



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0136273
(43) 공개일자 2012년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 7/00 (2006.01) A61B 18/00 (2006.01)
A61B 17/22 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7027016
(22) 출원일자(국제) 2010년04월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년11월14일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2010/051456
(87) 국제공개번호 WO 2010/119363
국제공개일자 2010년10월21일
(30) 우선권주장
61/169,355 2009년04월15일 미국(US)

(71) 출원인
코닌클리케 필립스 일렉트로닉스 엔.브이.
네덜란드왕국, 아인드호펜, 그로네보르스베그 1
유니버시티 오브 버지니아 패이턴트 파운데이션
미합중국 버지니아주 22902 샬로트스빌 스위트
300 웨스트 메인 스트리트 250
(72) 발명자
친 첸 텅
미국 뉴욕주 10510-8001 브라이어클리프 매너 스
카보로 로드 345 피.오.박스 3001
홀 크리스토퍼 스티븐
미국 뉴욕주 10510-8001 브라이어클리프 매너 스
카보로 로드 345 피.오.박스 3001
클리바노브 알렉산더 엘.
미국 뉴욕주 10510-8001 브라이어클리프 매너 스
카보로 로드 345 피.오.박스 3001
(74) 대리인
장훈

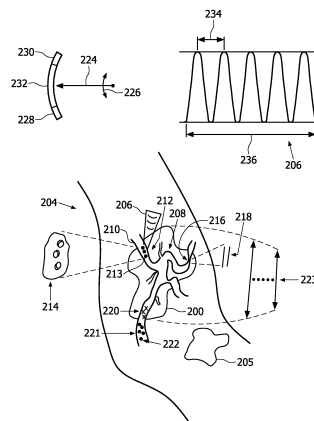
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 초음파 캐비테이션을 사용하는 종양 치료

(57) 요약

체조직에서의 성장이 완화되거나 저지되거나 역전된다. 하나의 측면에서, 이는, 기포들을 제공하고(S315), 상기 성장의 지연, 저지 및 역전 중 적어도 하나를 제공하는 일시적인 생리학적 변화를 일으키기 위해, 하나 이상의 일련의 에너지 펄스(206)를 성장 부위에서 각 병소 점들(213)에 전달함으로써 달성된다. 또 다른 측면에서, 일시적인 생리학적 변화, 예를 들면 신생물의 혈관구조 내의 일시적 혈관경련(216)은 펄스들에 의해 유발되는 유체 캐비테이션의 기계적 및 비-열적 효과를 통해 유도된다. 몇몇 양태에서, 캐비테이션을 촉진시키기 위한 기포들은 숙주에 미세기포 약제를 투여함으로써 제공된다.

대표도 - 도2



특허청구의 범위

청구항 1

조직 성장을 지연시키거나 저지하거나 역전시키기 위한 방법으로서, 상기 방법은,

- a) 상기 성장의 현재 부위(current site)를 위한 기포들(bubbles: 222)을 제공하고;
- b) 상기 성장의 지연, 저지 및 역전 중 적어도 하나를 제공하는 일시적인 생리학적 변화를 일으키기 위해, 에너지 펄스(206)를 상기 현재 부위 내의 현재 병소 점(current focal point)에 전달하고;
- c) 상기 현재 부위 내에, 펄스를 전달하고자 하는 후속 병소 점이 존재하는 경우(S340), 상기 현재 병소 점으로서 상기 후속 병소 점에 대해 상기 b) 조작과 상기 c) 조작을 반복함

을 포함하는, 조직 성장을 지연시키거나 저지하거나 역전시키기 위한 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 a) 조작이 상기 성장의 후속 부위를 위한 기포들을 제공함을 포함하고, 상기 c) 조작 후, 상기 현재 부위로서 상기 후속 부위에 대해 상기 b) 조작과 상기 c) 조작을 반복함(S345)을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 현재 부위에서의 체조직이 혈관구조(208)를 갖고,

- d) 상기 혈관구조 내의 혈관경련(216)에 대해 검사하는 조작

을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 d) 조작의 검사가 혈관경련의 발생을 확인하기 위해 기포들의 유입(222)에 대해 상기 혈관구조를 검사함을 포함하는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 검사는 기포들이 상기 b) 조작의 바로 앞 펄스에서 파괴된 위치에서 수행되고, 상기 유입은, 상기 검사 시간에 발생한 경우, 새로운 기포들(221)의 유입인, 방법.

청구항 6

제3항에 있어서,

- e) 상기 d) 조작에서 혈관경련이 발견되지 않고, 상기 b) 조작에서 상기 현재 부위 내의 추가의 병소 점들에 펄스를 전달하고자 하는 경우(S345), 상기 추가의 병소 점들에 대해 상기 b) 조작 내지 상기 d) 조작을 반복함

을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 상기 혈관경련, 및 상기 혈관경련으로 인한 혈류의 교란 및 임의의 차단을 포함하는 상기 일시적인 생리학적 변화가 1분 초과 및 8시간 미만 지속되는 일시적인 것인, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 교란(216) 및 임의의 차단이, 상기 혈관경련이 시작될 때 상기 혈관구조 내에 존재하는 혈액 성분들의 체류를 유발하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 현재 부위에서의 체조직이 혈관구조를 갖고, 상기 b) 조작 전에, 상기 혈관구조 내의 기포들을 검측함(S320)을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 경시적으로 반복되는 의학적 치료(360)로서의, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 현재 부위에서의 체조직이 혈관구조를 갖고, 상기 혈관구조가 상기 b) 조작에서 상기 펄스가 전달되는 혈관(210)을 포함하며, 상기 b) 조작에서의 펄스가, 상기 혈관구조 내의 캐비테이션(cavitation)을 발생시키기에 충분하지만 상기 혈관을 영구적으로 손상시키기에는 불충분한 압력(232)을 가하는, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 성장의 숙주에, 상기 전달의 결과로서 상기 현재 부위에서의 캐비테이션을 촉진시키기 위한 약제를 투여함(S315)을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 b) 조작에서의 펄스가 상기 현재 병소 점(213)에 집속되는 초음파 펄스인, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 b) 조작에서의 펄스가 250kHz 이상의 주파수(234)를 갖는, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 b) 조작에서의 펄스가 1,000ms(밀리초) 미만의 펄스 폭(236)을 갖는, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 조직 성장이 신생물 형성(neoplasia)이고, 상기 현재 부위가 신생물(200)인, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 신생물이 10mm를 초과하는 길이(223)를 갖는, 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 b) 조작에서의 펄스가 0.1MPa를 초과하는 크기의 압력을 상기 현재 부위에 가하는, 방법.

청구항 19

체조직에서의 성장을 제어하기 위한 디바이스로서, 상기 디바이스는,

유체 내의 캐비테이션(214)의 기계적 및 비-열적 효과를 통해, 상기 성장의 지연, 저지 및 역전 중 적어도 하나를 제공하는 일시적인 생리학적 변화를 유도하도록 구성된(configured) 캐비테이션 발생기(120); 및

상기 성장의 숙주에 상기 캐비테이션을 촉진시키기 위한 약제를 실시간으로 투여하도록 구성된 약제 투여기(150)

를 포함하는, 체조직에서의 성장을 제어하기 위한 디바이스.

청구항 20

제19항에 있어서, 신생물의 혈관구조 내의 혈관경련의 발생을 실시간으로 모니터링하도록 구성된 혈관경련 모니터(130)를 추가로 포함하는, 디바이스.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 유도 및 상기 유도를 위한 기포들의 전달을 순서화(sequencing)하기 위한 제어 시스템(110)과, 기포들의 존재를 모니터링하기 위한 기포 모니터(140)를 추가로 포함하고, 상기 순서화는 기포들의 존

제에 대한 상기 모니터링(S320) 결과와 함께 실시간으로 상기 유도의 수행을 선택적으로 일으키는 것인, 디바이스.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 순서화가, 상기 모니터링 결과와 함께, 상기 투여를 실시간으로 선택적으로 일으키는 것인, 디바이스.

청구항 23

제19항에 있어서, 하나 이상의 집적 회로(100)로서 실행되는, 디바이스.

청구항 24

조직 성장을 지연시키거나 저지하거나 역전시키기 위한 컴퓨터 소프트웨어 제품으로서, 상기 제품은,

- a) 상기 성장의 현재 부위를 위한 기포들(222)을 제공하고;
- b) 상기 현재 부위 내의 현재 병소 점에 펄스(206)를 전달하고;
- c) 상기 현재 부위 내에, 펄스를 전달하고자 하는 후속 병소 점이 존재하는 경우(S340), 상기 현재 병소 점으로서 상기 후속 병소 점에 대해 상기 b) 조작과 상기 c) 조작을 반복하는

프로세서에 의해 실행될 수 있는 명령들을 포함하는 컴퓨터 프로그램을 구현하는 컴퓨터 판독가능한 매체를 포함하는, 조직 성장을 지연시키거나 저지하거나 역전시키기 위한 컴퓨터 소프트웨어 제품.

명세서

기술 분야

- [0001] 본 발명은 체조직의 성장 제어에 관한 것이며, 더욱 구체적으로는 성장을 지연시키거나 저지하거나 역전시키기 위해 에너지를 인가하는 것에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 모든 형태의 암은 전 세계적으로 주된 사망 요인이 되고 있다. 현존 및 장래의 암 치료법들의 중대한 한계는 독성 부작용들이다.
- [0003] 연속파(CW: continuous-wave) 집속 초음파의 가열 효과는 자궁 섬유종의 치료에서 세포들을 죽이는 데 사용된다. 불행하게도, 혈액 순환은 조직 내에서 발달하는 온도 장(field)에 대해 강한 국소적 영향을 갖기 때문에, 치료 영역의 크기를 제어하기가 어렵다.
- [0004] 초음파 캐비테이션(cavitation)을 포함하는 비-가열 접근법들은 용혈, 미세혈관구조 내의 출혈, 소노포레이션(sonoporation), 혈액 뇌 장벽의 일시적 개방, 아포토시스 및 세포사를 포함하는 일련의 생물학적효과들을 일으키는 것으로 공지되어 있다. 상기 생물학적효과들의 종류 및 강도는 초음파 파라미터들[주파수, 진폭, 듀티 사이클(duty cycle) 등], 도입되는 경우, 미세기포 종자들(microbubble seeds)의 농도, 크기 및 종류, 및 캐비테이션 현상의 미세환경(조직 종류 및 혈류)을 포함하는 다수의 인자들에 따라 달라진다.

발명의 내용

- [0005] 발명의 개요
- [0006] 본 발명은 종래 기술의 상술된 한계점들을 극복하거나 경감시키는 것에 관한 것이다.
- [0007] 약물 또는 유전자를 표적 영역에 전달하기 위해 캐비테이션 효과를 이용하는 제안들이 다수 존재해 왔다. 초음파 매개된 약물 및 유전자 전달은 다수의 질환을 치료하기 위한 유망한 접근법이다.
- [0008] 그러나, 이들 방법들은 여전히 개발 단계에 있으며, 해결되지 않은 문제들 중 하나는 이러한 방법들에 의해 방

출된 약물 또는 유전 분자들이 혈류에 의해 치료 부위로부터 씻겨나갈 수 있기 때문에, 국소화된 방출이 체내에서 약물 분자들의 이상적 분포를 야기하지 않을 수 있다는 것이다. 마찬가지로, 가열 효과와 관련하여 앞서 언급한 바와 같은 고강도 집속 초음파(HIFU: high-intensity focused ultrasound) 기술에 의해 제공된 열적 에너지도 직접 전도 및 혈류 대류에 의해 분산되기 쉽다.

- [0009] 최근의 연구들은 종양 신생혈관구조의 독특한 세부사항들을 밝혀냈다. 통상적으로, 종양 조직의 산소 결핍이 혈관형성을 유도하고, 이는 종양이 산소 확산 한계를 넘어 빠르게 성장할 수 있게 한다. 이들 신생 혈관들은 불충분하게 조직화되어 있고, 정상 조직에서는 발견되지 않는 다수의 결함 또는 기형을 나타낸다. 종양 세포들은 일반적으로 자원 한계에 도달할 때까지 증식하기 때문에, 대부분의 종양은 임계 수준에서 관류된다.
- [0010] 현재로서는, 종양 혈관구조의 독특한 특징들을 이용하는 접근법들이 소수 존재한다. 당업자들에게 친숙한 상기 접근법 중 하나는, 항-VEGF(항-혈관 내피세포 성장 인자) 항체 또는 기타 항-혈관형성 약물 후보자들을 투여하여 신생혈관구조 형성을 억제하는 것이다. 다수의 혈관형성 억제제가 현재 임상 개발 중에 있다. 또 다른 접근법은 증진된 투과 및 보유(EPR: enhanced permeability and retention) 효과의 이용에 기초를 둔 것으로, 이에 의해 보통 약물 담체 나노입자 형태의 혈액 순환 억제, 예를 들면, 리포솜, 미셀 또는 거대분자/복합체가 혈관구조를 빠져나와 종양 영역 내로 분출되고, 종양 혈관구조 내 내피 세포들 사이의 불완전한 연결로 인해 천공(fenestration)들을 통해 조직 사이 공간 내로 이동한다. 상기 접근법의 이점을 취한 수개의 약물 전달 제품들이 현재 시판 중에 있으며, 가장 널리 알려져 있는 것은 독소루비신 안트라사이클린 항암 항생제를 갖는 Doxil™(Caelyx™) 장기-순환형 리포솜이다.
- [0011] 본 출원의 발명자들은, 미세기포들에 의해 강화된 초음파 캐비테이션 효과는 장기간 동안 종양 생리학의 변화를 유도할 수 있고, 이에 의해 종양 크기의 감소와 함께 종양 성장의 제한 및 심지어 회귀를 유발할 수 있다는 것을 발견하였다.
- [0012] 본 발명에 따르면, 신생물 형성을 치료하기 위해 혈류의 급성 국소적 교란을 유도한다. 이 혈관경련 효과는 종양 혈관구조 내에서 감지되며, 따라서 치료 영역 내의 정상 조직은 별도로 영향을 받지 않는다. 추가로, 종양 관류의 임계 상태는 유동 교란 후 허혈의 더 큰 가능성과 중증도를 허용한다.
- [0013] 캐비테이션 현상은 수명이 짧아, 입사 초음파가 해제된 후 통상 1초 미만 동안 지속되기 때문에, 캐비테이션의 직접적인 생물학적 효과들은 음파 조사 영역에 만족스럽게 국소화된다.
- [0014] 본 발명자들의 시험 결과는, 초음파 치료 후 수초 이내에 혈관경련 효과가 촉발되어 실시간의 직접적 모니터링 능력을 제공한다는 것을 보여준다.
- [0015] 본원에서 제안된 바와 같이, 초음파로부터의 자극과 함께 진동에 의해 초음파 장 내에서 반응하는 미세기포들이 사용된다. 상기 진동은 안정하게(연속적) 및 불안정하게(신속한 내파) 제어될 수 있다. 이들 진동들은 미세기포 표면 움직임의 중간 효과들을 통해 초음파 장과 조직의 증진된 상호작용을 가능케 한다.
- [0016] 절차적으로, 본 발명의 한 양태에 따르면, 조직 성장의 지연, 저지 또는 역전은 상기 성장의 현재 부위(current site)를 위한 기포들을 제공하고, 상기 성장의 지연, 저지 및 역전 중 적어도 하나를 제공하는 일시적인 생리학적 변화를 일으키기 위해, 에너지 펄스를 현재 부위 내의 현재 병소 점(current focal point)에 전달함을 포함한다. 상기 현재 부위 내에, 펄스를 전달하고자 하는 후속 병소 점이 존재하는 경우, 현재 병소 점으로서 해당의 후속 병소 점에 전달을 수행한다. 펄스를 전달하고자 하는 후속 병소 점이 존재하지 않을 때까지, 매회 현재 병소 점으로서 후속 병소 점에 대해 이를 반복한다.
- [0017] 상기 방법의 연장으로서, 기포들의 제공은 또한 상기 성장의 후속 부위를 위한 기포들을 제공하며, 현재 부위 내에서 병소 점들에 펄스를 전달한 후, 후속 부위 내의 병소 점들에 상술된 점-대-점(point-by-point) 펄스 전달을 수행한다.
- [0018] 본 발명의 한 측면에서, 현재 부위에서의 체조직은 혈관구조를 갖고, 추가의 단계에서 상기 혈관구조 내의 혈관경련에 대해 검사한다.
- [0019] 상기 방법의 한 변형에서, 혈관경련의 발생을 확인하기 위해 혈관구조를 기포들의 유입에 대해 검사한다.
- [0020] 상기 방법의 한 양태에서, 상기 검사는 기포들이 바로 앞 펄스에서 파괴된 위치에서 수행된다. 따라서, 상기 유입은, 검사 시간에 발생한 경우, 새로운 기포들의 유입이다.
- [0021] 또 다른 변형에서, 상기 확인시에 혈관경련이 발견되지 않고, 현재 부위 내의 추가의 병소 점들에 펄스를 전달

하고자 하는 경우, 상기 추가의 점들에 대해 펄싱 공정을 반복한다.

- [0022] 또 다른 추가의 변형에서, 일시적인 생리학적 변화는 혈관경련을 포함하고, 상기 혈관경련으로 인한 혈류의 교란 및 임의의 차단은 1분 이상 및 8시간 미만 동안 지속되는 일시적인 것이다.
- [0023] 상기 방법의 한 변형으로서, 상기 교란 및 임의의 차단은 혈관경련이 시작될 때 혈관구조 내에 존재하는 혈액 성분들의 체류를 야기한다.
- [0024] 본 발명의 한 양태에서, 현재 부위에서의 체조직은 혈관구조를 갖고, 첫 번째 펄스를 전달한 후 상기 혈관구조 내의 기포들을 검출한다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 양태에서, 당해 방법은 경시적으로 반복하고자 하는 의학적 치료로서 사용될 수 있다.
- [0026] 대안적 양태에 따르면, 현재 부위에서의 체조직은 혈관구조를 갖고, 상기 펄스는 상기 혈관구조 내의 캐비테이션을 발생시키기에 충분하지만 상기 혈관구조 내의 혈관을 영구적으로 손상시키기에는 불충분한 압력을 가한다.
- [0027] 또 다른 양태에서는, 전달의 결과로서 현재 부위에서의 캐비테이션을 촉진시키기 위한 약제가 신생물의 숙주에 투여된다.
- [0028] 추가의 양태에서, 상기 펄스는 현재 병소 점에 집속되는 초음파 펄스이다.
- [0029] 하나의 측면에서, 상기 펄스는 250kHz 이상의 주파수를 갖는다.
- [0030] 다른 측면에서, 상기 펄스는 1,000ms 미만의 펄스 폭을 갖는다.
- [0031] 또 다른 측면에서, 상기 조직 성장은 신생물 형성이고, 상기 현재 부위는 신생물이다.
- [0032] 임의로, 본 발명에 따르면, 상기 신생물은 길이가 10mm를 초과한다.
- [0033] 추가의 측면에서, 상기 펄스는 0.1MPa를 초과하는 크기의 압력을 상기 현재 부위에 가한다.
- [0034] 대안적 측면에서, 체조직에서의 성장 제어의 수행은, 유체 내의 캐비테이션의 기계적 및 비-열적 효과를 통해, 상기 성장의 지연, 저지 및 역전 중 적어도 하나를 제공하는 일시적인 생리학적 변화를 유도하기 위한 캐비테이션 발생기를 수반한다. 이는 성장의 숙주에 캐비테이션을 촉진시키는 약제를 실시간으로 투여하도록 구성된 (configured) 약제 투여기를 추가로 수반한다.
- [0035] 상기 대안과 관련하여, 몇몇 양태에서는, 신생물의 혈관구조 내의 혈관경련의 발생에 대한 실시간 모니터링을 추가로 포함한다.
- [0036] 또 다른 양태에서, 신생물 제어의 수행은 유도 및 상기 유도를 위한 기포들의 전달을 순서화(sequencing)하기 위한 제어 시스템과, 기포들의 존재를 모니터링하기 위한 기포 모니터를 포함한다. 상기 순서화는 기포들의 존재에 대한 모니터링 결과와 함께 실시간으로 유도의 수행을 선택적으로 일으킨다.
- [0037] 추가의 변형으로서, 상기 순서화는, 상기 모니터링 결과와 함께, 캐비테이션 촉진을 위한 약제의 투여를 실시간으로 선택적으로 일으킨다.
- [0038] 본 발명의 양태들에서, 신생물 성장 제어를 수행하기 위한 디바이스는 하나 이상의 집적 회로로서 실행된다.
- [0039] 신규한 성장 제어 방법의 상세한 내용을 하기 도면들을 참조로 아래에 추가로 설명한다.

도면의 간단한 설명

- [0040] 도 1은 본 발명에 따른, 신생물에 대한 성장 제어를 수행하기 위한 디바이스의 개략적 도식 예이고;
- 도 2는, 하나의 예로서, 숙주의 장기 또는 혈관 내 신생물의 단면과, 이용가능한 조작 및 펄스 파라미터 한계들의 예를 도시한, 본 발명에 따른 개념도이고;
- 도 3은 본 발명에 따른, 신생물 성장을 지연시키거나 저지하거나 역전시키기 위한 전형적인 방법을 도시한 흐름도, 및 상기 방법을 반복하기 위한 전형적인 시간선(timeline)이고;
- 도 4a 및 4b는 본 발명에 따른, 실제 연구에서의 시간에 따른 신생물 크기의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0041] 도 1은, 예시적이고 비제한적인 예로서, 신생물, 예를 들면, 종양에 대한 성장 제어를 수행하기 위한 디바이스(100)를 도시한 것이다. 상기 디바이스(100)는 제어 시스템(110), 캐비테이션 발생기(120), 혈관경련 모니터(130), 기포 모니터(140), 약제 투여기(150) 및 영상화 시스템(160)을 포함하며, 이들은 통신 및 전력 버스(power bus)(170)에 연결되어 있다.
- [0042] 상기 캐비테이션 발생기(120)는 유체 내, 예를 들면 대상자의 혈관구조 내에서 캐비테이션을 일으키기 위해 에너지 펄스를 방출시킨다.
- [0043] 상기 혈관경련 모니터(130)는 펄싱된 혈관구조 내에서 혈관경련을 모니터링한다.
- [0044] 상기 기포 모니터(140)는 효과적인 캐비테이션을 위한 충분한 기포들, 예를 들면, 미세기포들의 존재를 모니터링한다.
- [0045] 약제 투여기(150)는 펄싱하려는 혈관구조를 위해 기포들을 제공함으로써 캐비테이션을 촉진시킨다. 상세하게는, 이는 미세기포들의 현탁액인 미세기포 약제를 대상자, 즉, 신생물의 숙주에게 주입함으로써 수행될 수 있다. 투여는, 예를 들면, IV(정맥내) 의료 장치를 통해 팔 또는 아래팔(forearm) 내로 달성된다.
- [0046] 영상화 시스템(160)은 캐비테이션 발생기(120)와 상호작용하여 영상에 기초한 가이드نس(guidance)를 제공하며, 이는 기타 영상화 방식 중 초음파, MRI(자기 공명 영상화) 또는 CT(컴퓨터 단층촬영)일 수 있다. 영상화 시스템(160)은 또한 기포 모니터(140)에 의해 기포들의 존재를 모니터링하는 데에도 사용될 수 있다. 이는 또한 치료 전과 치료 후에 혈류를 검측하고 맵핑(mapping)하기 위한 특징들을 포함할 수 있다.
- [0047] 제어 시스템(110)의 기능은, 약제 및 펄싱된 에너지가 적절한 수준에서 공시적으로 전달되도록 기타 모듈들(120 내지 160)을 실시간 조정하는 것이다. 제어 시스템(110)은 캐비테이션 발생기의 치료 변환기를 적절한 압력으로 여기시킬 수 있는 구동 시스템을 포함할 수 있다. 제어 시스템(110)은 미세기포들의 최적 주입 속도, 초음파 펄스의 타이밍, 및 치료 대역 내 미세기포들의 최적 수를 결정하도록 설정될 수 있다.
- [0048] 하나의 양태에서, 제어 시스템(110)은 펄스를 상이한 부위들로 유도하도록 캐비테이션 발생기(120)를 물리적으로 이동시키는 모터 시스템을 포함한다.
- [0049] 또 다른 양태에서, 제어 시스템(110)은 펄스를 상이한 부위들로 전기적으로 유도할 수 있는 구동 시스템을 포함한다.
- [0050] 대안적으로, 디바이스(100)는, 예를 들면, 영상화 시스템으로부터 분리되어 실현될 수 있으며, 그 자체로, 달리 기존의 초음파 시스템을 위한 하나 이상의 집적 회로로서 실행될 수도 있다.
- [0051] 또한, 디바이스(100)의 기본 양태는, 예를 들면, 캐비테이션 발생기(120)와 기포 모니터(140)만으로 달성될 수 있으며, 이들은 적절한 제어 로직(control logic)을 포함한다.
- [0052] 도 2는, 하나의 예로서, 숙주(204)의 장기, 정맥 또는 동맥(202) 내의 신생물(200)의 단면과, 이용가능한 조작 및 펄스 파라미터 한계들의 예를 도시한 것이다. 기타 또는 후속 신생물(205)도 도시되어 있다.
- [0053] 본 발명은 임의의 특정 생물 형태에 제한되지는 않지만, 상기 숙주(204)는 사람 의료 환자 또는 동물, 예를 들면 온혈 포유동물과 같은 의료 대상자이다. 상기 대상자는 시험관내 또는 생체외의 의학적 시료일 수도 있다.
- [0054] 초음파 펄스(206)는, 음파와 함께 진동하는 기포들, 즉, 안정한(또는 비-관성) 캐비테이션을 발생시키도록, 또는 기포들의 신속한 내파 또는 붕괴를 특징으로 하는 진동을 갖는 불안정한(관성) 캐비테이션을 생성하도록 제어된다.
- [0055] 제어를 가하고자 하는 성장의 현재 부위의 신생물(200)은 미세기포들(212)이 도입될 수 있는 혈관들(210)로 구성된 혈관구조(208)를 갖는다. 혈액의 유동 운동을 따르는 미세기포 약제의 혈류 내 주입은 미세기포들(212)을 발생시키기에 충분하다.
- [0056] 병소 점(213)으로의 펄스(206)의 전달은 도 2에서 확대도로 나타내어진 미세기포 진동(214)을 직접 일으킨다.
- [0057] 대부분의 시간에서, 신생물(200) 내의 각 병소 점들(213)에 대해 적절하게 구성된 하나 이상의 일련의 펄스들(206)은 혈관경련, 즉, 혈류를 감소시키거나 방해하는 혈관(210)의 갑작스런 수축을 촉발할 것이다. 신생물 형성의 목적하는 억제 또는 역전 정도를 달성하기 위해서는 산발적으로 수행될 수 있는 다수의 치료가 필요할 수

있다.

- [0058] 본원에서 제안된 기술들에 의해 유발되는, 음파 조사(insonation)로 인한 생리학적 변화인 혈관경련, 및 혈관경련으로 인한 혈류의 교란 및 임의의 차단은 일시적인 것으로, 예를 들면 1분 내지 8시간 동안 지속되고, 통상적으로는 수분 동안, 그러나 신생물 형성을 효과적으로 치료하도록 충분히 오래 지속된다. 혈관의 수축된 부분(216)은 이후에 혈관경련으로부터 회복된 부분(218)으로서 확대도에 나타나 있다. 상기 교란 및 임의의 차단은 혈관경련이 시작될 때 혈관구조 내에 존재하는 혈액 성분들의 체류를 유발한다. 이때, 신생물(200)의 의학적 치료에 사용되는 약물들이 혈액 중에 존재한다면, 이들은 유리하게 국소적으로 유지되어 치료를 제공한다.
- [0059] 아래에 더욱 상세히 논의되는 살아있는 동물 실험은 세 가지의 관련된 효과, 즉, 신생물 내 관류의 급격한 감소, 신생물 성장의 지연 또는 심지어 역전, 및 시험 동물들의 연장된 생존을 나타냈다. 상기 결과는 광범위한 공지 치료법들이 보통 실패하는 대형 종양, 즉, 길이가 10mm를 초과하는 종양의 경우 특히 현저하다.
- [0060] 하나 이상의 일련의 펄스들(206)이 통상적으로 치료 계획에 따라 신생물(200)에 전달된 후, 혈관경련에 대한 검사가 수행된다. 펄스(206)는 미세기포들(220)을 파괴시키기 때문에(x로 도시되어 있음), 미세기포들(221)의 모든 유입은 새로운 미세기포들의 유입(222)이다. 상기 유입(222)의 미세기포들(221)은 비-정반사성 반사(non-specular reflection)(또는 "스펙클(speckle)")를 생성하도록 초음파를 산란시키고, 도플러 초음파(Doppler ultrasound)에서 이들은 혈관으로부터의 유동 신호를 증가시키기 때문에, 검측이 가능하다.
- [0061] 음파 조사 직후에 음파 조사 부위를 검사함으로써, 혈관경련의 발생 여부를 측정할 수 있다. 특히, 치료 후 수 초 이내에, 미세기포 약제에 의해 증진된 혈류를 영상화함으로써 혈관경련을 확인할 수 있다.
- [0062] 미세기포들(220)은 바로 앞 펄스(206)에서 파괴되었다. 따라서, 새로운 기포들(221)의 유입(222)은 혈관경련(216)의 결여를 나타낸다. 상기 유입(222)은 용이하게 관찰될 수 있다.
- [0063] 반면, 혈관경련(216)이 일어난 경우, 이의 중증도 및 기간을 혈류 영상화에 의해 측정할 수 있다. 이 경우, 최종 펄스 후 보통 수분까지는 유입(222)이 나타나지 않을 것이다.
- [0064] 신생물(200)의 크기, 예를 들면, 길이를 감소시키는 효과를 갖는 혈관경련은 줄어드는 일련의 양방향 화살표들(223)에 의해 도시되어 있다.
- [0065] 펄스(206)의 압력은 도 2에서 굵은 양방향 화살표(226)로 나타난 바와 같이 회전할 수 있는 포인터(224)에 의해 개념적으로 표시되어 있다. 포인터(224)는 비-캐비테이션 영역(228), 영구 손상 영역(230), 또는 본 발명의 측면들에 일치한 중간 캐비테이션 영역(232)을 가리키도록 개념적으로 회전할 수 있다. 상기 압력은 캐비테이션을 일으키는 데 실패할 만큼 낮아서는 안된다. 상기 압력은 또한 혈관구조를 영구적으로 손상시키는 정도에는 미치지 않아야 하는데, 그 이유는 이러한 수준은 이러한 기술과 관계된 부수적인 조직 손상을 잠재적으로 일으킬 수 있기 때문이다. 신생물에 가해지는 통상적 압력은 5MPa 또는, 예를 들면, 0.1MPa 이상일 수 있다.
- [0066] 펄스(206)는 2 μ s(마이크로초)의 피크-대-피크 시간(234) 또는, 동등하게, 1/(2 μ s)=500kHz(킬로헤르츠)의 주파수를 갖는다. 본 발명에 따르면, 펄스(206)를 지지하는 최소 주파수는, 예를 들면, 250kHz일 수 있다. 간략하게 나타내기 위해 5개의 피크만이 도시된 펄스(206)는 통상의 실제 펄스보다 짧다 하더라도, 펄스 폭(236)은, 예를 들면, 1,000ms(밀리초)보다 짧게 유지될 수 있다.
- [0067] 도 3은 신생물 성장을 지연시키거나 저지하거나 역전시키기 위한 전형적인 방법(300)과, 상기 방법을 반복하기 위한 전형적인 시간선을 나타낸 것이다.
- [0068] 대상자(204)의 정맥 또는 동맥(202)에 전달용 바늘 또는 카테터를 삽입한다(단계 S305). 치료 영역 위에 치료 변환기를 위치시킨다(단계 S310). 임의로, 영상화 시스템(160)에 의한 가이드는 더 정밀한 설치를 가능케 한다. 사용자가 스위치를 가동시킬 때 미세기포 약제의 유동이 시작된다. 상기 약제는 숙주의 혈류를 통해 순환되어 성장 부위(200)를 위한 미세기포들(221)을 제공한다(단계 S315). 기포 모니터(140)가 혈관구조(208)의 혈관(210) 내에서 적정량의 미세기포들(212)을 검출했을 때(단계 S320 및 S325), 제어 시스템(110)에 통보된다. 이후, 제어 시스템(110)은 캐비테이션 발생기(120)가 신생물(200) 내의 현재 병소 점(213)에 집속된 초음파 펄스(206)를 방출시키도록 한다(단계 S330). 펄싱하고자 하는 후속의 병소 점이 존재하는 경우(단계 S335, S340), 치료 계획에서와 같이, 공정을 단계 S330으로 되돌린다. 매 회, 현재 병소 점으로부터 후속 병소 점으로의 이동은 기계적 또는 전자적으로 조종될 수 있다. 달리, 펄싱하고자 하는 후속 병소 점이 존재하지 않는 경우(단계 S335, S340), 혈관경련 모니터(130)가 혈관구조(208) 내의 혈관경련(216)을 검사하기 시작한다. 혈관경련(216)이 발견되지 않고, 혈관경련을 달성하고자 추가 병소 점들을 펄싱하고자 하는 경우(단계 S345), 공

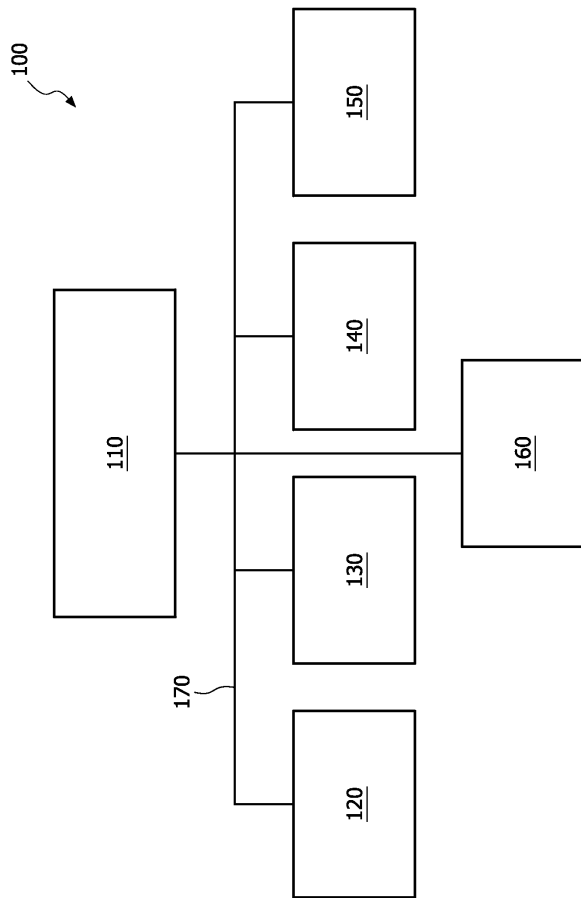
정을 단계 S330으로 다시 분지시킬 수 있다. 달리, 혈관경련이 검출되었거나 필싱하고자 하는 추가의 병소 점들이 존재하지 않는 경우(단계 S345), 공정을 완료한다(S350).

- [0069] 단계 S340으로부터 단계 S330으로 되돌아가는 상기 두 가지의 분지 경로들 각각은, 하나 이상의 일련의 각 병소 점들을 위한 후속 부위, 예를 들면, 후속 신생물(205)의 공정을 위한 것일 수 있음에 주목해야 한다. 이는, 단계 S320에서 후속 부위를 위한 미세기포들(212)이 전체적 또는 국소적으로 적정량 검출된 경우에 적용될 것이다. 대안적으로, 상기 되돌아가는 분지 경로는 더 길거나 더 짧은 지속 기간, 더 크거나 더 작은 전력, 더 높거나 더 낮은 주파수 등의 펄스들(206)을 동일 부위(200)에 전달할 수 있다.
- [0070] 가상 스케줄링 또는 로그 시간선(360)은 공정(300)의 수회 반복(360a-360e)을 나타낸다. 시간선(360)은 시간, 일, 월 등의 기간을 나타낼 수 있다. 일시적으로, 치료는 산발적으로 예정 및 수행될 수 있다.
- [0071] 신생물 성장 제어 디바이스(100)는 비-침습적 치료를 위해 체외에서 수행될 수 있거나, 최소한의 침습적 치료를 위해 카테터 또는 바늘 말단에 탑재될 수 있다. 약제 투여기(150)의, 또는 이에 의해 조작되는, 미세기포 전달 시스템 역시 바늘 또는 카테터에 기반을 둘 수 있다.
- [0072] 치료에 사용되어 온 시스템의 한 예는 직경이 8cm인 8개의 환형 환, 8cm의 병소 길이($f_{\text{수}}=8/8=1$), 1.2MHz의 중심 주파수를 갖는 초음파 치료 변환기를 갖는다. 상기 변환기는 펄스와 전달을 제공할 수 있는 구동 시스템에 의해 여기된다. 상기 여기를 적절하게 선택함으로써(즉, 고강도 초음파의 파열), 치료 영역 내의 혈류를 일시적으로 정지시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 상기 시스템은 실시간 모니터링 및 후속 평가 능력을 제공하는 초음파 영상화 시스템을 포함한다. 미세기포 약제의 주입으로, 상기 시스템은 매우 높은 감도 내지 심지어 매우 낮은 수준의 관류를 갖는다.
- [0073] 도 4a는 진행 중인 연구, 구체적으로는 치료군(402)과 대조군(404)에서의 신생물 크기의 예비 결과를 도시한 것이다. 세로 좌표는 신생물 크기(단위: mm)를 나타낸다. 가로 좌표는 신생물 나이(단위: 일)를 나타낸다. 시간에 따른 신생물 크기에 미치는 치료 효과는 그래프로부터 명백하다.
- [0074] 도 4b는 2차 연구이다. 1차 연구에서와 같이, 치료군(410)은 통계적으로 유의한 방식으로 종양 성장의 지연을 나타낸다. 체중 측정은 치료군(410)과 대조군(420) 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없음을 보여준다.
- [0075] 두 연구 각각에서, 궁극적으로 대조 종양은 인체 치료에서 채택된 윤리적 표준에 의해 확립된 크기 제한을 초과한다. 따라서, 예정된 크기를 초과했을 때 대조군(420)의 구성원들을 안락사시킨다.
- [0076] 실시예
- [0077] 초음파에 의한 미세기포 파괴 후 종양 혈관구조 내의 혈류 감소
- [0078] 쥐과 모델에서 고-진폭 집속 초음파 치료 후 실시간 초음파 대조 영상화(ultrasound contrast imaging)에 의한 종양 혈류 평가
- [0079] 미세기포들을 퍼플루오로부터 가스로부터 제조하고, 포스포티딜콜린/PEG 스테아레이트 쉘(shell)로 안정화하였다. MC38 마우스 결장 선암 세포(J.Schlom, NIH)를 C57BL/6 마우스의 뒷다리에 피하 투여하였다. 종양이 5 내지 6mm를 초과하는 크기에 도달한 후, 마취된 마우스를 집속 초음파 변환기 아래에 놓았다. 미세기포 0.05 내지 0.1mL를 정맥내 투여한 직후, 1.2MHz 5MPa 음파 조사를 10회의 1Hz PRF 100K-주기 펄스(TIPS™ 시스템, Philips)로서 종양에 전달하였다. 종양 크기를 감소시키기 위해 음파 조사를 반복적으로, 즉, 본질상 매일 단위로 수행하였다.
- [0080] 음파 조사 동안 및 음파 조사 후 CL15 변환기(HDI5000)로 초음파 대조 영상화를 수행하였다. 실시간 가이던스 능력을 달성하기 위해 영상 변환기를 치료 변환기 위에 고정시켰다. 종양 혈관구조를 통한 초음파 대조 미세기포들의 움직임으로서 조직 관류를 모니터링하였다.
- [0081] 기술된 조건하에서의 종양 초음파 치료는 최소한의 조직 온도 상승을 일으켰다. 종양 혈관구조 내에서 TIPS™ 음파 조사 동안 미세기포들의 파괴가 초음파 대조 영상에 의해 관찰되었다. 종양 혈관구조 내에서 미세기포들의 TIPS™ 음파 조사는 초음파 대조 영상에 의해 관찰된 바와 같이, 종양 내 혈류의 즉각적 감소를 일으켰다. 이러한 "혈관 기절(vascular stunning)" 효과는 일시적이며; 종양 내 혈류는 수분 내에 재개될 것이다. 미세기포들의 부재하에서는 종양 혈류가 음파 조사에 의해 변하지 않았다. 진단용 초음파 영상화에 의한 미세기포 파괴는 기절을 일으키지 않았다.

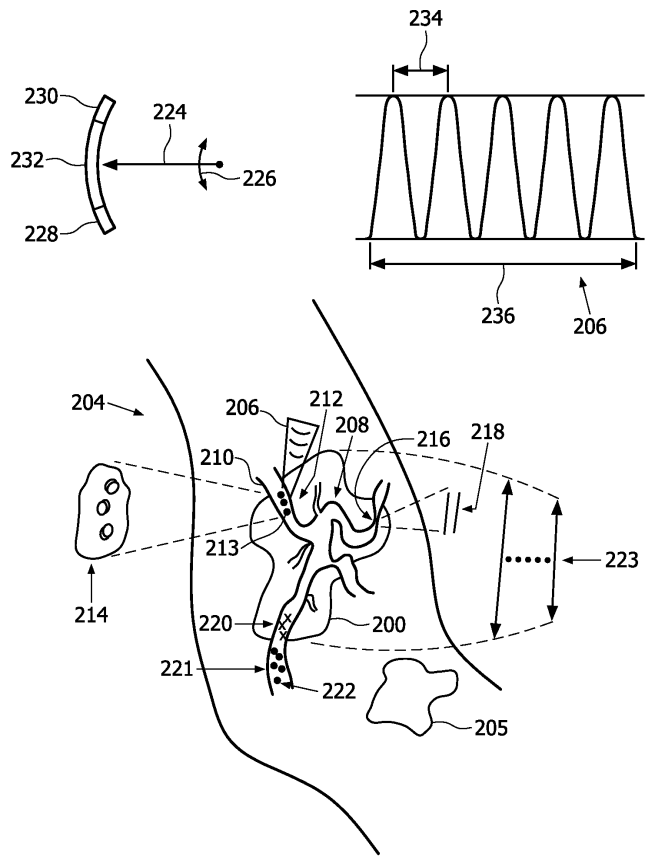
- [0082] 종양 혈관구조 내에서 고-진폭 치료용 초음파에 의한 미세기포들의 파괴는 혈류의 일시적 감소를 일으킨다. 이 효과는 초음파-보조 종양 약물 전달의 성공에 중요할 수 있다: 음파 조사 개시 후 혈류가 감소하는 경우, 약물 운반 시스템이 종양에 도달하지 못할 것이다. 반면, 이 효과는 종양 내 방출 약물의 체류를 증진시키는 데에 이용될 수 있다.
- [0083] 치료용 초음파에 의한 종양 혈관구조 내 미세기포 파괴의 생리학적 효과는 혈류 및 종양 관류에 중대한 영향을 미칠 수 있다.
- [0084] 체조직에서의 성장은 완화되거나 저지되거나 역전된다. 하나의 측면에서, 이는, 기포들을 제공하고, 상기 성장의 지연, 저지 및 역전 중 적어도 하나를 제공하는 일시적인 생리학적 변화를 일으키기 위해, 하나 이상의 일련의 에너지 펄스를 성장 부위 내의 각 병소 점들에 전달함으로써 달성된다. 또 다른 측면에서, 일시적인 생리학적 변화, 예를 들면 신생물의 혈관구조 내의 일시적 혈관경련은 펄스들에 의해 유발되는 유체 캐비테이션의 기계적 및 비-열적 효과를 통해 유도된다. 몇몇 양태에서, 캐비테이션을 촉진시키기 위한 기포들은 숙주에 미세기포 약제를 투여함으로써 제공된다.
- [0085] 본 발명의 양태들은 초음파에 의해 접근될 수 있는 간, 유방, 전립선, 뇌, 췌장 또는 기타 장기와 같은 국소적 및 혈관이 분포된 종양을 치료하는 데 특히 유용하다. 이를 광범위한 암 치료에 적용하는 것은, 본 발명의 의도된 범위 내에 포함된다.
- [0086] 본 발명에 따르면, 전달된 의학적 치료는 신뢰성 높고 공간적으로 정밀하며 지속기간이 짧다. 유해한 생물학적 효과들은 방지되거나 신생물에 국소적으로 한정된다. 치료의 성공은 즉각적으로 확인될 수 있고, 심지어 대형 신생물들도 치료가능하다. 초음파 방식이기 때문에 비용이 저렴하다.
- [0087] 앞서 언급한 양태들은 본 발명을 제한하기보다는 예시하는 것이며, 당업자들은 첨부된 특허청구범위로부터 벗어나 없이 다수의 대안적 양태들을 고안해낼 수 있을 것임에 주목해야 한다. 예를 들면, 도 3에서 단계 S320 내지 S350은 사용자가 개입할 필요 없이 모두 수동으로 또는 자동으로 수행될 수 있다. 달리, 몇몇 단계들은 수동으로, 그리고 나머지는 자동으로 수행될 수도 있다. 특허청구범위에서, 괄호 안의 모든 참조 부호들은 당해 특허청구범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. "포함한다"라는 동사와 이의 활용어들은 특허청구범위에 언급된 것들을 제외한 부재들 또는 단계들의 존재를 배제하지 않는다. 단수 형태로 기재된 부재는 복수의 의미도 포함한다. 본 발명은 수개의 구별된 부재들을 포함하는 하드웨어에 의해, 그리고 컴퓨터 판독가능한 매체를 갖는 적합하게 프로그래밍된 컴퓨터에 의해 실행될 수 있다. 특정 방안들이 서로 상이한 종속항들에서 언급된다는 단순한 사실은 이들 방안들의 조합을 유리하게 사용할 수 없다는 것을 의미하지는 않는다.

도면

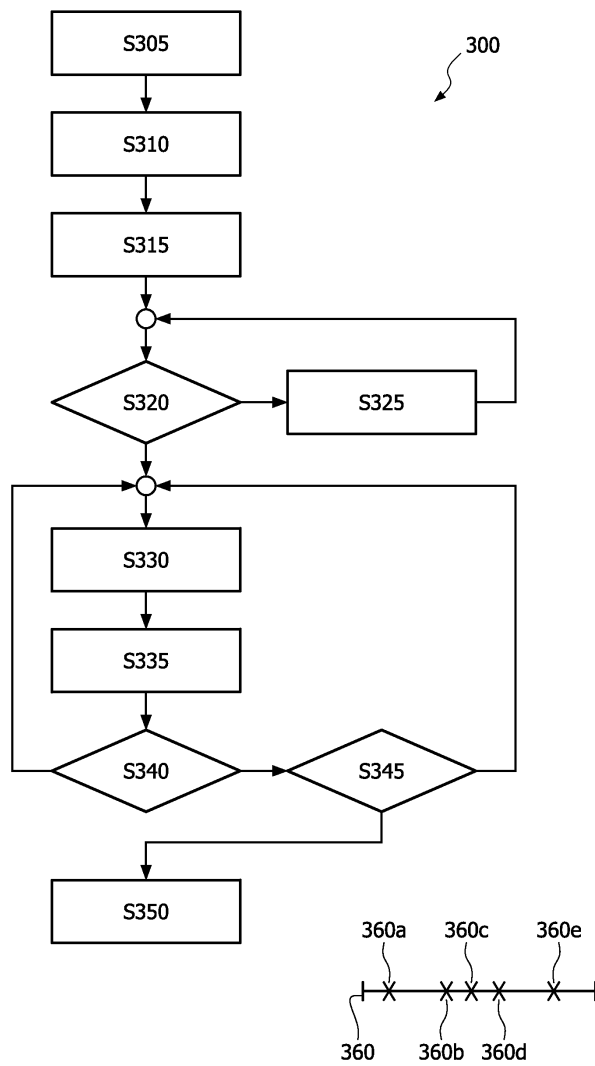
도면1



도면2

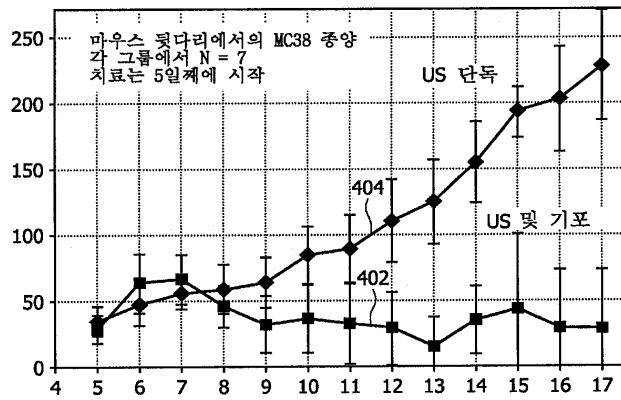


도면3

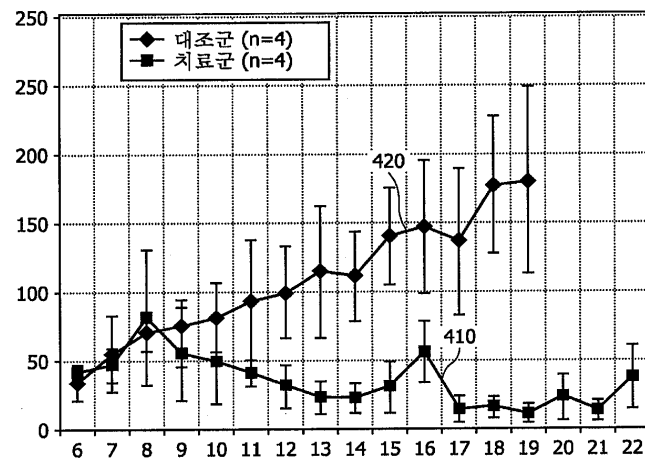


도면4

[도 4a]



[도 4b]



专利名称(译)	标题：使用超声空化的肿瘤治疗		
公开(公告)号	KR1020120136273A	公开(公告)日	2012-12-18
申请号	KR1020117027016	申请日	2010-04-02
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司 弗吉尼亚大学专利基金会 电视大学的弗吉尼亚专利粉底		
申请(专利权)人(译)	科宁欣克利凯恩菲利普斯日元.V. 유니버시티오브버지니아페이턴트파운데이션		
当前申请(专利权)人(译)	科宁欣克利凯恩菲利普斯日元.V. 유니버시티오브버지니아페이턴트파운데이션		
[标]发明人	CHIN CHIEN TING 친첸팅 HALL CHRISTOPHER STEPHEN 홀크리스토퍼스티븐 KLIBANOV ALEXANDER L 클리바노브알렉산더엘		
发明人	친첸팅 홀크리스토퍼스티븐 클리바노브알렉산더엘.		
IPC分类号	A61N7/00 A61B18/00 A61B17/22		
CPC分类号	A61B2017/22008 A61B8/481 A61N7/00 A61N2007/0039		
代理人(译)	李昌勋		
优先权	12/169355 2009-04-15 US 61/169355 2009-04-15 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

身体的增长得到缓解，阻止或逆转。在一个方面，它提供气泡（S315），其中在生长部位施加一系列或多个能量脉冲（206）以产生瞬时生理变化，其提供延迟中的至少一种，到每个病变点213。在另一方面，通过脉冲诱导的流体空化的机械和非热效应诱导时间生理变化，例如肿瘤脉管系统内的暂时性血管痉挛216。在一些实施方案中，通过向宿主施用微孔剂来提供促进空化的气泡。

