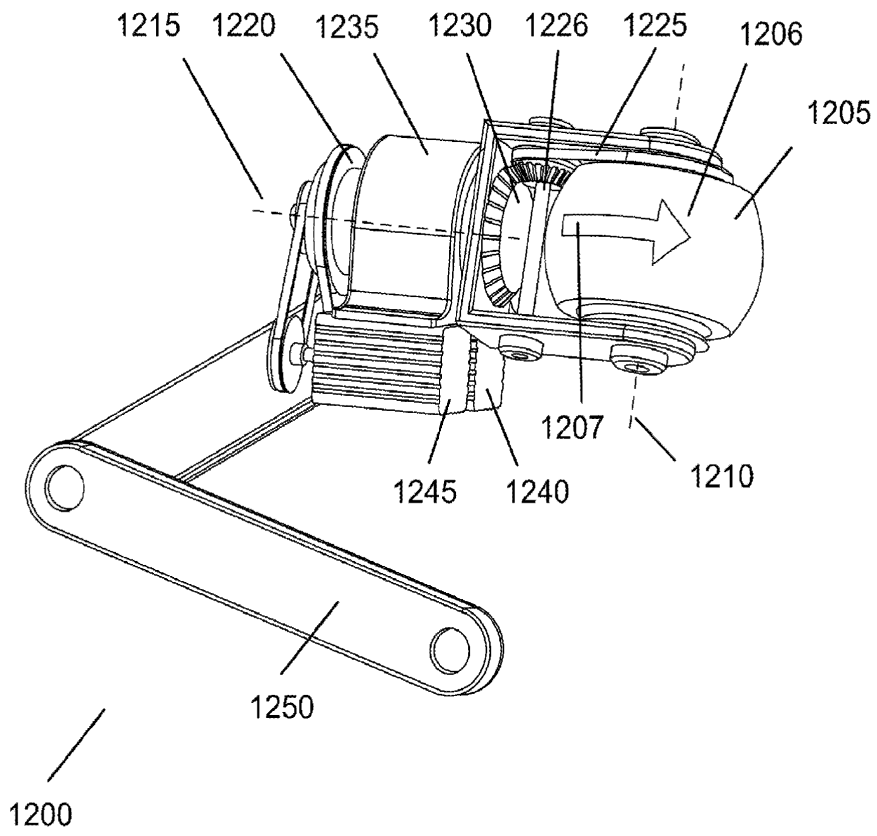
도면11d



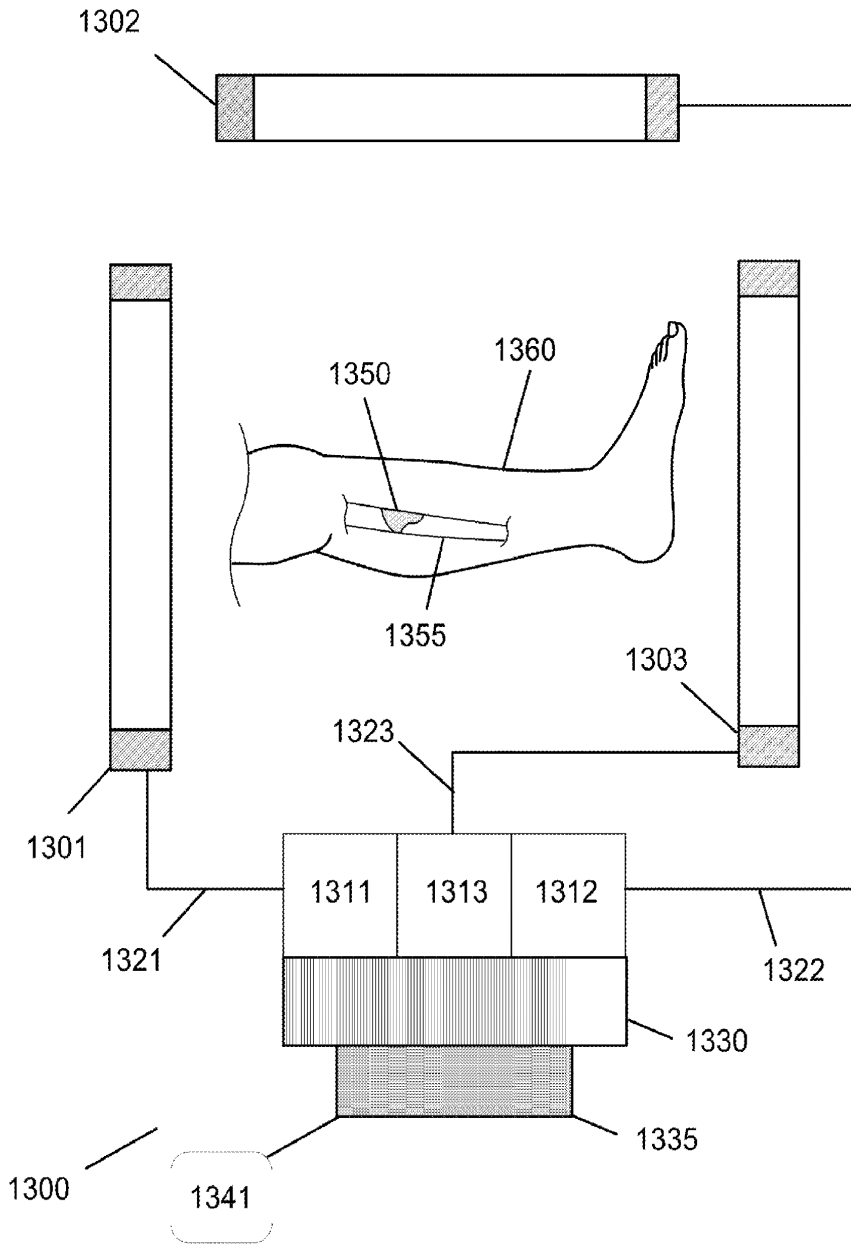
도면11e



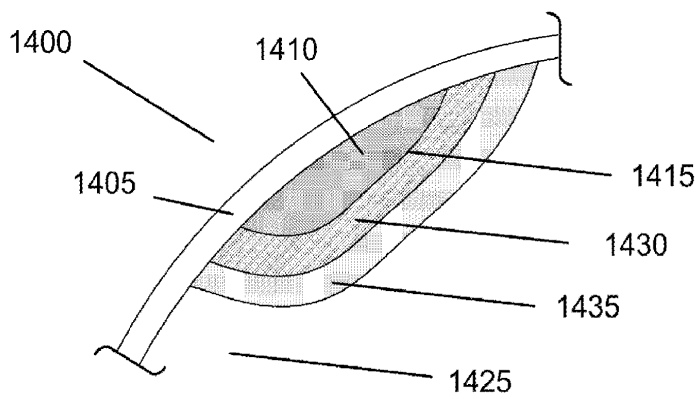
도면12



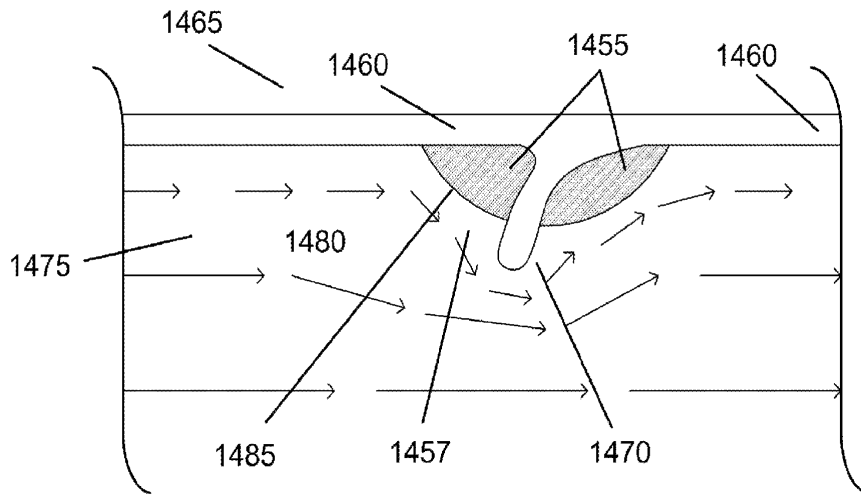
도면13



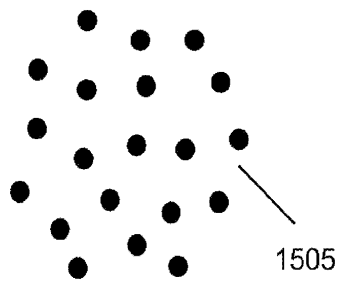
도면14a



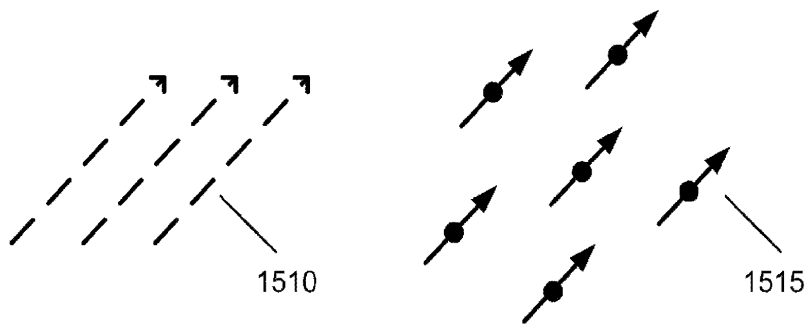
도면14b



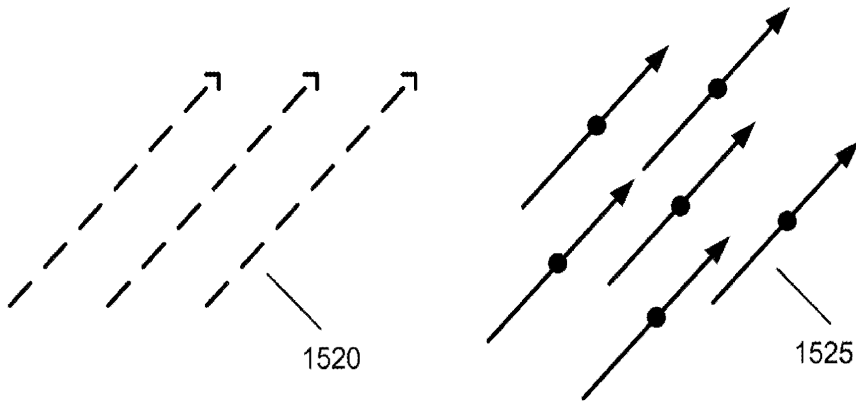
도면15a



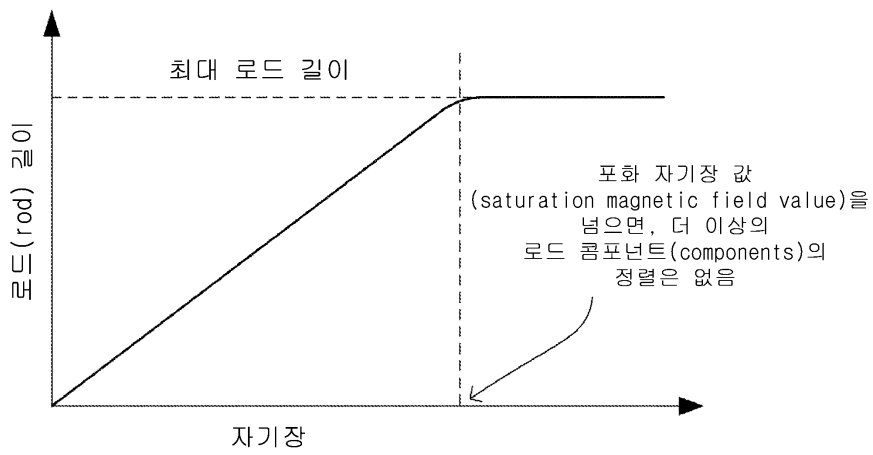
도면15b



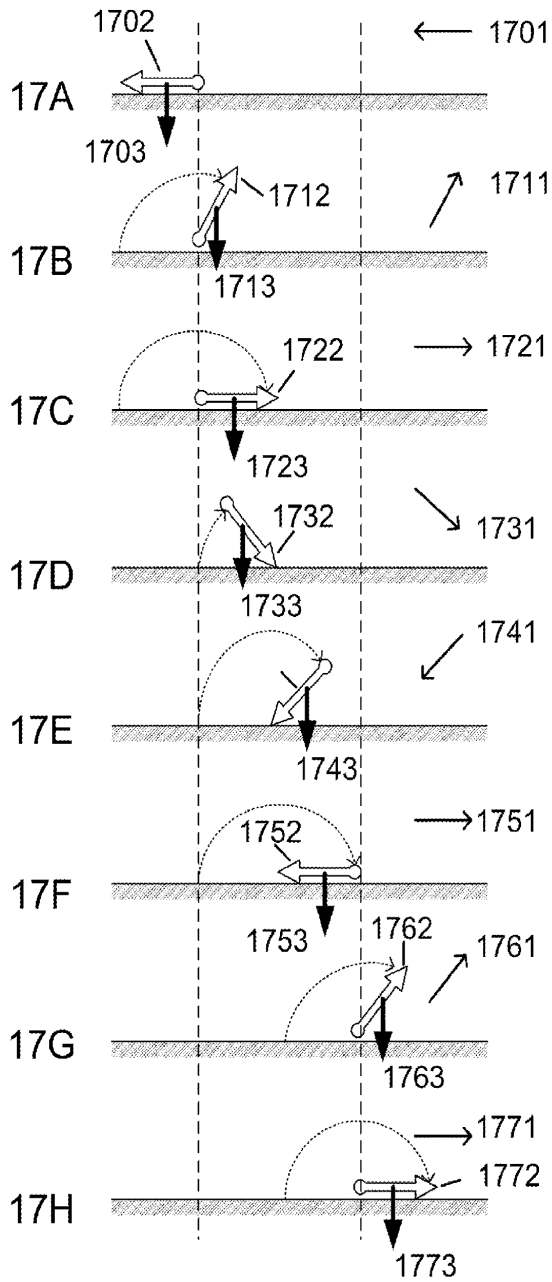
도면15c



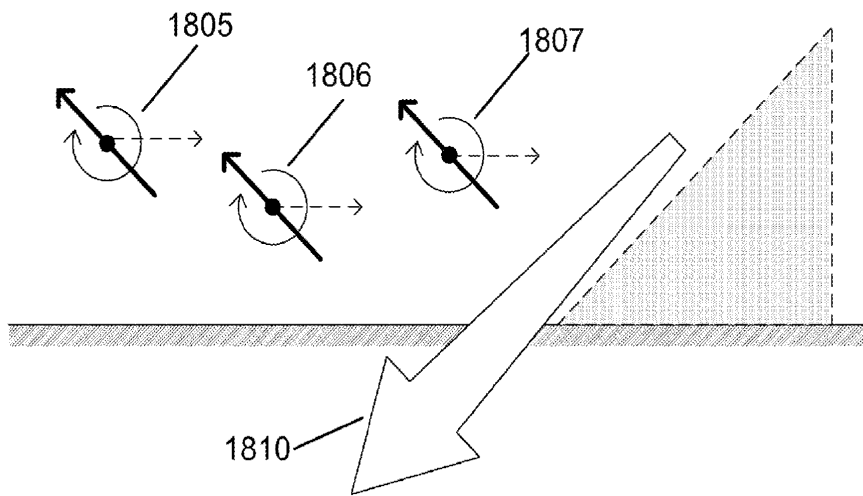
도면16



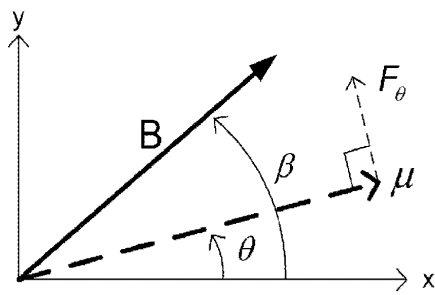
도면17



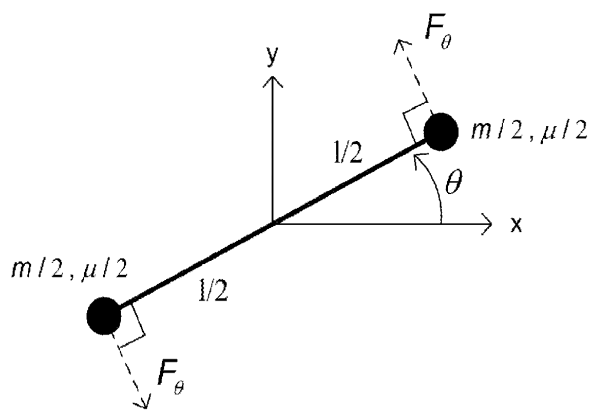
도면18a



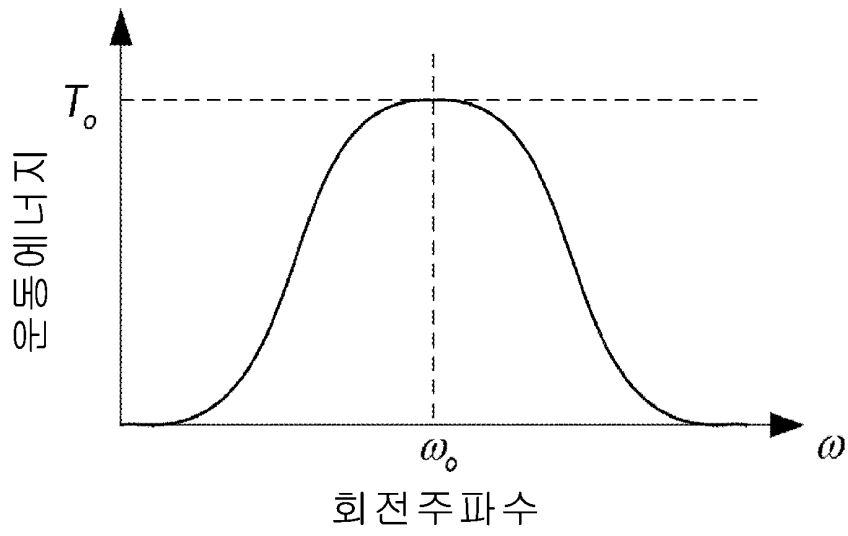
도면19a



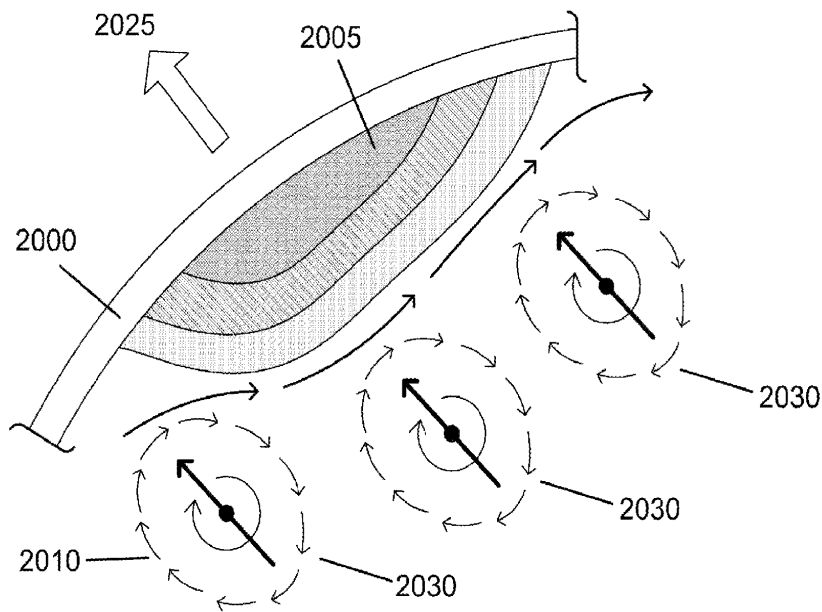
도면19b



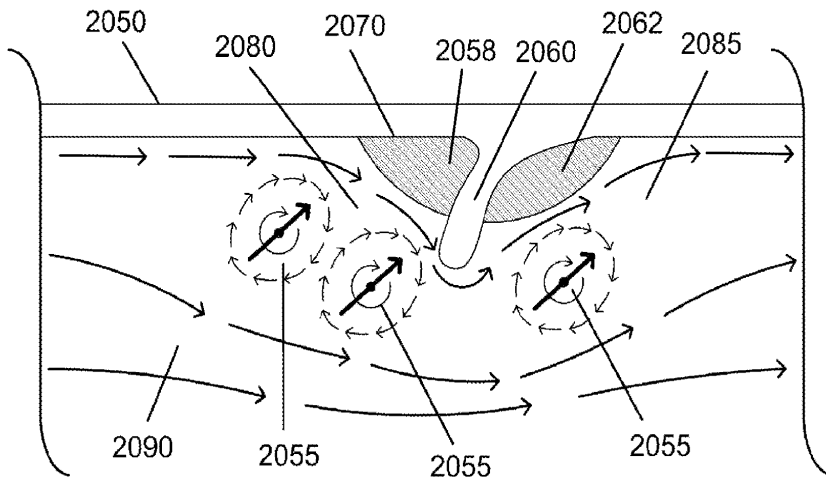
도면19c



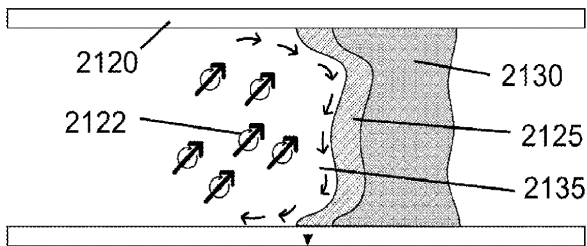
도면20a



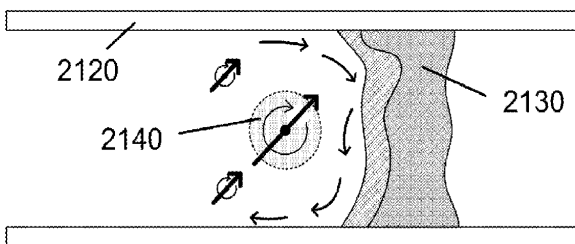
도면20b



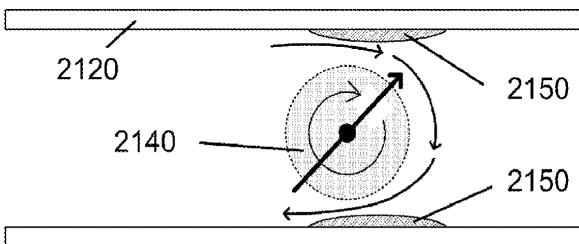
도면21a



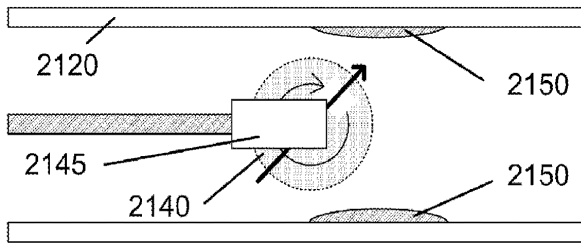
도면21b



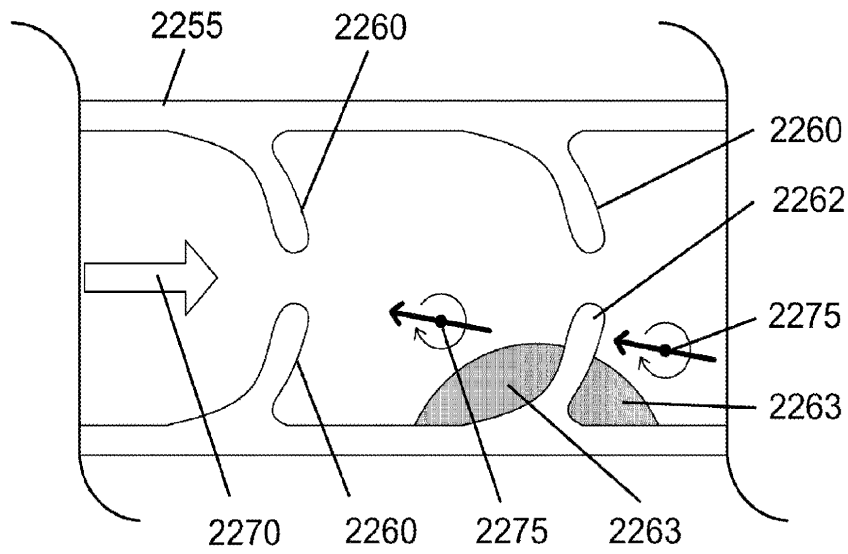
도면21c



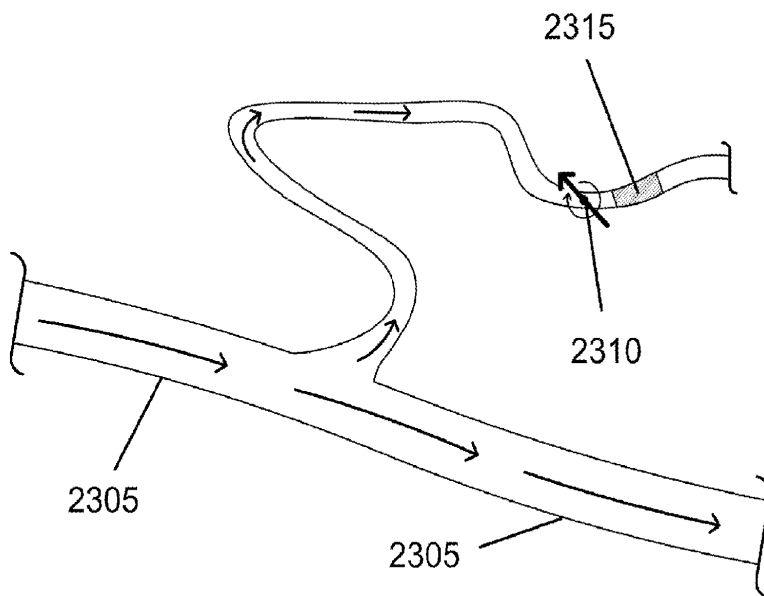
도면21d



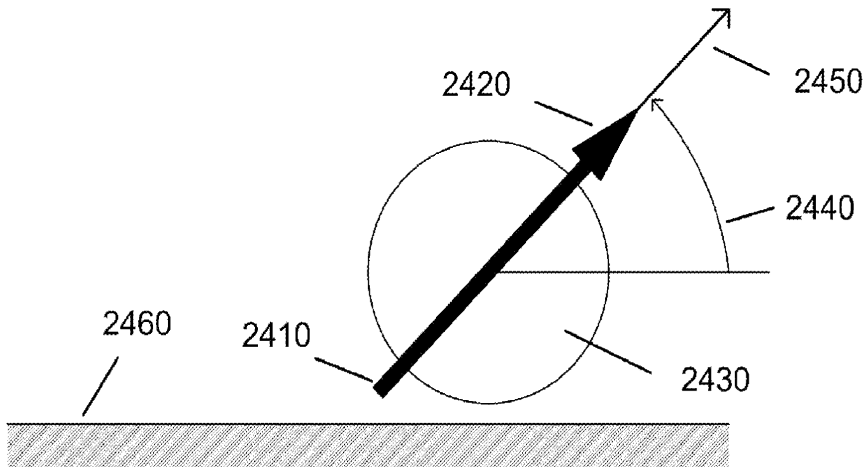
도면22



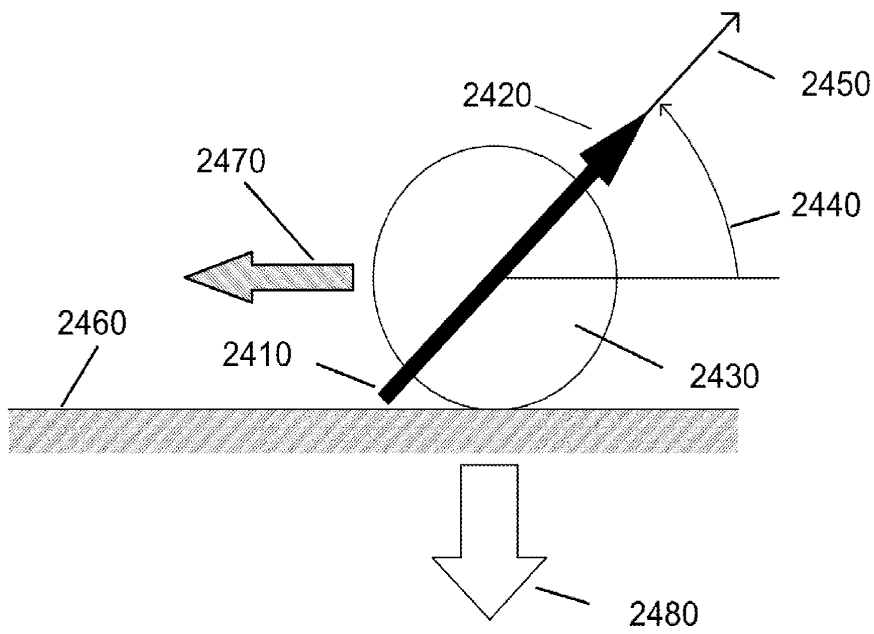
도면23



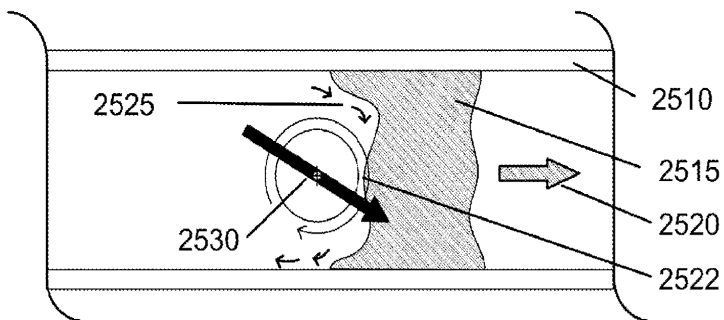
도면24a



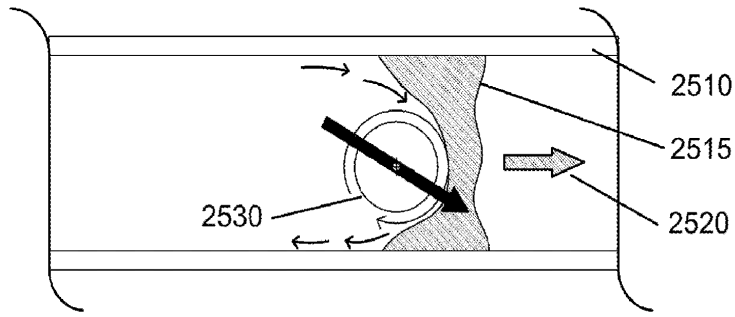
도면24b



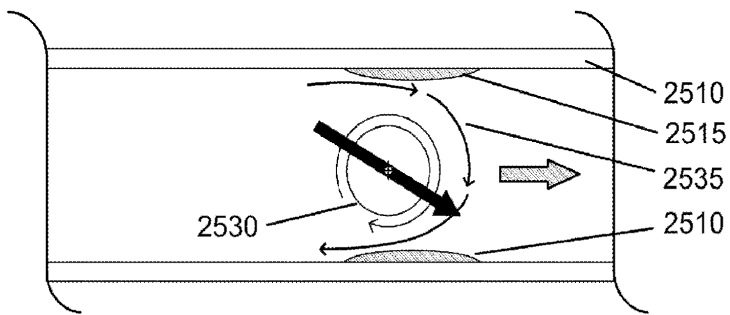
도면25a



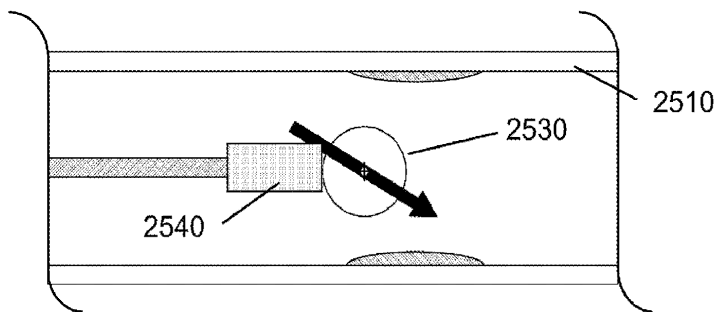
도면25b



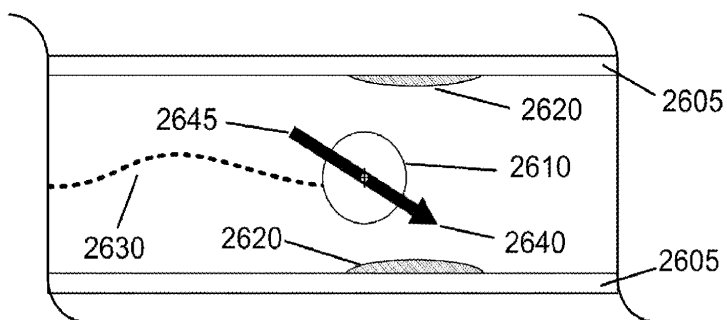
도면25c



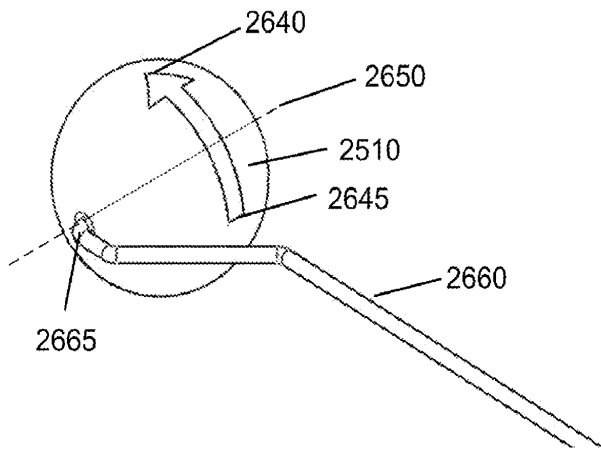
도면25d



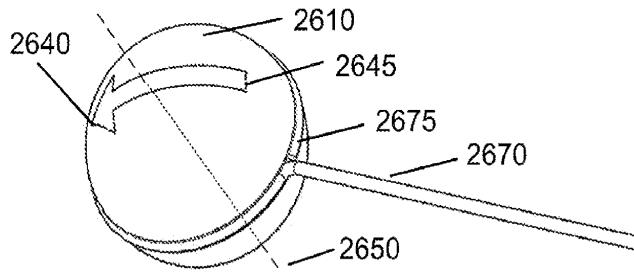
도면26a



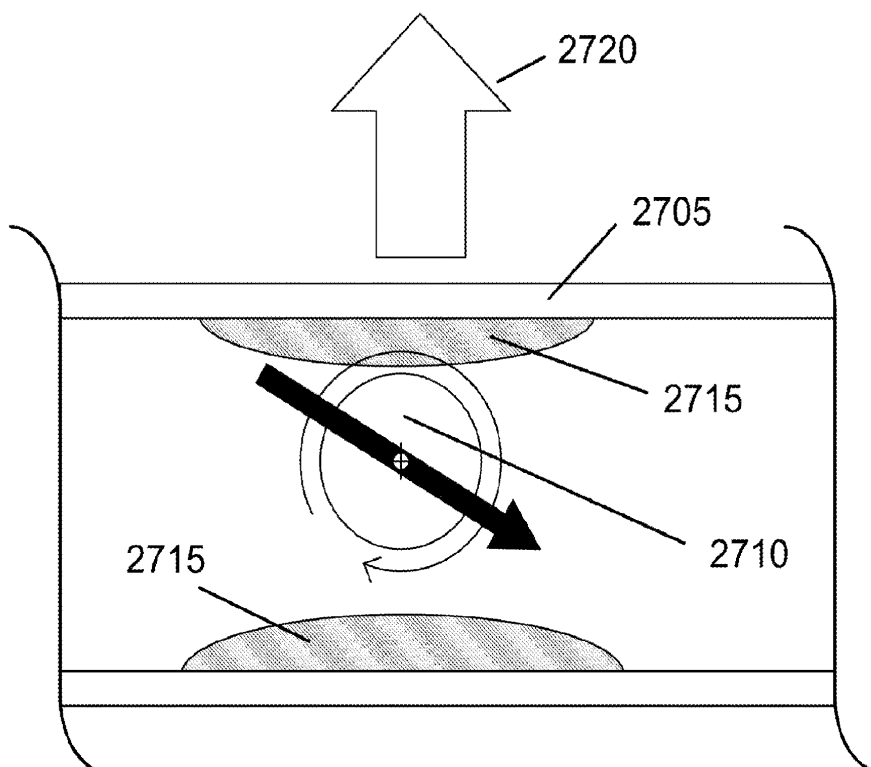
도면26b



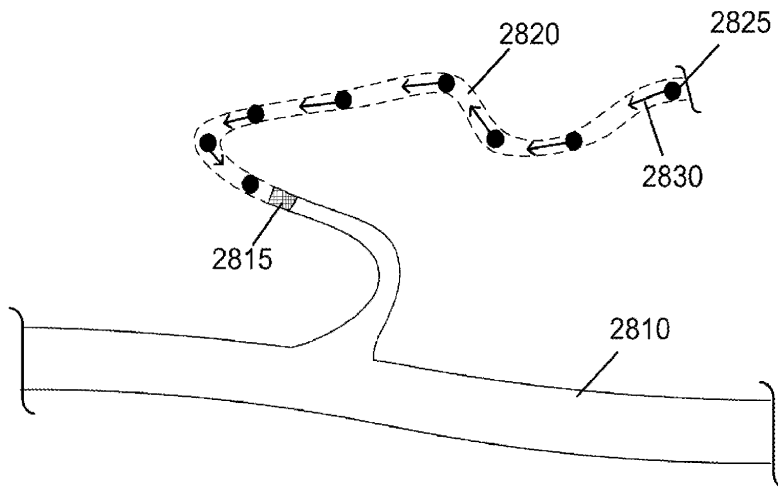
도면26c



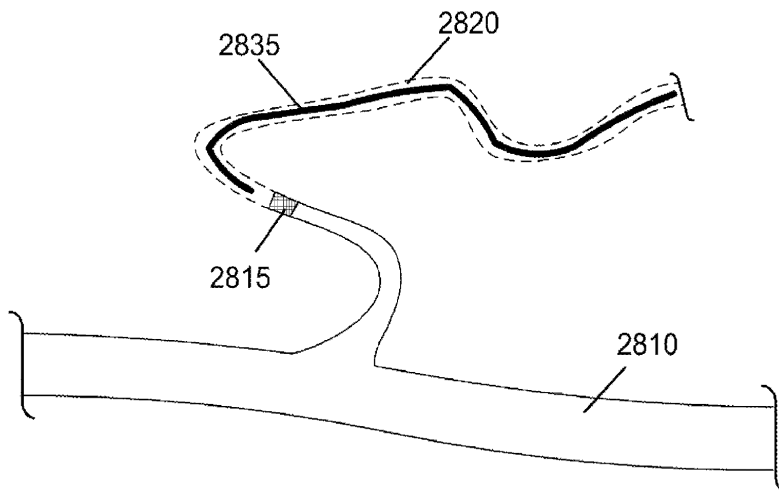
도면27



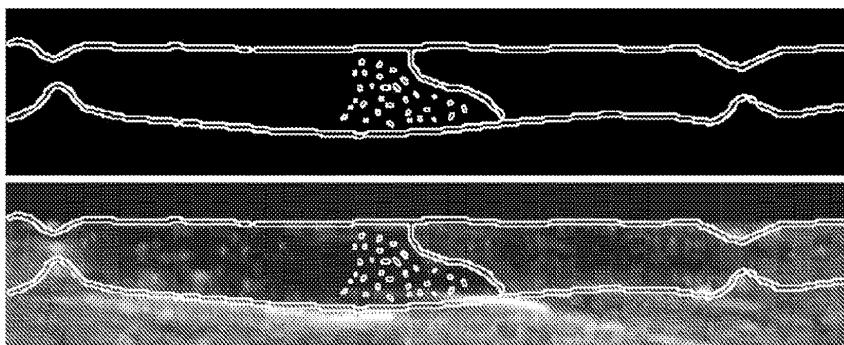
도면28a



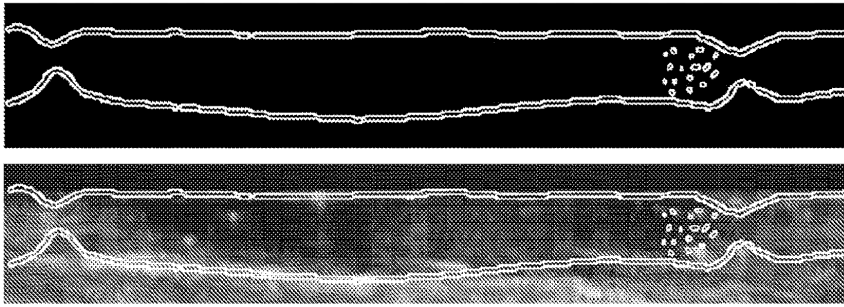
도면28b



도면29a



도면29b



도면30

