



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0087061
(43) 공개일자 2013년08월05일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61M 5/142 (2006.01) A61M 5/44 (2006.01)
 A61M 5/168 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7019400(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2009년10월01일
 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2011-7007548
 원출원일자(국제) 2009년10월01일
 심사청구일자 2011년04월01일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년07월22일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2009/059247</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/039970
 국제공개일자 2010년04월08일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/101,867 2008년10월01일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 에이치 알 디 코포레이션
 미국 77035 텍사스주 휴스턴 미네타 14549</p> <p>(72) 발명자
 하산 압마스
 미국 77035 텍사스주 휴스턴 미네타 14549
 안소니 레이포드 지.
 미국 77035 텍사스주 휴스턴 미네타 14549
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 김순용</p> |
|--|---|

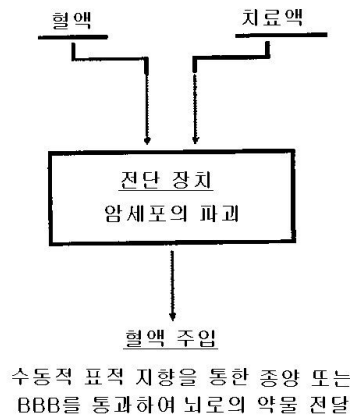
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **질병을 치료하기 위한 전단 응력의 사용**

(57) 요약

본 발명은 생체 외에서 유체에 전단 응력을 가하는 시스템에 관한 것이다. 일부 구현예에 있어서, 본 시스템은 전단 장치, 및 상기 유체를 환자에게 정맥 투여하는 하나 이상의 장치를 포함하며, 상기 장치는 사용시 멸균되고, 멸균 상태로 유지되는 유체관을 가지며, 상기 유체는 하나 이상의 치료액, 혈액 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 본 시스템의 전단 장치는 상기 유체를 환자에게 정맥 투여하는 하나 이상의 장치와 유체 소통 가능하게 되어 있다. 또한, 환자에게 정맥 투여하기 위한 유체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도4a



(72) 발명자

보르싱거 그레고리 지.

미국 07928 뉴저지주 채텀 웹브룩크 로드 17

하산 아지즈

미국 77035 텍사스주 휴스턴 미네타 14549

특허청구의 범위

청구항 1

생체 외에서, 유체에 전단 응력을 가하는 시스템으로서,
 톱니형 (toothed) 회전자 및 이에 대응되는 형상의 고정자를 포함하는 전단 장치; 및
 상기 유체를 환자에게 정맥 투여하는 하나 이상의 장치를 포함하며,
 상기 장치는 사용시 멸균되어 멸균 상태로 유지되는 유체관을 가지며,
 상기 유체는 하나 이상의 치료액, 혈액 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서,
 상기 전단 장치는 상기 유체를 환자에게 정맥 투여하는 하나 이상의 장치와 유체 소통 가능한, 시스템.

청구항 3

제1항에 있어서,
 상기 시스템을 사용하는 동안에, 상기 전단 장치를 통과하는 유체의 유속 및 잔류 시간을 조절하는 하나 이상의 펌프를 추가로 포함하는, 시스템.

청구항 4

제1항에 있어서,
 상기 유체를 정맥 투여하는 동안에, 상기 유체의 유속을 조절하는 하나 이상의 펌프를 추가로 포함하는 시스템.

청구항 5

제1항에 있어서,
 상기 전단 장치의 온도를 조절하는 하나 이상의 온도 제어 유닛을 추가로 포함하는, 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서,
 상기 유체를 환자에게 정맥 투여하는 각각의 상기 장치의 온도를 조절하는 하나 이상의 온도 제어 유닛을 추가로 포함하는, 시스템.

청구항 7

제1항에 있어서,
 상기 전단 장치와 유체 소통 가능한 하나 이상의 저장조 및 상기 유체를 환자에게 정맥 투여하는 하나 이상의 장치를 추가로 포함하는, 시스템.

청구항 8

제7항에 있어서,
 상기 하나 이상의 저장조에 주입되거나 배출되는 상기 유체의 유속을 조절하는 펌프를 하나 이상 추가로 포함하는, 시스템.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 하나 이상의 저장조의 온도를 조절하는 온도 제어 유닛을 하나 이상 추가로 포함하는, 시스템.

청구항 10

환자에게 정맥 투여하기 위한 유체의 제조방법으로서,
제1항의 시스템을 얻는 단계, 여기서 상기 유체관은 멸균되며;
치료액, 혈액 및 이들의 혼합물로 이루어지는 균으로부터 선택되는 유체에 전단 응력을 가하는 단계; 및
상기 유체 및 유체관의 멸균성을 유지하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,
상기 유체의 온도를 조절하는 단계를 추가로 포함하며,
전단 응력은 상기 온도 조절과 동시에 가해지는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서,
상기 전단 장치를 통과하는 유체에 가해지는 전단 응력을 조절하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서,
상기 전단 장치를 통과하는 유체의 잔류 시간을 조절하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 14

제10항에 있어서,
상기 전단 장치를 통과하는 유체의 유속을 조절하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 15

제10항에 있어서,
상기 유체가 고체, 액체, 기체, 용액, 겔, 에멀전, 분말 또는 이들 형태의 임의의 혼합물의 형태로 존재하는 하나 이상의 치료제를 포함하는, 방법.

청구항 16

제10항에 있어서,
상기 치료액에 전단 응력을 가하여 치료액 내에 함유되어 있는 치료제를 나노 크기(nano-size) 또는 나노보다 작은 크기(sub-nano-size)의 형태로 분산시키는, 방법.

청구항 17

제10항에 있어서,
상기 유체는 암세포 및 정상 혈액 세포 모두를 함유하는 환자의 혈액을 포함하고,
상기 유체에 전단 응력을 가하여 정상 세포의 건강 또는 기능에 유의적인 영향을 미치지 않으면서, 암세포를 급성적 또는 만성적으로 파괴시키는, 방법,

청구항 18

제10항에 있어서,

상기 유체는 암세포 및 정상 혈액 세포 모두와 하나 이상의 치료제를 함유하는 환자의 혈액 혼합물을 포함하고,

상기 유체에 전단 응력을 가하여 하기 효과 중 하나 이상을 야기하는, 방법:

- a. 정상 세포의 건강 또는 기능에 유의적인 영향을 미치지 않으면서 암세포를 급성적 또는 만성적으로 파괴시키는 효과;
- b. 하나 이상의 치료제를 나노 크기 또는 나노보다 작은 크기의 형태로 분산시키는 효과;
- c. 암세포에 의하여 하나 이상의 치료제가 세포 내 흡수되도록 하여, 급성 또는 만성적 암세포 사멸을 야기하는 효과;
- d. 정상 세포의 건강 또는 기능에 유의적인 영향을 미치지 않으면서, 정상 세포에 의하여 하나 이상의 치료제가 세포 내 흡수되도록 하는 효과.

청구항 19

제10항에 있어서,

상기 유체는 하나 이상의 치료제를 포함하며, 및

상기 유체에 전단 응력을 가하여 하나 이상의 상기 치료제를 활성화시키는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

하나 이상의 치료제를 활성화시키는 것은 하나 이상의 치료제의 자유 라디칼을 생성시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 21

인간을 제외한 환자에게 세포 요법을 실시하는 방법으로서,

제10항의 방법을 실시하는 단계, 여기서 상기 유체는 치료제 및 정상 혈액 세포 또는 암세포 또는 이들 모두를 포함하며, 상기 유체에 전단 응력을 가하여 정상 세포의 건강 또는 기능에 유의적인 영향을 미치지 않으면서, 정상 혈액 세포 또는 암세포 또는 이들 모두에 의하여 하나 이상의 상기 치료제가 세포 내 흡수되도록 하는 단계;

혈액 순환을 통해 하나 이상의 치료제를 함유하는 세포가 환자 체 내의 상기 치료제가 작용하는 표적 부위에 전달되도록, 상기 유체를 환자에게 정맥 투여하는 단계;

하나 이상의 상기 치료제를 함유하는 세포가 하나 이상의 치료제를 표적 부위에서 방출하도록 하는 단계를 포함하는, 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본원은 정부의 재정적 지원을 받는 연구 또는 개발에 해당하지 않는다.

[0002] 본 발명은 개괄적으로 질병 치료에 관한 것이다. 더욱 구체적으로는, 본 발명은 질병을 치료하기 위해 치료액 및/또는 혈액에 대하여 적절한 전단 응력(shear stress)을 가하는 전단 장치(shear device)의 사용에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 인체의 복잡성과 다양한 질병들의 합병증으로 인하여, 질병 관리는 의약계에 있어서 여전히 가장 어려운 과제이며 활발한 연구 분야이다. 본원은 질병을 치료하기 위해 전단 응력을 사용하는 시스템 및 접근법을 개시하고 있다. 질병의 일례로는 뇌막염(meningitis), 간질(epilepsy), 신경학적 파동편모충증(neurological trypanosomiasis) 및 진행 다초점 백질질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy)을 포함하는 뇌질

병이 있다. 질병의 추가적인 예로는 악성 신생물, 양성 신생물, 전이 및 혈액 종양을 포함하는 암을 들 수 있다. 이러한 분야에 관련된 질병의 방대함으로 인해, 뇌질병 및 암을 예로 들어 몇몇 중요한 원리 및 이들의 질병 치료에 적용하는 것을 설명한다.

[0004] 의약계의 빠른 발전에도 불구하고, 뇌질병은 주요한 임상 과제로 남아 있다. 이러한 과제를 야기하는 주된 이유 중의 하나는 뇌혈관 장벽(BBB)의 구조 때문이다. 뇌혈관 장벽은 혈류로부터 물질이 통과하는 것을 제한하는 고밀도 세포로 구성되어 있으며, 이러한 고밀도 세포는 몸 전체의 모세혈관의 내피 세포보다 훨씬 많이 존재한다. 대사 기능에 있어서 필수적인 물질들의 통과는 허용하지만, 혈류와 신경 조직 사이에서 다수의 화학 물질 및 미세 물체(예: 박테리아)를 제한하는 것은 중추 신경계(CNS)의 막이다. 상기 "장벽"의 기능은 용질의 통과를 제한하는, CNS 관 내의 내피 세포들 사이의 치밀이음부(tight junction)의 선택성으로부터 유래한다. 그 결과, 적절한 약물이 이용가능하거나 또는 이용가능하게 된다 하여도, 약물을 뇌로 전달하여 다양한 뇌질병(예: 뇌막염, 간질, 신경학적 파동편모충증 및 진행 다초점 백질질뇌증)을 치료하는 것은 매우 어렵다. 따라서, 나노 크기 또는 나노보다 작은 크기로 약물을 뇌로 전달하는 방법을 찾는 것이 매우 중요하다.

[0005] 인간의 건강에 있어서 암은 가장 무서운 위협 중의 하나이다. 미국암학회(American Cancer Society)의 2008년 암 통계 보고서에 의하면, 2005년 미국에서 약 560,000명이 암으로 사망하였으며, 이는 전체 사망자의 22.8% 달하며, 심장 질병(전체 사망자의 26.6%) 다음으로 두 번째 높은 사망률에 해당한다. 임상 연구소, 산업 연구소 및 연구 기관에서는 암의 위협과 계속해서 싸움을 벌이고 있다. 다양한 유형의 암의 원인, 본질 및 진행에 대한 이해는 절제술, 화학 요법, 방사능 요법, 면역 요법 및 유전자 요법 등의 많은 암치료 방법을 제시하였다.

[0006] 종양 조직은, 종양 세포의 과증식을 유지하기 위하여 혈관을 신생하도록, 정상 조직에 비하여 높은 활성을 보이는 것으로 밝혀졌다. 또한, 종양은 본질적으로 쉽게 혈관화(vascularized)될 뿐 아니라, 누출된다. 이는, 많은 약물 전달 전략의 기초를 제공하며, 특히 수동적 표적지향(passive targeting)의 경우에 그러하다.

[0007] 반면에, 전이는 암 환자 사망의 주된 원인이다. 종양 세포는 제1 종양으로부터 흘러나와 림프관 및 혈관으로 들어가고, 혈류 내를 순환하여 신체의 다른 정상 세포에서 정착하여 성장한다. 새로운 종양은 제2의 종양 또는 전이 종양이라고 불리며, 이러한 세포들은 제1 종양의 세포들과 같다. 대부분의 주요 종양들은 전이될 수 있으나, 그 정도는 다양하다(예를 들면, 신경교종 세포암 및 기저 세포암은 거의 전이되지 않는다). 종양 세포는 정상 세포에 비하여 약한 것으로 이해된다. 그 결과, 환경의 변화(예들 들면, pH, 전단응력)는 건강 세포/정상 세포는 그대로 두면서 암세포를 파괴할 수 있다. 따라서, 정상 세포들의 건강은 보존하면서, 혈류 내를 돌아다니는 암세포를 파괴시키기 위하여 (생체 외의) 전단 장치(shear device)에서 혈액을 처리하는 것이 가능하며, 그 후, 처리된 혈액은 주입을 통해 환자의 체 내로 재순환된다. 이러한 방법은 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종과 같은 혈액 종양을 치료하는데 매우 유용하다.

[0008] 짧은 시간 동안에 분자들을 높은 전단 응력에 노출시키면 분자들의 세포내 흡수가 향상되는 것으로 나타났다. 이러한 현상은 암세포에 전단 응력을 가함으로써, 약물 전달 메카니즘으로서 치료제를 세포에 주입할 수 있는 가능성과 약물의 효과가 향상될 수 있는 가능성을 시사한다.

[0009] **발명의 요약**

[0010] 본원은 생체 외에서 유체에 전단 응력을 가하는 시스템에 관하여 개시하고 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 시스템은 전단 장치, 및 환자에게 유체를 정맥 내 투여하는 하나 이상의 장치를 포함하며, 상기 장치들은 사용시 멸균되어 멸균 상태로 유지되는 유체관(fluid passage)을 형성하고, 상기 유체는 하나 이상의 치료액, 혈액 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 시스템의 전단 장치는 환자에게 유체를 정맥 내 투여하는, 하나 이상의 장치와 서로 유체 소통 가능하게 되어 있다.

[0011] 일부 구현예에 있어서, 본 시스템은, 시스템을 사용하는 동안에 전단 장치를 통과하는 유체의 잔류 시간 및 유속을 조절하는 하나 이상의 펌프를 추가적으로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 본 시스템은 유체를 정맥 내 투여하는 동안에 유체의 유속을 조절하는 하나 이상의 펌프를 추가적으로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 본 시스템은 전단 장치의 온도를 조절하는 하나 이상의 온도 제어 유닛을 추가적으로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 본 시스템은 환자에게 유체를 정맥 내 투여하는 각각의 장치의 온도를 조절하는, 하나 이상의 온도 제어 유닛을 추가적으로 포함한다.

[0012] 일부 구현예에 있어서, 본 시스템은 전단 장치와 서로 유체 소통 가능한 하나 이상의 저장조(storage vessel), 및 환자에게 유체를 정맥 내 투여하는 하나 이상의 장치를 추가적으로 포함한다. 몇몇의 경우에 있어서, 본 시

시스템은 하나 이상의 저장조에 주입 또는 배출되는 유체의 유속을 조절하는 하나 이상의 펌프를 추가적으로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 본 시스템은 하나 이상의 저장조의 온도를 조절하는 하나 이상의 온도 제어 유닛을 추가적으로 포함한다.

- [0013] 본원은 환자에게 정맥 내 투여하기 위한 유체를 제조하는 방법을 개시하고 있다. 본 방법은 본원에 개시된 시스템을 얻는 단계, 이때 유체관은 멸균되며; 및 치료액, 혈액 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 유체에 전단 응력을 가하는 단계; 및 유체 및 유체관의 멸균성을 유지하는 단계를 포함한다.
- [0014] 일부 구현예에 있어서, 본 방법은 유체의 온도를 조절하는 단계를 추가적으로 포함하며, 전단 응력은 온도 조절과 함께 동시에 가해진다. 일부 구현예에 있어서, 본 방법은 전단 장치를 통과하는 유체에 가해지는 전단 응력을 조절하는 단계를 추가적으로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 전단 장치를 통과하는 유체의 잔류 시간을 조절하는 단계를 추가적으로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 본 방법은 전단 장치를 통과하는 유체의 유속을 조절하는 단계를 추가적으로 포함한다.
- [0015] 일부 구현예에 있어서, 유체는 고체, 액체, 기체, 용액, 겔, 에멀전, 분말 또는 이들 형태 중 임의의 혼합물의 형태로 존재하는 하나 이상의 치료제를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 치료액 내에 함유된 치료제를 나노 크기 또는 나노보다 작은 크기 형태로 분산시키기 위하여 치료액에 전단 응력이 가해진다. 일부 구현예에 있어서, 유체는 암세포와 정상 혈액 세포를 모두 함유하는 환자의 혈액을 포함하며, 유체에 전단 응력을 가하면 정상 세포의 건강 및 기능에 유의적인 영향을 미치지 않으면서도 주로 암세포를 급성적 또는 만성적으로 파괴시킨다.
- [0016] 일부 구현예에 있어서, 유체는 암세포와 정상 혈액 세포를 모두 함유하는 환자의 혈액과, 하나 이상의 치료제의 혼합물을 포함하며, 상기 유체에 전단 응력을 가하면, 하기 효과 중 하나 이상이 야기된다:
- [0017] (1) 정상 세포의 건강 및 기능에 유의적인 영향을 미치지 않으면서, 주로 암세포를 급성적 또는 만성적으로 파괴시킨다;
- [0018] (2) 하나 이상의 치료제를 나노 크기 또는 나노보다 작은 크기 형태로 분산시킨다;
- [0019] (3) 암세포에 의하여 하나 이상의 치료제가 세포 내 흡수되도록 하여, 암세포의 급성 또는 만성 사멸을 야기한다;
- [0020] (4) 정상 세포의 건강 또는 기능에 유의적인 영향을 미치지 않으면서, 정상 세포에 의하여 하나 이상의 치료제가 세포 내 흡수되게 한다.
- [0021] 일부 구현예에 있어서, 유체는 하나 이상의 치료제를 포함하며, 유체에 전단 응력을 가하면 하나 이상의 치료제가 활성화된다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 치료제를 활성화시키는 것은 하나 이상의 치료제의 자유 라디칼을 생성시키는 것을 포함한다. 여기서 치료제의 자유 라디칼을 생성시킨다 함은, 자유 라디칼이 치료제로부터 유래되거나 또는 (물리적 또는 화학적) 다양한 상호 작용 또는 반응을 통해 치료제와 관련되어 있음을 의미한다.
- [0022] 더욱이, 본원은 환자에게 세포 요법을 실시하는 방법을 개시하고 있다. 본 방법은 하기 단계를 포함한다: 상기 기술한 방법을 실시하는 단계, 이때 유체는 치료제와 정상 세포 또는 암세포 또는 이들 모두를 포함하며, 유체에 전단 응력을 가하면 정상 혈액 세포의 건강 또는 기능에는 유의적인 영향을 미치지 않으면서도, 하나 이상의 치료제가 정상 혈액 세포 또는 암세포 또는 이들 모두에 의하여 세포 내 흡수되며; 하나 이상의 치료제를 함유하는 세포를 혈액 순환에 의하여 환자의 신체 내, 약품이 작용하는 표적 부위에 전달하기 위해, 상기 유체를 환자에게 정맥 내 투여하는 단계; 및 하나 이상의 치료제를 함유하는 세포가 표적 부위에서 하나 이상의 약품을 방출하도록 하는 단계.
- [0023] 상기 기술한 내용은 하기의 발명의 상세한 설명을 더욱 잘 이해할 수 있도록, 본 발명의 특징 및 기술적 장점을 포괄적으로 요약한 것에 해당한다. 본 특허청구범위의 대상이 되는 발명의 추가적 특징 및 장점은 이하에서 서술하도록 한다. 본문에 개시된 개념 및 구체적인 예들은 본 발명과 동일한 목적을 달성하기 위한 다른 형태로의 변경 또는 설계의 기초로서 당업자에 의해 용이하게 실시될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 그러한 동등한 구성물은 당업자에 의하여 첨부된 특허청구범위에 기재된 본 발명의 기본 정신 및 범위에서 벗어나지 않는 것으로 인식되어야 한다.

발명의 내용

도면의 간단한 설명

- [0024] 본 발명의 바람직한 구현예의 보다 상세한 설명을 위하여, 첨부된 도면을 참조한다.
 도 1은 전단 장치의 종단면이다.
 도 2a는 약물 전달용 전단 장치의 사용 방법을 도시한 것이다.
 도 2b는 약물 전달용 전단 장치의 응용을 나타낸 공정 흐름도이다.
 도 3a는 암세포를 파괴하기 위하여 생체 외에서 전단 장치를 사용하는 방법을 도시한다.
 도 3b는 암세포를 파괴하기 위한 생체 외에서의 전단 장치의 응용을 나타낸 공정 흐름도이다.
 도 4a는 약물 전달 및 암세포의 파괴를 위하여 생체 외에서 전단 장치를 사용하는 방법을 도시한다.
 도 4b는 약물 전달 및 암세포의 파괴를 위한 생체 외에서 전단 장치의 응용을 나타낸 공정 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] **표시법 및 명명법**
- [0026] 본원에서 사용되는 용어 "치료액"은 치료 효과를 가지는 하나 이상의 물질을 함유하는 분산액을 의미한다. 이러한 물질의 몇몇 예로는 신경 약물, 항염증 약물, 항암 약물, 항생제, 치료 가스(예: 오존), 바이러스 벡터, 유전자, 단백질, 폴리머, 리포솜, 유기 미립자 및 무기 미립자가 있다.
- [0027] 본원에서 사용되는 용어 "분산액(dispersion)"은 서로 용이하게 혼합되고 용해되거나 또는 그렇지 않은, 2개 이상의 구분되는 물질(또는 "상")을 함유하는 액화 혼합물을 의미한다. 본원에서 사용되는 "분산액"은 "연속" 상(또는 "매트릭스")를 포함하며, 상기 연속상에는 불연속 액적(discontinuous droplets), 버블 및/또는 다른 상 또는 다른 물질의 미립자가 포함된다. 따라서, 상기 용어 분산액은 액체 연속상에 부유된 가스 버블을 포함하는 거품 및, 제1 액체와 혼합 가능하거나 혼합 불가능한 제2 액체를 포함하는 연속 상 내에 제1 액체의 액적이 분포되어 있는 에멀전, 및 고체 미립자가 분포되어 있는 연속 액체상을 의미할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "분산액"은 가스 버블이 분포된 연속 액체상, 고체 미립자가 분포된 연속 액체상, 연속상에 수용성이거나 또는 불용성인 제2 액체의 액적이 분포되어 있는 제1 액체의 연속상, 및 고체 미립자, 혼합 가능/혼합 불가능한 액체 액적, 및 가스 버블의 혼합물 또는 이들 중 임의의 하나가 분포되어 있는 액상을 포함한다. 따라서, 분산액은 어느 경우에는 균일 혼합물(예: 액체/액상)로 존재할 수 있으며, 또는 혼합물로 선택되는 물질의 본질에 따라 불균일 혼합물(예: 기체/액체, 고체/액체, 또는 기체/고체/액체)로 존재할 수 있다.
- [0028] 하기 발명의 상세한 설명 및 특허청구범위에서는 특정 시스템의 구성 요소를 지칭하기 위해서 특정 용어가 사용된다. 본 문헌에서는 명칭이 달라도 기능이 다르지 않은 구성 요소들은 구별해서 취급하지 않는다.
- [0029] 하기 발명의 상세한 설명 및 특허청구범위에 있어서, 용어 "포함하는"은 비제한적인 의미(open-ended fashion)로 사용되며 따라서, "포함하지만, 이에 제한되지 않는"의 의미로 해석되어야 한다.
- [0030] **전단 장치**
- [0031] 도 1은 적절한 전단 장치(200)의 종단면을 나타낸다. 도 1의 전단 장치(200)는 회전자(222) 및 고정자(227)의 조합(220)을 포함하는 분산 장치이다. 회전자-고정자의 조합은 발생기(220) 또는 스테이지(stage)로 알려져 있지만, 이로만 제한되는 것은 아니다. 회전자(222) 및 고정자(227)는 구동 샤프트(250)를 따라 장착된다.
- [0032] 발생기(220)에 있어서, 회전자(222)는 인풋(250)에 의하여 회전 구동되며, 화살표(265)로 나타난 바와 같이 축(260)을 중심으로 회전한다. 회전 방향은 도시된 화살표(265)와 반대일 수 있다(예를 들면, 회전 축(260)에 대해 시계 방향 또는 시계 반대 방향). 고정자(227)는 전단 장치(200)의 벽(255)에 고정 가능하게 결합된다. 발생기(220)는 회전자와 고정자 사이의 최소 간격인 전단 갭 너비를 가진다. 도 1의 구현예에서, 발생기(220)는 전단 갭(225)을 포함한다.
- [0033] 발생기(220)는 굵은 형태, 중간 형태, 미세 형태 및 초미세 특성화 영역을 포함할 수 있다. 회전자(222) 및 고정자(227)는 톱니형 디자인(toothed design)일 수 있다. 발생기(220)는 회전자-고정자 톱니 세트(220)를 2개 이상 포함할 수 있다. 구현예에 있어서, 회전자(222)는 회전자 둘레에 원주 방향으로 이격된 회전자 톱니를 포함한다.

구현예에 있어서, 고정자(227)는 고정자 둘레에 원주 방향으로 이격된 고정자 톱니를 포함한다.

[0034] 전단 장치(200)는 주입구(205)로부터 유체 혼합물을 받아들인다. 주입구(205)로 들어오는 유체 혼합물은 발생기(220)에 의해서 연속적으로 펌프되고, 그로 인해 생성물 분산액이 형성된다. 생성물 분산액은 배출구(210)를 통해 전단 장치(200)로부터 배출된다. 발생기(220)의 회전자(222)는 조절 가능한 전단율을 제공하도록, 고정된 고정자(227)에 대해 상대적인 속도로 회전한다. 회전자의 회전은 전단 갭을 통하여 (및 존재한다면, 회전자 톱니 사이의 공간과 고정자 톱니 사이의 공간을 통하여) 유체 즉, 주입구(205)로 들어오는 유체 혼합물을 바깥 방향으로 펌핑하여, 국소적 전단 상태를 만든다. 유체가 흐르는 전단 갭(225) 내에서 (및 존재한다면, 회전자 톱니 사이 및 고정자 톱니 사이에서) 유체에 가해지는 전단력은 유체를 처리하고, 생성물 분산액을 형성한다. 생성물 분산액은 전단 배출구(210)를 통해 전단 장치(200)로부터 배출된다.

[0035] 일 구현예에 있어서, 전단 장치(200)는 IKA®Works, Inc. Wilmington, NC.의 ULTRA-TURRAX®를 포함한다. 다양한 규격, 용적 용량, 유속, 팁 속도, 주입구/배출구 연결, 마력, 아웃풋 rpm 및 작동 온도 범위를 가지는 여러 모델을 사용할 수 있다. 예를 들면, T 10 basic ULTRA-TURRAX®의 균질기는 $8000-30000 \text{ min}^{-1}$ 의 속도 범위에서 무단 속도 조절 방식으로, 성분들의 분산을 조절할 수 있다.

[0036] 일 구현예에 있어서, 회전자 및 고정자의 조합 또는 스테이지가 하나 이상 사용될 수 있다. 예를 들면, 다양한 전단 용력을 제공하는 유동성을 가지도록 회전자-고정자 조합의 두 개 또는 세 개 스테이지가 동일한 회전축을 따라 연속적으로 연결된다. 목적하는 분산액 생성물이 형성될 때까지 연속해서 처리되도록 유체 혼합물은 회전자-고정자 조합의 상이한 스테이지를 통과한다. 조절가능한 작동 파라미터의 예로는 회전자 규격, 고정자 규격, 전단 갭, 회전자 속도, 팁 속도, 전단율, 유속 및 잔류 시간이 있다.

[0037] **전단 용력의 용도**

[0038] 모든 구현예에 있어서, 유체관 전체가 멸균되고 멸균 상태로 유지된다.

[0039] **약물 전달**

[0040] 일부 구현예에 있어서, 전단 용력의 사용은 치료제가 연속상에서 혼합 불가능하거나 또는 용해되지 않는 경우, 치료 분산액/유체를 생성하는데에 특히 유용하다. 예를 들면, 치료제로서 오존은 나노 크기 또는 나노보다 작은 크기의 기포로 인산 완충 식염수(PBS)에 분산된다. 이러한 분산액이 환자에게 주사되거나 주입되면, 오존 가스는 혈류를 순환하여 여러 장기 및 조직으로 운반된다. 상기 생성된 기포의 크기가 작기 때문에 (나노 크기, 나노보다 작은 크기), 오존 가스는 BBB를 통과하여 뇌에 접근할 수 있는 가능성을 가지며, 따라서 치료학적으로 효과적이다.

[0041] 실온 및 신체 온도에서, 기타 다수 종류의 약물은 수용액에 대해 낮은 용해도를 가진다. 오존 요법의 예와 동일한 원리로서 전단 용력을 사용하면, 상기 치료제를 분산시켜, 환자에게 투여 가능하며, 치료 효과를 상승시킬 수 있다. 몇몇 예로는 항염증제(예: 이부프로펜, 아세트아미노펜), 항암제(예: 독소루비신, 파클리탁셀, 5-플루오로우라실) 및 항-HIV 약물(예: 아조디카르본아미드)가 있으며, 이에 제한되지 않는다. 약물이 나노 크기 및 나노보다 작은 크기로 유체에 분산되는 경우, 이들은 세망 내피계(reticuloendothelial system : RES)에 포획되지 않고, 혈액 순환을 통하여 표적 약물 작용 부위에 도달할 수 있다.

[0042] 전단 장치를 통과하는 약물의 미세 분산액은 약물이 세포 및 조직으로 더욱 잘 흡수되도록 하므로, 약물의 효과를 상승시키고, 약물이 간에 대해 가지는 부작용을 감소시킨다. 또한, 간이 상기 약물을 필터링하지 않으므로, 요구되는 약물의 양을 감소시킨다. 몇몇의 경우에 있어서, 전단을 가하는 경우 자유 라디칼이 생성되어 화학요법 약물이 활성화된다. 이러한 라디칼은 암세포를 파괴시킬 수 있다. 따라서, 전단의 사용은 화학요법 약물의 효과를 상승시킨다.

[0043] 전단 장치(200), 전단 장치에 적용되는 전단율, 전단 용력 및 잔류 시간의 선택은 투여되는 치료액/분산액의 양과 사용되는 치료액의 구성 성분의 특성에 의존한다. 치료액에 대한 구체적인 조건들을 나타내는, 작동 파라미터는 향후 과정의 목적에 따라서 추가적으로 조절된다. 예를 들면, 연속상에서 기체 및 액체의 분산은 고체 분산의 경우보다 낮은 속도에서 및/또는 더 짧은 시간 내에 일어날 수 있다.

[0044] 예시적인 구현예(도 2a)에 있어서, 전단 용력은 암 및 뇌질병 등의 질병을 치료하기 위한 약물 전달에 있어서,

치료액에 가해진다. 또 다른 구현예에 있어서, 전단 응력은 사용자의 관심 및 사용가능한 약물의 용도에 따라서 질병을 치료하기 위한 약물 전달에 사용된다.

[0045] 예시적인 구현예(도 2b)에 있어서, 치료액(5)은 운반되어, 온도 제어 유닛(30)을 구비한 조(20)에 저장된다. 또한, 치료액(5)의 생성은 당업자에게 공지된 임의의 적절한 방법에 의하여 달성될 수 있다. 온도 제어 유닛(30)은 당업자에게 공지된 임의의 장치이며, $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 의 변동 내에서 $0-100^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하는 용량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 펌프(10)는 조(20)로 들어가는 유량을 조절한다. 펌프(10)는 연속적으로 또는 반-연속적으로 작동하며, 임의의 적절한 펌핑 장치일 수 있다. 조(20)는 (도 1의 주입구(205)에서) 전단 장치(40)와 유체 소통 가능하게 연결되어 있으며, 상기 유체 소통 가능한 연결은 당업자에게 공지된 임의의 것일 수 있다. 전단 장치(40)의 온도는 온도 제어 유닛(30)에 의하여 유지되며, 상기 온도 제어 유닛(30)은 당업자에게 공지된 임의의 장치이며, $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 의 변동 내에서 $0-100^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하는 용량을 가진다. 전단 장치(40)는 (도 1의 배출구(210)에서) 조(50)와 유체 소통 가능하게 연결되어 있으며, 상기 유체 소통 가능한 연결은 당업자에게 공지된 임의의 것일 수 있다. 조(50)의 온도는 온도 제어 유닛(30)에 의하여 유지되며, 상기 온도 제어 유닛(30)은 당업자에게 공지된 임의의 장치이며, $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 의 변동 내에서 $0-100^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하는 용량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 펌프(45)는 조(50)로 들어가는 유량을 조절한다. 펌프(45)는 연속적으로 또는 반-연속적으로 작동하며, 임의의 적절한 펌핑 장치일 수 있다. 그 후 처리된 치료액(55)은 카테터를 통하여 정맥 내로 환자에게 투여된다. 정맥 주사 및/또는 정맥 주입 등, 처리된 치료액(55)을 환자에게 투여하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

[0046] **암세포의 파괴**

[0047] 일부 구현예에 있어서, 전단 응력의 사용은 생체 외에서 백혈병, 림프종 및 다발성 골수종과 같은 혈액 종양에 걸린 환자의 혈액을 직접 처리하는데 있어 특히 유용하다. 암세포는 건강/정상 세포보다 전단 응력에 더욱 취약하므로, 정상 세포의 건강 및 기능을 유의적으로 위협하지 않으면서 급성적 또는 만성적으로 암세포를 주로 파괴하도록, 잘 설계된 전단 장치에 의한 전단 응력이 사용된다. 급성적으로 암세포를 파괴한다는 것은 전단을 가하는 동안에 암세포가 사멸하는 것을 의미한다. 만성적으로 암세포를 파괴한다는 것은 암세포가 단기간이 아닌, 예를 들면, 주입에 의해 암세포가 환자의 몸으로 돌아간 뒤, 점진적으로 사멸함을 의미한다.

[0048] 전단 장치(200), 전단 장치에 적용되는 전단율, 전단 응력 및 잔류 시간의 선택은 건강한 세포의 생존력, 암세포의 취약성 및 처리되는 환자의 혈액량에 의존한다. 작동 파라미터는, 생체 외에서 일정 시간 동안 특정 레벨의 전단 응력으로 직접 처리됨으로써 암세포가 주로 파괴되도록 조절되며, 상기 조건 하에서 정상 세포는 유의적으로 영향을 받지 않는다. 처리된 혈액이 정맥으로 환자에게 재순환되면, 암세포의 잔해는 정상적인 간 기능에 의하여 혈액으로부터 제거된다.

[0049] 예시적인 구현예(도 3a 및 도 3b)에 있어서, 환자의 혈액(8)은 추출되고, 운반되어, 온도 제어 유닛(30)을 구비한 조(20)에 저장된다. 환자로부터의 혈액 추출은 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의하여 달성된다. 온도 제어 유닛(30)은 당업자에게 공지된 임의의 장치이며, $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 의 변동 내에서 $0-100^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하는 용량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 암세포를 주로 파괴하는, 목적 효과를 달성하기 위하여 전단 및 온도의 조합이 사용된다. 일부 구현예에 있어서, 펌프(10)는 조(20)로 들어가는 유량을 조절한다. 펌프(10)는 연속적으로 또는 반-연속적으로 작동하며, 임의의 적절한 펌핑 장치일 수 있다. 조(20)는 (도 1의 주입구(205)에서) 전단 장치(40)와 유체 소통 가능하게 연결되어 있으며, 상기 유체 소통 가능한 연결은 당업자에게 공지된 임의의 것일 수 있다. 전단 장치(40)의 온도는 온도 제어 유닛(30)에 의하여 유지되며, 상기 온도 제어 유닛(30)은 당업자에게 공지된 임의의 장치이며, $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 의 변동 내에서 $0-100^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하는 용량을 가진다. 전단 장치(40)는 (도 1의 배출구(210)에서) 조(50)와 유체 소통 가능하게 연결되어 있으며, 상기 유체 소통 가능한 연결은 당업자에게 공지된 임의의 것일 수 있다. 조(50)의 온도는 온도 제어 유닛(30)에 의하여 유지되며, 상기 온도 제어 유닛(30)은 당업자에게 공지된 임의의 장치이며, $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 의 변동 내에서 $0-100^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하는 용량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 펌프(45)는 조(50)로 들어가는 유량을 조절한다. 펌프(45)는 연속적으로 또는 반-연속적으로 작동하며, 임의의 적절한 펌핑 장치일 수 있다. 그 후 처리된 혈액(58)은 카테터를 통하여 정맥 내로 환자에게 재순환된다. 정맥 주입 등, 처리된 혈액(58)을 환자에게 투여하는 방법은 당업자에게 공지된 임의의 것일 수 있다.

[0050]

[0051] **약물 전달 및 암세포의 파괴**

[0052] 일부 구현예에 있어서, 진단 능력은 치료액과 환자 혈액의 혼합물에 가해진다. 잠재적 효과로는 (1) 진단 능력의 직접 처리에 의한, 건강한 세포가 아닌 암세포의 급성 또는 만성 사멸; (2) 약물 전달 효율 및 약물 효과를 증가시키기 위해, 약물을 나노 크기 또는 나노보다 작은 크기의 미립자로 분산시킴; (3) 급성 또는 만성 암세포 사멸을 야기하는, 암세포 내로의 약물의 세포내 흡수; (4) 건강 또는 기능을 위협하지 않으면서, 건강한 세포로의 약물 주입; (5) 약물을 세포에 삽입시킴으로써 약물 작용 표적 부위에 약물을 전달하고, 혈액 순환에 의해 상기 약물 작용의 표적 부위에서 세포로부터 약물을 방출시키는 세포 요법을 포함한다. 정상 세포 및 암세포 모두 세포 요법을 구성하는데 사용될 수 있다. 정상 세포 또는 암세포 또는 이들 모두로 흡수되는 치료제는 제 위치(on-site)에서 암세포를 치료하기 위해 표적 부위에서 방출된다. 몇몇 경우에는, 진단을 사용하여 라디칼을 생성시킴으로써 화학요법 약물을 활성화시킨다. 이러한 자유 라디칼은 급성 또는 만성 암세포 사멸을 야기하여, 암세포를 파괴시킬 수 있다. 따라서, 진단의 사용은 화학 요법 약물의 효과를 향상시킨다.

[0053] 진단 장치(200), 진단 장치에 적용되는 진단율, 진단 능력 및 잔류 시간은 (1) 건강한 세포의 생존력; (2) 암세포의 취약성; (3) 투여되는 치료제/분산액의 양; (4) 처리되는 혈액의 양; (5) 사용되는 치료액의 구성 성분의 특성; (6) 세포 내로 주입되는 약물의 요구량에 의존한다. 작동 파라미터는, 생체 외에서 일정 시간 동안 특정 레벨의 진단 능력으로 직접 처리됨으로써 암세포가 주로 파괴되도록 조절되며, 상기 조건 하에서 정상 세포는 유의적으로 영향을 받지 않는다. 치료액에 대한 구체적인 요건들을 나타내는, 작동 파라미터는 향후 과제의 목적에 따라서 추가적으로 조절된다. 예를 들면, 일정한 시간 동안 특정 레벨의 진단 능력을 계속 가함으로써 목적한 약물의 양을 암세포 내로 주입시켜 암세포를 사멸시키고, 정상 세포에는 최소한의 약물을 주입하여, 정상적인 기능을 가지며, 이들 세포의 건강을 유지하게 한다. 혈액과 치료액의 처리된 혼합물이 정맥으로 환자에게 재순환되면, 암세포의 잔해는 정상적인 간 기능에 의하여 혈액으로부터 제거된다. 약물 및 약물이 주입된 세포는 혈류 내를 돌아다니며, 질병을 치료하기 위하여 표적 부위에서 약물 작용을 유발한다.

[0054] 예시적인 구현예(도 4a)에 있어서, 혈액이 환자로 부터 추출된 뒤, 치료액이 혈액에 첨가되고, 혼합물은 진단 장치(도 1에서 (200))를 통과한다. 그 후, 처리된 혼합물은 당업자에게 공지된 임의의 방법(예: 혈액 주입)에 의하여 환자에게 재순환된다. 상기 진단 장치에 있어서, 진단 능력의 직접적 사용은 정상 세포의 건강을 위협하지 않으면서 암세포의 사멸을 야기한다. 동시에, 약물은 혼합물 내에서 세포내(intra-cellular)의 형태 또는 세포 외(extra-cellular)의 형태로 분산되어, 상기 혼합물이 환자의 체 내로 재순환될 때, 혈액 순환을 통해 약물이 뇌조직 및 암조직 등의 목적하는 작용 부위에 전달되고, 약물의 효과가 상승된다.

[0055] 예시적인 구현예(도 4b)에 있어서, 환자의 혈액(8)이 추출되고, 온도 제어 유닛(30)을 구비한 조(9) 내에서 치료제(5)와 혼합된다. 환자의 혈액 추출은 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의하여 달성된다. 온도 제어 유닛(30)은 당업자에게 공지된 임의의 장치이며, $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 의 변동 내에서 $0-100^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하는 용량을 가진다. 또 다른 구현예에서, 혼합 조(9)는 생략된다. 혼합 조(9)는 조(20)와 유체 소통가능하게 연결되어 있다. 예시적인 구현예에 있어서, 조(20)의 온도는 온도 제어 유닛(30)에 의하여 유지된다. 온도 제어 유닛(30)은 당업자에게 공지된 임의의 장치이며, $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 의 변동 내에서 $0-100^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하는 용량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 진단 및 온도의 결합은 암세포를 주로 파괴하는, 목적 효과를 달성하는데 사용된다.

[0056] 일부 구현예에 있어서, 펌프(10)는 조(20)로 들어가는 유량을 조절한다. 펌프(10)는 연속적으로 또는 반-연속적으로 작동하며, 임의의 적절한 펌핑 장치일 수 있다. 조(20)는 (도 1의 주입구(205)에서) 진단 장치(40)와 유체 소통 가능하게 연결되어 있으며, 상기 유체 소통 가능한 연결은 당업자에 공지된 임의의 것일 수 있다. 진단 장치(40)의 온도는 온도 제어 유닛(30)에 의하여 유지되며, 상기 온도 제어 유닛(30)은 당업자에게 공지된 임의의 장치이며, $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 의 변동 내에서 $0-100^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하는 용량을 가진다. 진단 장치(40)는 (도 1의 배출구(210)에서) 조(50)와 유체 소통 가능하게 연결되어 있으며, 상기 유체 소통 가능한 연결은 당업자에 공지된 임의의 것일 수 있다. 조(50)의 온도는 온도 제어 유닛(30)에 의하여 유지되며, 상기 온도 제어 유닛(30)은 당업자에게 공지된 임의의 장치이며, $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 의 변동 내에서 $0-100^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하는 용량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 펌프(45)는 조(50)로 들어가는 유량을 조절한다. 펌프(45)는 연속적으로 또는 반-연속적으로 작동하며, 임의의 적절한 펌핑 장치일 수 있다. 그 후 처리된 혈액-치료액 혼합물(60)은 카테터를 통하여 정맥으로 환자에게 재순환된다. 정맥 주입 등, 처리된 혼합물(60)을 환자에게 투여하는 방법은 당업자에게 공지된 임의의 것일 수 있다.

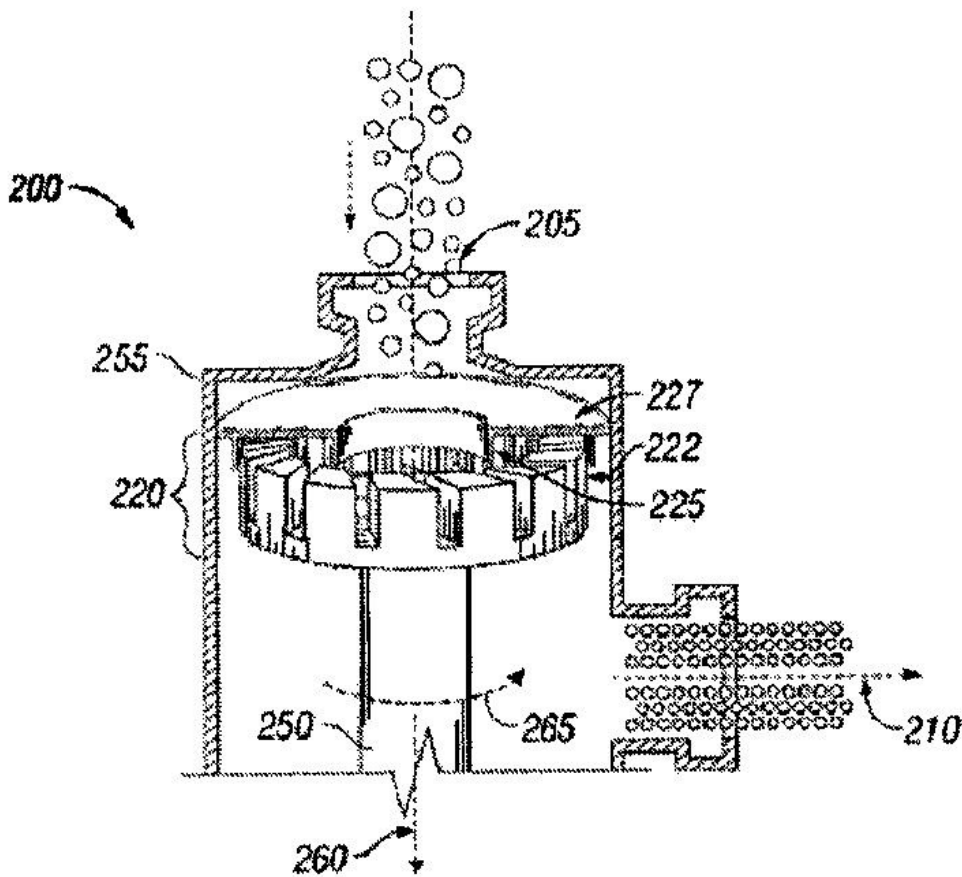
[0057] 앞서 본 발명의 바람직한 구현예를 개시하고 설명하였지만, 본 발명의 개념 및 교시하는 바에서 벗어나지 않는 한 당업자에 의하여 본 발명은 변형될 수 있다. 본원에서 설명하고 있는 구현예는 예시로서 기재된 것일 뿐, 본

발명을 제한하는 의도를 갖지 않는다. 본원에 개시된 본 발명은 다양한 변형 및 수정이 가능하며, 이는 본 발명의 범위에 포함된다. 수치 범위 또는 한정이 명시적으로 언급되어 있는 경우, 그러한 명시적인 범위 또는 한정은 명시적으로 언급된 범위 또는 한정 내에 포함되는 반복적인 범위 또는 유사한 수치의 한정을 포함하는 것으로 이해되어야 한다(예: 약 1 내지 약 10은 2, 3, 4 등을 포함하며; 0.01 보다 큰 0.11, 0.12, 0.13 등을 포함한다). 청구항의 임의의 구성 요소와 관련하여, 용어 "선택적으로"의 용도는 당해 구성 요소가 필요하거나 또는 필요하지 않음을 나타내기 위한 것으로 해석된다. 모든 양태는 청구항의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. '포함한다', '가진다' 등의 포괄적인 용어의 용도는 '~로 이루어지는', '필수적으로 ~으로 이루어지는', '실질적으로 ~을 포함하는' 등의 더 협소한 용어를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

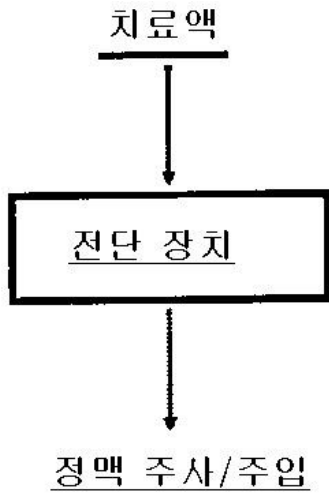
[0058] 따라서, 본 발명의 보호 범위는 상기 기술된 발명의 상세한 설명에 의하여 제한되지 않으며, 특허청구범위에 기재된 청구 대상의 모든 균등물을 포함하는 하기의 청구항에 의해서만 제한된다. 따라서, 특허청구범위는 추가적인 설명 및 본원의 바람직한 구현예로서 추가된다. 본원에서 인용한 모든 특허, 특허 출원, 및 공개공보의 내용은, 이들 문헌에 제공된 예시, 공정 또는 기재된 기타 보조 상세 설명까지, 참고문헌으로서 본문에서 원용된다.

도면

도면1

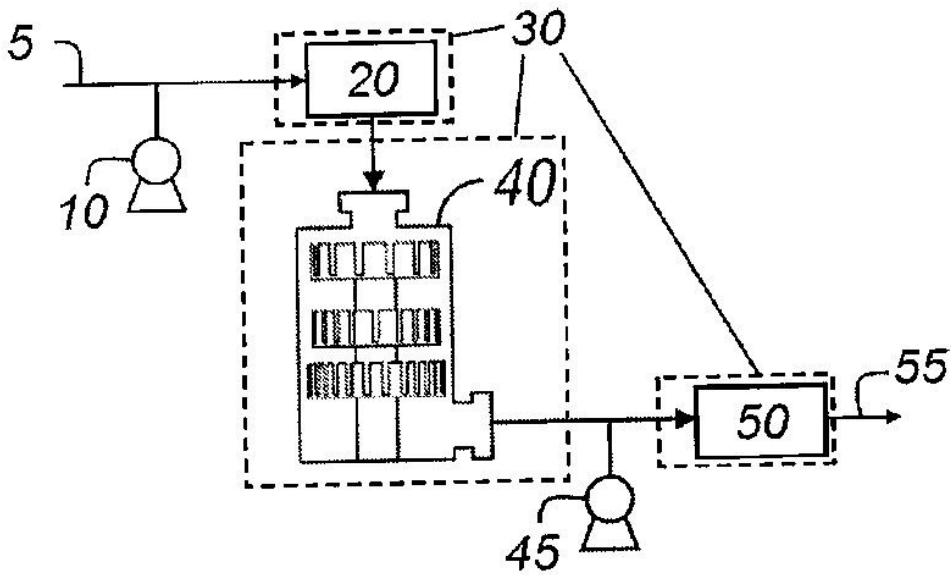


도면2a

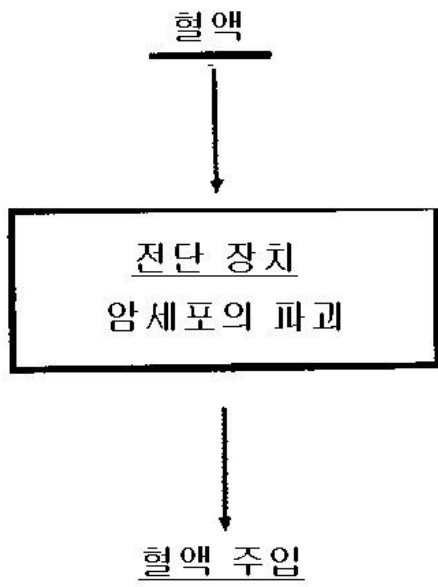


수동적 표적 지향을 통한 종양 또는 BBB를 통과하여 뇌로의 약물 전달

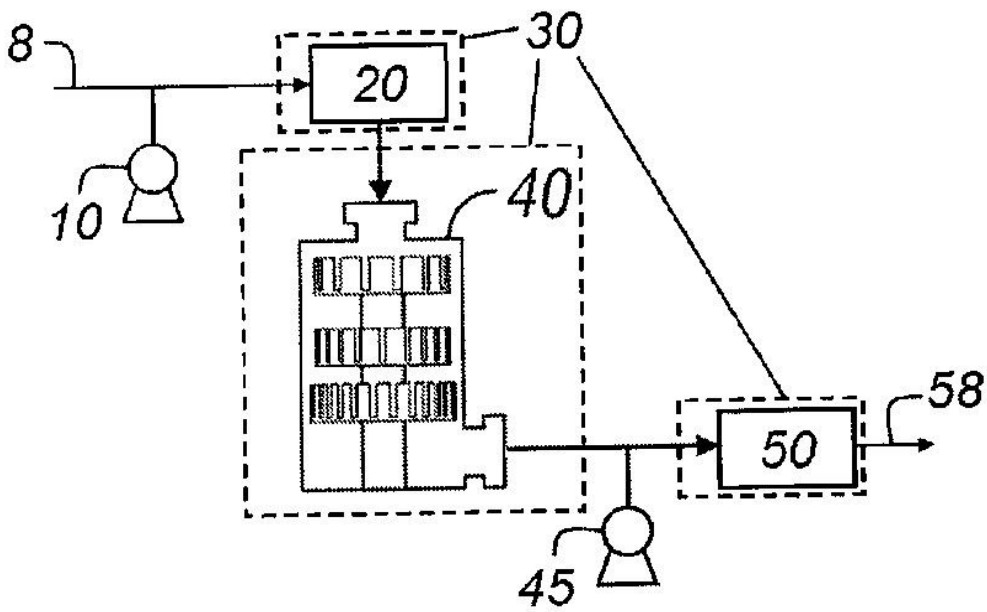
도면2b



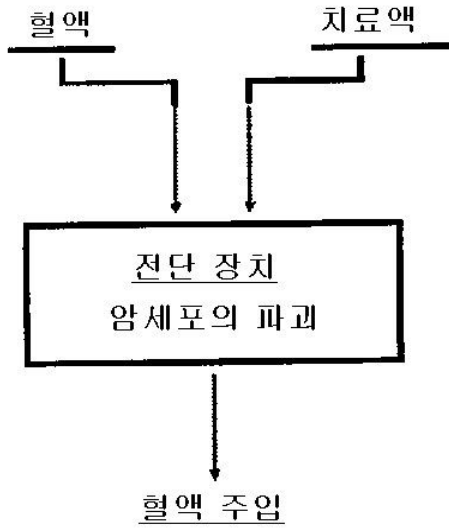
도면3a



도면3b



도면4a



수동적 표적 지향을 통한 종양 또는 BBB를 통과하여 뇌로의 약물 전달

도면4b

