

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61M 31/00 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0034627

(43) 공개일자

2006년04월24일

(21) 출원번호 10-2005-7017611

(22) 출원일자 2005년09월20일

번역문 제출일자 2005년09월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/008277

(87) 국제공개번호

WO 2004/083817

국제출원일자 2004년03월17일

국제공개일자

2004년09월30일

(30) 우선권주장

60/456,107

2003년03월18일

미국(US)

(71) 출원인

캐사로스 메디컬 시스템, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 95032, 로스 가토스, 쿠퍼 코트 101 비

(72) 발명자

피츠제럴드, 피터, 제이.
미국, 캘리포니아 94028, 포틀라 밸리, 캐년 로드 165
하산, 아리
미국, 캘리포니아 94040, 마운틴뷰, #112, 캘리포니아 스트리트2645
코트니, 브라이언, 케이.
캐나다, 엠4브이 2이구, 온타리오, 토론토, #204 오리오레 로드75

심사청구 : 없음

(54) 생리적 도출액 수집 사이트로부터 의료용 시약 추출 방법들 및 그 디바이스들

요약

생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 방법 및 장치들이 제공된다. 본 발명의 특징은 비-폐색성 호흡 디바이스가 타겟 시약이 그 사이트에 존재할 경우에만 그 사이트로부터 타겟 시약을 선택적으로 제거하기 위해 사용된다는 것이다. 또한 주요 방법들을 수행하기 위한 시스템 및 키트들이 제공된다. 주된 발명으로 각종 다른 생리적 사이트들로부터 치료상 및 진단상의 시약들 둘 모두의 선택적 제거를 포함하여, 각종 다른 어플리케이션들에서의 사용법을 발견한다.

명세서

기술분야

35U.S.C §119(e)에 의거, 본원 발명은 2003년 3월 18일자로 출원된 미합중국 임시 특허 출원 제60/458,107호의 출원일 에 대한 우선권을 주장하며, 그의 개시 내용을 본원에 참고 문헌으로서 인용한다.

피검자에게 치료제 또는 진단제를 투여하는 것은 전형적으로 국지 경로들 또는 전신 경로들에 의해 수행된다. 많은 유형의 시약들에 의해, 국지 전달 방법들이 바람직하다. 예를 들면, 관심있는 의료 화합물들은 이들 화합물이 도입되는 영역 내에서 바람직한 진단 효과 또는 치료 효과를 가질 수 있지만, 이들이 어딘가에서 순환되는 것이 허용될 때 독성 또는 기타 바

람직하지 못한 효과들을 나타낼 수 있다. 특정의 경우에서 부피가 궁극적으로 전신 농도(systemic concentration)가 안정 성 임계치를 초과하게 되더라도, 다른 신체 조직에 의해 용인될 수 있는 것보다 더 큰 부피의 화합물을 국소 지역에 도입하는 것이 바람직하다.

그러한 화합물의 통상의 예는 라디오-불투명 염료이다. 그러한 염료의 요오드화된 형태들은 관상 동맥, 신장, 신경학적 및 말초 동맥 촬영술 등의 카테테르-기재 개입 과정들 동안 관례대로 사용된다. 요오드 성분은 x-선들을 고도로 흡수하고, 따라서 상류 동맥 내에 도입될 때 혈관의 방사선학적 식별을 위한 대조군 매질을 제공한다. 그러나, 그러한 염료들의 사용은 신장의 세관 세포들에 대한 직접적인 부상, 내피 부상, 기관지 경련, 염증 반응들, 프로-응고, 항-응고, 혈관 확장 및 갑상선 중독을 포함하는 특이적 정보에 좌우되는 잠재적인 독성 효과들을 갖는 것으로 공지되어 있다.

목적 효과들을 위해 국소로 도입될 수 있지만, 그의 직접 효과 또는 기타 효과들이 어디에서나 바람직하지 못한 다른 물질들은 혈관 활성제, 세포 독성제, 유전자 벡터들, 아포톡시 시약들, 무산소제들(식염수 포함), 광역화제들, 색전-촉진 입자들 또는 코일들, 항체들, 사이토킨들, 면역학적으로 타겟화된 시약들 및 호르몬들을 포함한다.

장기를 공급 및 배출하는 혈관계 및 기타 도관에 관한 중요한 해부학적 개념은 조직 또는 기관 및 기간의 영역들이 제한된 수의 주요 공급 도관들 및 제한된 수의 배출 도관들을 갖는다는 원리를 갖는다. 타겟 조직의 상류 측에 도입된 물질은 전형적으로 분기하는 세동맥들 및 모세관들 사이에 분산될 것이고, 이어서 예를 들면 생리적 도출액 수집 부위 내의 통상의 세정맥들 및 정맥(들) 하류의 수집물 내로 재수렴된다. 예를 들면, 심장의 심근은 우측 관상, 좌측 전방 하강 및 좌측 만곡 동맥들에 의해 공급받는다. 이들 동맥들 각각은 좌심실의 작은 중간 심장 정맥, 전방 심실간 정맥 및 후방 정맥 내로 결과적으로 수렴하는 모세관 네트워크들을 넣는다. 이들 정맥들은 모두 심장 혈관의 도출액 수집 부위로서 검토될 수 있는 관상 정맥동의 지류들이다. 모세관 네트워크를 통해 다니는 상기 관상 동맥들 중의 임의의 것으로 도입되는 물질은 그것이 전신 순환으로 복귀되기 전에 그것을 수집할 기회를 제공하는 관상 정맥동을 엔터링할 것이다. 다른 실시예에서, 뇌는 고도의 문합(anastomotic) 네트워크를 도입하는 경동맥 및 척추 동맥들에 의해 공급받는다. 뇌를 통한 혈류는 실질적으로 내부 경정맥들 상으로 수렴하는 정맥동들의 네트워크를 통한 전신 순환으로 실질적으로 배수된다. 또 다른 실시예에서, 각각의 신장은 실질적으로 신장 동맥에 의해 공급받고 신장 정맥에 의해 배수된다. 또 다른 실시예에서, 중앙 또는 전이성 림프절은 주요 수입(공급) 도관 세트 및 주요 도출(배출) 도관 세트를 가질 수 있다. 또 다른 실시예에서, 허파는 폐 동맥 및 그의 기관지들에 의해 공급받고, 폐 정맥들 및 그의 지류들에 의해 좌 심방으로 배수된다.

상기한 바와 같이, 시약의 국지적 전달이 바람직한 많은 경우들이 있다. 특정 상황에서 특히 흥미로운 것은 국지된 전달이고, 이어서 국지된 전달 단독인 것보다 훨씬 더 효과적으로 시약에 피검자가 전신 노출되는 것을 제한할 수 있는 투여 시도에서 활성 시약의 후속 제거이다. 본 발명은 이러한 필요성을 만족시킨다.

관련 문헌

PCT 공개 제WO 02/058777호 및 제WO 02/060511호.

배경기술

생리학적 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 방법들 및 디바이스들이 제공된다. 본 발명의 특징은 타겟 시약이 예를 들면 타겟 사이트에 존재하는 것으로 적어도 예측되고(되거나) 그러한 것으로 공지될 때 주로 타겟 사이트로부터 유체를 제거함으로써 비-폐색성 호흡 디바이스가 그 사이트로부터 타겟 시약을 선택적으로 제거하기 위해 사용된다는 것이다. 또한, 본 발명의 방법들을 수행하기 위한 시스템들 및 키트들이 제공된다. 본 발명은 각종 상이한 생리적 사이트들로부터 치료제들 및 진단제들 모두의 선택적 제거를 포함하여, 각종 상이한 적용들에서 그 용도를 찾는다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명에 따른 대표적인 시스템의 블록도.

도 2는 말단 팁이 우심방으로부터 관상 정맥동으로 말단 팁을 전달하는데 조력하는 프로필을 얻는 비-폐색성 카테테르를 나타내는 도면.

도 3은 본 발명에 따른 디바이스의 말단 단부의 3차원 도면.

도 4A 및 4B는 말단 단부가 복수개의 유체 도입부들을 포함하는 것인, 본 발명에 따른 디바이스들의 대표적인 카테테르 호흡 소자들을 나타내는 도면.

도 5는 본 발명의 또 다른 실시예를 나타내는 도면.

도 6A 및 6B는 호흡 루멘이 팽창성 말단 단부를 갖고, 이 말단 단부는 도 6A 및 6B에 나타낸 바의 밀봉 가능한 천공에 의해 천공될 수 있는 것인, 본 발명에 따른 디바이스의 다른 대표적인 카테테르 호흡 소자를 나타내는 도면.

도 7A 및 7B는 본 발명에 따른 디바이스의 대표적인 실시예를 제공하는 도면.

도 8A 내지 8C는 본 발명에 따른 디바이스들 상에서 발견될 수 있는 잠길 수 있는 유체 배출 포트들 또는 창들의 대표적인 실시예들의 묘사를 제공하는 도면.

도 9는 관상 정맥동으로부터 유체가 우심방의 디바이스 내로 수집되는 본 발명의 일 실시예에 따른 디바이스의 묘사를 제공하는 도면.

도 10은 나성형 풍선 소자가 관상 정맥동을 통해 유체 흐름을 조절하도록 제공되는 경우 본 발명의 일 실시예에 따른 디바이스의 묘사를 제공하는 도면.

도 11, 12 및 13은 포지셔닝 소자들을 포함하는 본 발명의 디바이스들의 대안의 실시예들을 나타내는 도면.

도 14A 내지 14C는 도출액 수집 사이트에 근접한 타겟 사이트로부터 유체를 수집하는 디바이스의 상이한 묘사를 제공하는 도면.

도 15A 내지 15B는 수동 분로 소자를 포함하는 디바이스의 상이한 묘사들을 제공하는 도면.

도 16A 및 16B는 능동 분로 소자를 포함하는 디바이스의 묘사를 제공하는 도면.

도 17은 아래 실험 섹션에 사용된 디바이스의 표상을 제공하는 도면.

도 18 내지 20은 아래 실험 섹션에서 보고된 실험 동안 얻어진 데이터의 그래픽 결과들을 제공하는 도면.

발명의 상세한 설명

생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 방법들 및 디바이스들이 제공된다. 본 발명의 특징은 타겟 시약이 예를 들면 타겟 사이트에 존재하는 것으로 적어도 예측되고(되거나) 그러한 것으로 공지될 때 주로 타겟 사이트로부터 유체를 제거함으로써 비-폐색성 호흡 디바이스가 그 사이트로부터 타겟 시약을 선택적으로 제거하기 위해 사용된다는 것이다. 또한, 본 발명의 방법들을 수행하기 위한 시스템들 및 키트들이 제공된다. 본 발명은 각종 상이한 생리적 사이트들로부터 치료제들 및 진단제들 모두의 선택적 제거를 포함하여, 각종 상이한 적용들에서 그 용도를 찾는다.

본 발명이 추가로 개시되기 전에, 특정 실시예들의 변형들이 첨부된 청구의 범위에서 이루어질 수 있고, 그 범위에 여전히 속함에 따라, 본 발명이 아래 기재된 특정 실시예들로만 제한되지 않음을 이해해야 한다. 사용된 용어는 특정 실시예들을 개시할 목적이고, 제한되도록 의도되지 않음을 이해해야 한다. 대신에, 본 발명의 범위는 첨부된 특허 청구의 범위들에 의해 확립될 것이다.

본원 명세서 및 특허 청구의 범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태의 "하나의", "한 개의" 및 "그"는 문맥이 명확히 달리 지시하지 않는 한, 복수개의 참조 부호를 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 당업계의 통상의 기술을 가진 자에게 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

값들의 범위가 제공되는 경우, 하한치의 단위의 십분의 일에 이르는 각각의 개입하는 값은, 문맥이 분명히 달리 지적하지 않는 한, 그 범위의 상한치와 하한치 사이 및 그 진술된 범위의 임의의 다른 진술되거나 또는 개입하는 값이 본 발명에 포

함된다. 이들 유사한 범위의 상한치 및 하한치는 보다 작은 범위에 독립적으로 포함될 수 있고, 그러한 실시예들은 또한 진술된 범위의 임의의 구체적으로 배제된 한계에 적용되는 본 발명에 포함된다. 진술된 범위가 그 한계치들 중의 하나 또는 모두를 포함하는 경우, 이들 포함된 한계 중의 하나 또는 모두를 배제하는 범위들 역시 본 발명에 포함된다.

본원에 기재된 모든 공고 문헌들은 현재 기재되는 본 발명과 관련하여 사용될지도 모르는 공고 문헌들에 기재된 성분들을 게시하고 기재할 목적으로 참조 문헌으로서 인용된다.

상기 요약된 바와 같이, 본 발명은 생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하기 위해, 방법들 및 장치들 뿐만 아니라 시스템들 및 키트들을 제공한다. 본 발명을 추가로 기재하는 데 있어서, 본 발명의 방법들은 먼저 상세히 검토되고, 이어서 본 발명의 방법들을 실시하기 위한 시스템들 및 디바이스들의 대표적인 실시예들의 보다 심오한 설명 뿐만 아니라 본 발명의 용도를 찾을 수 있는 여러 가지 대표적인 적용들의 검토가 이어진다. 마지막으로, 본 발명에 따른 대표적인 키트들의 검토가 제공된다.

방법들

상기 요약된 바와 같이, 본 발명은 숙주 또는 환자로부터 및, 특히 생리적 도출액 수집 사이트이거나 또는 그에 인접한 타겟 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 방법들을 제공한다. 생리적 도출액 수집 사이트는 자연적으로 발생하거나 또는 인공적으로 생산될 수 있는 (수술 기술에 의해) 살아있는 실체, 전형적으로 동물에서의 사이트를 의미함으로써, 2가지 상이한 소스들 또는 입력들로부터 유체가 합해지거나 또는 단일 위치 내로 흐른다. 일반적으로, 동물들은 "포유 동물들" 또는 "포유류"이고, 여기서 이들 용어들은 육식 동물(예, 개들 및 고양이들), 설치류(예, 생쥐, 기니아 피그들 및 쥐들), 토끼목(예, 토끼들) 및 영장류(예, 인간, 침팬치들, 및 원숭이들) 목들을 포함하는 포유류 부류에 속하는 유기체들을 기재하기 위해 광의로 사용된다. 많은 실시예들에서, 숙주들, 피검자들 또는 환자들은 인간일 수 있다.

특정 실시예들에서, 생리적 도출액 수집 사이트는 혈관의 도출액 수집 사이트이고, 여기서 적어도 2개의 상이한 혈관들로부터 유체는 단일 혈관 내로 합류한다. 특정 실시예들에서, 혈관의 도출액 수집 사이트는 심장 혈관의 유체 수집 사이트이고, 여기서 적어도 2개의 상이한 정맥들로부터 유체는 단일 정맥 구조물 내로 합류한다. 관심 있는 특정 실시예에서, 심장 혈관의 상이한 유체 수집 사이트는 관상 정맥동이다. 또 다른 실시예들에서, 상이한 바와 같이, 상이한 유체 수집 사이트는 인공적으로, 예를 들면 수술에 의해 생성된 유체 수집 사이트, 예를 들면 2개 이상의 관들을 함께 수술에 의해 연결함으로써 생산된 비자연적으로 발생하는 유체 수집 사이트일 수 있다.

본 발명의 방법들을 실시하는 데 있어서, 시약(많은 실시예들에서 피검자에게 국소적으로 투여됨)은 타겟 사이트로부터 선택적으로 제거되고, 타겟 사이트는 생리적 도출액 수집 사이트 또는 예를 들면 그로부터 하류로 그에 근접한 영역이고, 그 영역이 그에 인접할 때, 특정 예시적인 실시예들에서 타겟 유체 제거 사이트는 그 도출액 수집 사이트로부터 약 40mm 미만, 예를 들면 도출액 수집 사이트로부터 약 15mm 미만이다. 선택적으로 제거되는 것은 본 발명의 방법들이 적어도 시약을 포함하는 것으로 예측되는 유체를 선택적으로 또는 기호에 따라 제거하는 방식으로 타겟 사이트로부터 유체를 제거하는 것을 의미하고, 여기서 제거된 유체는 적어도 여기 존재하는 타겟 시약을 제거하기 위한 처리 없이는, 신체로 복귀되지 않는다. 사용된 특정 프로토콜 및 디바이스에 따라, 하기에 더욱 상세히 기재된 바와 같이, 유체는 유체 수집 사이트에서 연속적으로 수집될 수 없지만, 그것이 적어도 시약을 포함하는 것으로 예측되지 않는 한 신체로부터 제거되지 않고, 예를 들면 그 실시예들에서 발생하는 바와 같이, 유체는 그 유체 수집 사이트에서 수집되지만, 그것이 적어도 시약을 포함하는 것으로 예측되지 않는 경우 피검자에게 즉시 되돌려 분포된다. 적어도 예측된다는 것은 그 사이트로부터 제거된 부피 큰 또는 대부분의 유체는 시약을 포함할 것으로 예상되는 유체, 예를 들면 그 시약의 존재가 추정되는 유체이거나 또는 그 시약을 포함하는 것으로 공지된 유체, 예를 들면 시약의 존재가 검출된 유체임을 의미한다. 실시되는 본 발명의 특정 실시예에 따라, 타겟 유체 수집 부위 및 피검자로부터 유체를 선택적으로 제거하는 데 있어서, 유체는 시약이 적어도 그 사이트에 존재하는 것으로 예측되기 전에 착수되는 기간 동안 그 사이트 및 피검자로부터 제거될 수 있고, 시약이 적어도 그 사이트에 존재하는 것으로 예측된 후의 기간 동안 연장된다. 그러한 실시예들에서, 시약이 그 사이트에 존재하는 것으로 적어도 예측되기 전 및/또는 후에 유체가 수집되는 기간은 유체가 제거되는 동안의 전체 기간의 분율 또는 일부이고, 전형적으로 50% 미만, 예를 들면 유체가 제거되는 동안의 전체 기간의 10-15% 미만인 것으로 포함하여, 25% 미만이다.

특정 실시예들에서, 본 발명의 방법들은 타겟 및 도출액 수집 사이트로부터 모든 유체를 제거하지 않고, 관심 있는 타겟 시약을 포함하는 것으로 적어도 예측되는 유체만을 제거한다. 다시 말하자면, 본 발명의 방법들을 실시하는 데 있어서, 주어진 기간에 걸쳐 제공된 도출액 수집 사이트로부터 모든 유체가 제거되는 것은 아니고, 관심 있는 타겟 시약을 포함하는 것으로 적어도 예측되는 유체만이 제거되어야 한다. 주어진 기간에 걸쳐, 타겟 시약을 포함하거나 포함하지 않는 유체가 상

이한 유체 수집 사이트 및/또는 타겟 유체 수집 사이트를 통해 흐르는 다른 방식을 적용하면, 그 시약을 포함하는 것으로 적어도 예측되는, 예를 들면 예상되거나 또는 공지된 유체만이 그 사이트 및 피검자로부터 제거되는 한편, 타겟 시약을 포함하지 않기가 쉬운 유체는 그 사이트 및 피검자로부터 우선적으로 제거되지 않는다.

본 발명의 방법들의 특정 실시예들의 다른 특징은 본 발명의 방법들의 실시 전에 투여되는 모든 시약이 피검자로부터 제거되지 않는다는 것이다. 다시 말하자면, 투여된 시약의 일부만이 본 발명의 방법들에 의해 숙주 또는 환자로부터 제거된다. 일부는 본 발명의 방법들에 의해 제거된 투여 시약의 적어도 약 20%, 보편적으로 적어도 약 50%, 보다 보편적으로 적어도 약 70%인 것을 의미하고, 특정 실시예들에서, 제거된 부분은 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 이상이다. 그러나, 시약 전부가 본 발명의 방법들을 실시하는 동안 수집되지 않음에 따라, 특정 실시예들에서 원래 투여된 시약의 적어도 1%는 적어도 약 5% 또는 적어도 약 10%와 같이, 피검자 또는 환자에게 남겨진다.

시약은 상기한 바와 같이 타겟 시약이 타겟 사이트에 존재하는 것으로 적어도 예측될 때만 실질적으로 타겟 사이트 및 피검자/환자/숙주로부터 유체를 제거함으로써, 예를 들면 호흡함으로써 본 발명의 방법들에 따라 도출액 수집 사이트일 수 있거나 또는 그렇지 않은 타겟 사이트로부터 선택적으로 제거된다. 그러므로, 시약이 타겟 사이트 내에 존재하는 것으로 적어도 예측될 때, 유체는 그 사이트 및 숙주로부터 제거된다. 역으로, 시약이 그 사이트에 존재하는 것으로 예측되지 않는 많은 실시예들에서, 유체는 숙주, 피검자 또는 환자로부터 적어도 제거되지 않고, 특정 실시예들에서 그 사이트로부터가 아니다. 따라서, 특정 실시예들에서, 유체 수집 사이트 내의 유체의 검출 또는 예상에 의거, 유체는 그 사이트 및 피검자로부터 제거 또는 호흡되는 한편, 그 타겟 시약이 그 사이트에 존재하는 것으로 검출되지 않거나 또는 예상되지 않을 때, 시약이 상기한 바와 같이 타겟 사이트에 존재하는 것으로 적어도 예측되는 시간 전후의 시간이 단기간인 것을 제외하고, 유체는 그 사이트로부터 제거되지 않는다.

특정 실시예들에서, 유체는 호흡 디바이스와 같은 유체 제거 소자, 예를 들면 아래 기재된 디바이스들을 시약을 피검자에게 투여한 후 정해진 기간, 예를 들면 절대적으로 미리 설정된 기간, 생리적인 척도, 예를 들면 심박수 등으로 정의된 시간 동안 발동시킴으로써 선택적으로 제거된다.

특정 실시예들에서, 이 방법들은 그 사이트에서 타겟 시약의 존재를 검출하는 단계, 및 이어서 그 사이트로부터 타겟 시약의 존재의 검출에 응답하여 그 사이트로부터 그 내부에 존재하는 유체 및 시약을 제거하는 단계를 포함한다. 전형적으로, 도출액 수집 사이트에서 시약이 더 이상 검출되지 않을 때, 그 방법들은 그 사이트로부터 유체를 제거하는 것을 종료한다. 따라서, 유체는 단지 타겟 시약이 도출액 수집 사이트에 존재하는 기간과 실질적으로 중첩되는 기간에 걸쳐 도출액 수집 사이트 및 피검자로부터 제거된다.

본 발명의 방법들의 이들 실시예들을 실시하는 데 있어서, 시약은 많은 상이한 프로토콜들을 사용하여 유체 수집 사이트로부터 검출될 수 있다. 특정 실시예들에서, 시약은 숙련된 오퍼레이터에 의해 시각적으로 검출되고, 이어서 이 오퍼레이터는 유체 수집 부위에 존재하는 아래 기재된 프로토콜들에 따른 가시화제에 응답하여 유체를 제거한다. 또 다른 실시예들에서, 유체 제거 디바이스에 작동 가능하게 접속된 시약 검출 디바이스들이 사용되고, 여기서 시약이 유체 수집 사이트에 존재하는 검출기로부터 신호는 유체 제거 디바이스, 예를 들면 호흡 유닛을 자동으로 발동시킨다. 그러한 실시예들에 사용될 수 있는 디바이스들의 대표적인 실시예들은 하기에 더욱 상세히 기재된다.

시약의 검출에 조력하기 위해, 특정 실시예들에서, 그 시약은 검출 가능한 라벨로 라벨링된 것, 예를 들면 환자에 도입하기 전에 검출 가능한 라벨로 라벨링된 시약일 것이다. 그 시약은 검출 가능한 라벨로 직접적으로 라벨링될 수 있거나, 또는 그 시약이 간접적으로 검출 가능하도록 검출 가능한 라벨과 연관될 수 있고, 여기서 라벨의 검출은 또한 라벨의 근처에 있는 것으로 가정되거나 또는 추측되는 시약의 존재를 지시하기도 한다. 라벨의 특성은 변화할 수 있고, 방사선 라벨, 형광 라벨, 발색성 라벨(예, 임의의 가시 스펙트럼에서 검출 가능한 안료를 가짐) 등일 수 있다.

특정 실시예들에서, 타겟 사이트 및/또는 도출액 수집 사이트(상기한 바와 같이 동일한 위치이거나 또는 아닐 수 있음) 및 그의 지류들의 서브셋을 포함하는 그의 지류들의 압력은 변조될 수 있고, 예를 들면 숙주로부터 시약의 목적하는 수집을 달성하기 위해 감소될 수 있다. 압력이 변조될 수 있는 방식은 사용된 특정 디바이스 및 그것이 구현되는 방식에 좌우되어 변화할 수 있고, 여기서 타겟/도출액 수집 사이트의 압력 변조가 가능한 대표적인 디바이스들 및 프로토콜들은 아래 더욱 상세히 기재된다. 이러한 방식으로 압력을 변조시킴으로써, 누구나 도출액 수집 사이트의 지류들의 붕괴를 유발하지 않고 목적하는 시약을 제거하는 효능을 개선시키기 위해 충분히 수집 사이트 내의 압력을 감소시킬 수 있고, 방법의 보다 양호한 결과를 초래할 수 있다.

특정 실시예들에서, 수동 또는 능동 분로 소자인 분로 소자를 포함하는 디바이스들은 필요에 따라 타겟 사이트 및/또는 도출액 수집 사이트의 압력을 변조시키는 방식으로 사용된다. 대안으로 및/또는 그에 덧붙여, 누구나 유체 수집 사이트 내에

압력 센서를 사용할 수 있다. 그러한 센서로부터 출력은 그것이 지류들의 붕괴를 유발하지 않고, 대체 경로들을 갖는 지류들로부터 그 영역으로 보다 높은 흐름 가능성을 증가시키기에 충분히 감소되도록 수집 사이트 내의 압력 유지를 최적화시키기 위해 사용될 수 있다.

특정 실시예들에서, 사용된 디바이스의 호흡 루멘의 확장은 호흡 중에 이들의 붕괴를 방지하기 위해서 및 유체가 호흡되는 체적을 확장시키기 위해 1개 이상의 지류들 내로 선택적으로 확장된다. 대안으로, 지류들을 구조적으로 지지하기 위해 루멘을 사용하기보다는, 일시적 또는 영구적 스텐트가 호흡 전에 그들 지류들에 도입될 수 있다. 특정 예로써, 특정 실시예들에서, 작은 심장 정맥이 그러한 목적으로 스텐트되거나 또는 관상 정맥동으로부터 호흡 루멘의 분지가 그러한 목적으로 작은 심장 정맥을 통해 확장된다.

특정 실시예들에서, 목적 시약의 검출과 호흡 메카니즘의 활성화 사이의 지연 시간에 대해 보상하는 호흡 속도의 특정 패턴이 사용된다. 예를 들면, 특정 실시예들에서, 시약이 유체 수집 사이트에 도입될 때와 호흡 메카니즘이 그 사이트로부터 유체를 호흡하기 시작할 때 간의 작지만 한정된 지연이 있을 것이다. 이러한 시간 지연 동안, 시약을 함유하는 유체의 일부는 호흡 루멘의 말단 부분에서 통상적으로 호흡이 발생하는 영역을 이미 통과하고, 따라서, 시약을 검색하는 효능을 잠재적으로 감소시킨다. 그러나, 호흡이 발생하는 기간의 초기 부분에 대해 보다 빠른 호흡 속도를 가짐으로써, 수집 사이트 내의 통상의 생리적 흐름 속도에 보다 치밀하게 닮은 속도에 비교한 바, 예를 들면, 보다 빠른 호흡 속도가 적어도 약 2배 이상, 예를 들면 적어도 약 5배 내지 약 10배 이상인 경우, 누구나 호흡으로부터 그 영역을 이미 통과한 유체가 방향을 변화시키고, 호흡 포트들을 복귀시킬 수 있다. 일단 보다 빠른 호흡 속도의 초기 기간이 만료되면, 호흡 속도는 필요에 따라, 수집 사이트 내의 통상의 생리적 흐름 속도에 보다 치밀하게 근접하는 보다 낮은 속도에서 발생할 수 있다.

일부 실시예들에서, 호흡 파라미터들 및 시간을 결정하기 위해 1가지 이상의 종류의 검출기가 사용된다. 예를 들면, 시약의 리딩 에지가 성공적으로 호흡되는 것을 보장하기 위해, 호흡 메카니즘의 활성화는 시약의 주입의 시작 후 EKG에 대한 보수적인 예비-선택된 수의 QRS 착물들을 계수한 카운터에 의해 활성화될 수 있는 한편, 호흡 메카니즘을 불활성화시키기 위한 트리거는 호흡되고 있는 유체 내에 임의의 많은 시약이 더 이상 존재하지 않을 때를 인식할 수 있는 광학 센서로부터 유도될 수 있다. 대안으로, 1개 이상의 검출기로부터 입력들은 호흡 파라미터들을 결정하기 위해 상호 직접 조합으로 사용될 수 있다. 예를 들면, 광섬유 베이스 센서의 영역에서 심장 움직임 및/또는 센서의 영역 내의 유체의 흐름 속도의 변화들로 인해, 생성된 신호는 검출되어야 하는 시약이 존재하는지 여부와 무관하게 심장 주기를 반영한 패턴에서 변화할 수 있고, 따라서 잡음이 있는 신호를 생성한다. 그러한 경우에, 센서의 충실도는 광학 검출기에 의해 생산된 신호를 여과하기 위해 EKG 신호로부터 입력을 사용하는 필터링 알고리즘을 사용함으로써 증가될 수 있다. 심장 주기로 인한 광학 검출기의 출력에 대한 변화를 보상함으로써, 검출기의 영역에서 제거되어야 하는 시약의 농도를 보다 정확히 특성화시키는 것이 보다 용이해질 수 있다. 아래 기재된 검출기들 중의 임의의 것은 검출 과정 및/또는 호흡 조절기의 효능을 추가로 최적화시키기 위해 서로 조합되어 적절히 사용될 수 있다.

본 발명의 방법들의 실시는 유체 수집 사이트 및 피검자/환자/숙주로부터 시약의 선택적인 제거를 초래하고, 제거된 시약의 양은 많은 실시예들에서 상기한 바와 같이 피검자/환자/숙주에 존재하는 시약의 실질적인 부분(특정 실시예들에서 전부는 아님)이다.

특정 실시예들에서, 피검자 또는 환자로부터 제거되는 유체는 예를 들면 시약을 제거하거나 또는 중화시키기 위해 신체 외부로 처리될 수 있고, 이어서 피검자에게 재도입되고, 여기서, 유체, 예를 들면 주어진 절차로 피검자로부터 제거되는 혈액의 궁극적인 부피 또는 최종 부피를 최소화시키는 것이 바람직하다. 예를 들면, 피검자로부터 제거된 유체가 혈액인 경우, 제거된 혈액은 혈액으로부터 시약을 제거하기 위해 혈액 필터링 디바이스에 의해 처리될 수 있고, 처리된 혈액 또는 적어도 그의 성분(적혈구 세포들 등)은 환자에게 복귀될 수 있다. 대표적인 유체, 예를 들면 혈액 처리 디바이스들의 예들은 Cell Saver® 디바이스 (Haemonetics사로부터 입수할 수 있음); autoLog(Mdetric사로부터 입수할 수 있음) 등을 포함하지만 이들로만 제한되지 않는다.

그로써, 본 발명의 방법들은 (미합중국 특허 제5,925,016호에 기재된 바, 그의 개시 내용을 본원에 참조 문헌으로서 인용함) 체내로 재도입되어야 하는 재순환 시스템 내로 수확된 유체를 전달하는 단계를 포함할 수 있다. 재순환 시스템은 실질적으로 바람직한 성분들로부터 실질적으로 바람직하지 못한 성분들을 분리하기 위해 메카니즘들을 포함시킬 수 있다. 그러한 시스템은 필터, 원심 분리 분리기, 유량 혈구 계산기 또는 기타 유사한 장치들을 포함할 수 있다. 호흡 메카니즘은 호흡된 유체가 정량적으로 또는 정성적으로 특성화될 수 있는 유체 특성화 소자들을 포함할 수 있다.

따라서, 특정 실시예들에서, 요지는 혈액 손실을 최소로 유지하는 것이 바람직하고, 예를 들면 환자가 관상 동맥 질병, 만성 빈혈 등으로 고통받을 수 있다. 처리된 유체의 체외 프로세싱 및 후속 재관입은 자기 조직 주입으로서 바람직한 성분들의 재도입을 허용한다. 원심 분리 메카니즘들, 필터-기재 시스템들, 투석 멤브레인들 및 셀-세척 메카니즘들은 이러한 목적을 위해 사용될 수 있는 일부 기능적 부품들의 예들이다.

이 방법들은 임의의 편리한 시스템/디바이스를 사용하여 수행될 수 있고, 특정 실시예들에서, 카테테르 기재 시스템들/디바이스들이 관심을 끈다. 본 발명을 실시하는 데 사용하기 위한 대표적인 시스템들/디바이스들은 다음 섹션에서 보다 상세히 검토된다.

대표적인 디바이스들 및 시스템들

본 발명에 의해 제공되는 것은 또한 상기 방법들에 따라 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 디바이스들 및 그 시스템들이다. 본 발명의 디바이스들은 도출액 수집 사이트로부터 유체를 선택적으로 제거하도록 특별히 고안되고, 특정 관심사의 특정 실시예들에서, 하기에 더욱 상세히 기재된 바와 같이, 디바이스들은 비-폐색성임을 특징으로 하고, 여기서 이들은 특히 이들의 말단 단부에 폐색성 소자가 결여되어 있다. 비-폐색성은 적어도 유체 및 시약이 수집 사이트 및 피검자로부터 제거되지 않는 경우, 유체는 피검자의 바깥쪽으로 통과하지 않는, 즉 신체 내로 남겨 지는 디바이스를 도입하고 남기는 것을 의미한다. 따라서, 특정 실시예들에서, 디바이스는 비-폐색성이고, 그 이유는 그의 오퍼레이션 동안 어느 시점에서든 그것이 위치하는 관이 폐색되는 구성을 가정하지 않기 때문이다. 또 다른 실시예들에서, 디바이스는 그것이 특정 유체 수집 사이트에서 모든 유체를 수집하지만, 이어서 그 유체가 체내 (예, 디바이스의 말단 단부)에 항상 남겨 지는 위치에 디바이스의 수집된 유체의 배출구 (시약이 피검자로부터 제거되지 않을 때)를 제공하고, 신체로 복귀하기 전에 신체 밖으로 통과하지 않도록, 즉, 수확된 유체가 항상 신체 내부에 있도록 구성될 수 있다. 사용되고 있는 특정 디바이스에 따라, 유체는 본질적으로 유체 수집 사이트에서 또는 유체 수집 사이트로부터 하류의 영역에서 신체로 복귀될 수 있다. 이들 후자의 실시예들에서, 디바이스는 유체 수집 사이트로부터 모든 유체를 수집하도록 구성될 수 있는 한편, 그 디바이스는 본 발명의 목적을 위해 비-폐색성이고, 그 이유는 유체가 상기 보다 완전히 개발되는 바와 같이, 타겟 시약을 함유하는 것으로 적어도 예상되는 유체만이 피검자로부터 제거되는 본 발명의 방법들을 실시하기 위해 신체 밖으로 통과함이 없이 피검자에게 선택적으로 복귀될 수 있기 때문이다. 이들 후자의 실시예들에서, 시약을 함유하는 것으로 적어도 의심되는 유체가 신체로부터 제거될 때, 디바이스는 본질적으로 모든 유체가 유체 수집 사이트로부터 수집되고 제거되도록 하는 구성을 가질 수 있음에 주의해야 한다.

본 발명의 시스템들은 본 발명의 디바이스들, 예를 들면 호흡 소자 및 그의 조절기뿐만 아니라 본 발명의 방법들에 사용되는 다른 부품들, 예를 들면 1개 이상의 시약 검출기들, 데이터 기록기들/디스플레이어들, 전달 시스템들 등을 포함하는 호흡 소자들의 수집 또는 조합이다. 본 발명에 따른 시스템의 도면을 위해 도 1 참조.

본 발명의 방법들을 실시하기 위해 아래 기재된 대표적인 디바이스들을 사용하는데 있어서, 제거되어야 하는 시약의 도입 사이트(들)로부터 유체가 궁극적으로 수렴하는 적어도 하나의 영역 (즉, 생리적 도출액 수집 사이트), 예를 들면 관상 정맥 등에 호흡 소자, 예, 루멘(들)이 놓인다. 호흡 메카니즘은 각각의 호흡 루멘의 말단 단부와 연락하고, 호흡 루멘의 말단 단부에서 그 영역으로부터 유체의 제거를 유발할 수 있다. 호흡 제어기는 존재하는 경우 호흡 메카니즘이 시간이 경과함에 따라 활성화되는 정도를 조절하는 메카니즘을 포함한다. 임의로, 본 발명은 호흡 메카니즘이 활성화되는 정도 및 타이밍을 결정하기 위해 사용될 수 있는 조절기에 1개 이상의 신호들을 제공하는 검출기의 사용을 고려할 수 있다. 임의로, 본 발명은 조절기에 대한 입력으로서 주입/전달 시스템으로부터 1개 이상의 신호들의 사용을 고려할 수 있다. 제어기는 시간이 경과함에 따른 호흡 메카니즘의 활성화 정도를 결정하기 위해 EKG 사이클들을 카운트할 수 있는 타이머 또는 디바이스를 포함할 수 있다. 임의로, 본 발명은 수술하는 동안 시스템의 활성을 로그 및/또는 디스플레이하기 위해서, 또는 시스템의 부품들의 오퍼레이션을 통제하는 파라미터들을 변화시키기 위해 기록 디바이스 및/또는 대화식 디스플레이의 사용을 고려할 수 있다.

본 발명의 디바이스들 및 시스템들은 이하 개별적으로 보다 상세히 기재된다.

디바이스들

본 발명의 특정 실시예들에서, 디바이스들은 적어도 호흡 소자를 포함하고; 이 소자는 전형적으로 (a) 적어도 하나의 비-폐색성 호흡 루멘; (b) 호흡 메카니즘으로 구성되고; 특정 실시예들에서 호흡 소자는 호흡 조절기를 추가로 포함할 수 있다. 이들 소자들 각각은 항시적인 것 및 임의적인 것 모두 이하 보다 상세히 검토된다.

호흡 루멘들

본 발명의 디바이스들에서, 1개 이상의 호흡 루멘들이 제공되고, 여기서 호흡 루멘(들)은 예를 들면 정맥 혈관계 등의 신체 도관을 통해 타겟 수집 사이트, 예를 들면 도출액 수집 사이트 또는 그에 근접한 사이트에 도입되어야 하는 방식으로 구축 또는 구성됨으로써, 그 말단 단부는 도입되는 매체의 수집을 위해 타겟 사이트에 배치될 수 있다. 타겟 도출액 수집 사이트가 심장 혈관의 도출액 수집 사이트인 많은 실시예들에서, 예를 들면 관상 정맥동으로부터 화합물-적재 유체를 검색하는 경우에, 피하 전달을 위해 도파관 또는 유사한 소자 상으로 관상 정맥동으로 보내야 하는 기관지, 경정맥 또는 대퇴부 접근 사이트를 통해 도입하기 적절한 길이를 갖는 카테테르일 수 있다. 이들 실시예들에서, 호흡 루멘은 혈관, 예를 들면 정맥 경로를 통해 도출액 수집 사이트로 도입되기에 충분한 치수를 갖는 카테테르 디바이스이고, 여기서 그러한 치수들은 당업계의 숙련자들에게 알려져 있고, 용이하게 결정된다.

특정 실시예들에서, 호흡 루멘은 그의 길이를 따라 1개 이상의 직경을 갖는다. 예를 들면, 수집 사이트에 보다 용이하게 들어가거나 또는 접근하기 위해, 호흡 카테테르의 말단 부분은 그 말단 부분이 수집 사이트의 해부학의 기하학적 구속 요건들 내에서 적합하도록 하는 제1 직경으로 된다. 호흡 루멘의 전체 길이를 따라 흐르는 저항을 감소시키기 위해, 호흡 루멘은 그 호흡 루멘의 1개 이상의 근접 세그먼트들에 대해 제2의 보다 큰 직경을 갖는다. 수집 사이트에 들어가는 모든 유체를 성공적으로 호흡시키기 위해 고도의 흐름이 요구될 수 있는 일부 경우들에서, 그러한 구성은 반경의 사분의 일에 비례하고, 따라서 루멘 직경에 매우 민감한 루멘의 전체 저항을 감소시키는 데 도움이 된다.

상기 지시된 바와 같이, 호흡 루멘은 특정 실시예들에서 특히 비-폐색성이 되도록 구축된다. 그로써, 이들 실시예의 호흡 루멘은 폐색성 소자, 예를 들면 혈관 또는 도관을 폐색하도록 고안된 풍선 또는 기타 소자를 포함하지 않는다. 그에 따라서, 이들 특정 실시예들의 본 발명의 디바이스들은 폐색성 소자 없는 디바이스들이다.

호흡 메카니즘

본 발명의 디바이스들에서, 각각의 호흡 루멘은 적어도 하나의 호흡 메카니즘에 작동 가능하게 접속된다. 각각의 호흡 메카니즘에 접속된 1개 이상의 호흡 루멘이 존재할 수 있다. 이 호흡 메카니즘은 호흡 루멘들을 통해 타겟 영역으로부터 유체를 회수할 목적으로 작용한다. 이 호흡 메카니즘은 특정 실시예들에서 필요에 따라 유체를 배치하고, 신체로 재도입되어야 하는 재순환 시스템 내로 유체를 전달하거나(미합중국 특허 제5,925,016호에 기재된 바와 같음, 그의 개시 내용을 참고 문헌으로 본원에 인용함), 또는 단순히 저장기 내에 유체를 저장할 수 있다. 재순환 시스템은 실질적으로 바람직하지 않은 성분들로부터 실질적으로 바람직하지 못한 성분들을 분리하는 메카니즘을 포함할 수 있다. 그러한 시스템은 필터, 원심 분리기, 유량 혈구 계산기 또는 기타 유사한 장치들을 포함할 수 있다. 호흡 메카니즘은 호흡된 유체가 정량적으로 또는 정성적으로 특성화될 수 있는 유체 특성화 소자들을 포함할 수 있다.

호흡 메카니즘의 일 실시예는 호흡 루멘과 유체 소통하는 적절한 크기의 주사기이다. 호흡 조절기에 의한 활성화에 의거, 주사기의 플런저는 수축되고, 유체의 호흡을 유발한다. 여러 메카니즘들 중의 임의의 것이 주사기를 수축시키는 데 필요한 모터 포스를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 쓰레드드 바에 부착된 회전 모터는 쓰레드드 바에 부착되는 기계적 너트 또는 기타 쓰레드드-수용 구현물과 유사한 부품에 플런저를 결합시킴으로써 뒤로 끌어오기 모션을 유발하기 위해 사용될 수 있다. 그러한 실시예들의 변종은 모터에 쓰레드드-수용 구현물을 부착시키고, 플런저 상에 쓰레드드된 부품을 갖는 것이다. 대안으로, 회전 모터는 플런저에 부착된 케이블을 감을 수 있고, 랙 및 피니언 시스템이 사용될 수 있다. 대안으로, 모터 포스는 플런저의 철수를 유발하기 위해 그 내부에 저장된 충분한 에너지를 갖는 프리로드된 스프링으로부터 나올 수 있다. 대안으로, 모터 포스는 압축된 가스 격실 또는 진공 격실로부터 나올 수 있다.

대안의 실시예는 진공 격실과 호흡 루멘 사이의 유체 소통을 허용함으로써 진공이 존재하고 기질의 회수가 발생하는 격실을 갖는 것이다. 이러한 진공 소자는 Vacutainer® 시스템에 포함되는 정맥 절개술에 사용된 원리와 유사할 수 있다.

대안의 실시예는 롤러 펌프를 사용하는 것으로, 호흡 루멘의 근접 단부 근처의 호흡 루멘 외부의 롤러들은 튜빙의 소프트 부분을 압축하고, 근접 단부 쪽으로 루멘의 콘텐츠들을 밀어낸다.

대안의 실시예는 호흡 루멘을 사용하는 것으로, 호흡 루멘의 근접 단부는 주변 환경 또는 내부 압력이 주변 환경의 그것과 동일한 컨테이너와 유체 소통함으로써, 정맥 순환과 주변 환경 간의 압력차는 호흡을 유발하는데 필요한 기계적 추진력의 현저한 부분을 제공한다.

또 다른 대안의 실시에는 호흡 루멘을 갖는 것으로, 호흡 루멘의 근접 단부는 호흡 루멘의 말단 단부보다 더 낮은 고도에 위치함으로써, 이들 위치들 각각에서 유체의 전위차 에너지는 주로 근접 단부 밖의 증력에 의해 유체가 흐르게 한다.

가까운 장래의 특정 적용을 위한 성능 요건들에 따라, 이들 메카니즘들 각각은 엄격한 활성화(온 또는 오프)를 가질 수 있거나, 또는 이들의 활성화 정도가 조절될 수 있다. 활성화 정도를 조절하기 위한 작동기들은 밸브들, 브레이킹 메카니즘들, 전자 조절기들, 증폭기들 및 기타 통상의 메카니즘들을 포함할 수 있다.

호흡 조절기

상기 지시된 바와 같이, 특정 실시예들에서 호흡 소자는 호흡 조절기를 추가로 포함한다. 그러나, 특정 실시예들에서 호흡 조절기는 예를 들면 호흡 메카니즘이 헬스 케어 전문가에 의해 수동으로 조작되는 주사기인 경우의 실시예들에서는 존재하지 않는다.

존재할 때, 호흡 조절기는 입력 신호, 예를 들면 입력 신호가 그 방법을 수행하는 오퍼레이터에 의해 제공될 수 있는 경우에 응답하는 호흡 소자 또는 아래 기재된 바의 검출기 소자를 발동시키는 소자이다. 호흡 조절기는 단순한 온/오프 방식으로 호흡 소자를 발생시킬 수 있거나, 또는 보다 복잡한 방식으로, 예를 들면 시간이 경과함에 따라 변화하는 정도로 호흡 소자를 발동시킬 수 있음으로써, 호흡 조절기는 호흡 메카니즘이 시간이 경과함에 따라 활성화되는 정도를 조절하는 방식을 제공할 수 있다.

호흡 조절기는 1개 이상의 입력단들을 허용한다. 그러한 입력단들은 예를 들면 그 방법을 수행하는 헬스 케어 전문가로부터 수동 입력 및 1개 이상의 검출기들 또는 기구들로부터 신호들을 포함한다. 그로써, 특정 실시예들에서, 본 발명의 디바이스들은 1개 이상의 검출기 성분들과 사용되고, 여기서 검출기 성분들은 디바이스들에 대해 통합될 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있고, 즉, 디바이스들의 일부이거나 또는 그렇지 않을 수 있다.

본 발명의 방법들의 특정 실시예들에서, 그것이 도입된 후의 시약을 선택적으로 검색하는 공정의 2가지 목표들이 본 발명의 디자인 및/또는 오퍼레이션에서 고려된다. 제1 목표는 높은 백분율로 도입된 물질을 검색하는 것인 한편, 제2 목표는 자연 유체(예, 혈액)를 가능한 한 거의 제거하지 않는 것이다. 특정 실시예들에서, 이들 목표는 서로 충돌할 수 있다. 예를 들면, 보다 높은 백분율로 도입된 물질의 검색은 보다 큰 부피의 유체의 호흡에 의해 가장 용이하게 얻어질 수 있는 한편, 보다 적은 부피의 천연 유체(예, 혈액)의 제거는 보다 적은 부피의 유체를 호흡함으로써 가장 용이하게 얻어질 수 있다. 따라서, 호흡 메카니즘이 활성화되는 농도 임계치를 변화시키는 방법을 조절기 내에 포함시키는 것이 바람직하다. 보다 낮은 임계치는 검색된 시약의 백분율을 증가시키는 한편, 보다 큰 백분율은 검색된 천연 유체의 양을 최소화시킬 수 있다.

호흡의 활성화를 위한 시약 농도의 임계치는 호흡의 불활성화를 위한 시약 농도의 임계치와 상이할 수 있다. 대안으로, 호흡 속도는 시약 농도의 보다 연속적인 함수일 수 있다. 예를 들면, 보다 큰 시약 농도들은 호흡 속도가 증가될 수 있음을 조절기에 지시할 수 있다. 대안으로, 호흡 속도는 시약 농도 및 시간 모두의 함수일 수 있다.

여러 다른 파라미터들은 수행되고 있는 특정 프로코틀에 의존하여, 검색 목표 및 효능을 최적화시키기 위해 조절될 수 있다. 예를 들면, 주입 속도 및/또는 호흡 속도는 최적의 검색을 생성하기 위해 조절될 수 있다. 호흡 속도가 타겟된 영역을 통해 생리학적으로 관련 유동률보다 적어야 하는 경우, 도입된 시약의 특정 분획은 호흡 루멘의 말단 단부를 통과해 해를 수 있고 검색될 수 없다. 이와 반대로, 호흡 속도가 타겟된 영역을 통해 생리학적으로 관련된 유동률보다 커야 하는 경우, 초과량의 천연 유체가 호흡될 수 있고, 그의 일부는 퇴행 방식으로 운행함으로써 호흡 루멘에 도착할 수 있다. 타겟된 검색 영역을 통해 생리학적으로 관련 유동 속도와 호흡 속도를 매치시킴으로써, 일부 실시예들에서 바람직한 최적 용액을 제공한다. 호흡 루멘의 말단 단부에서 유동률을 검출하기 위한 센서는 이러한 최적화를 달성하는데 조력할 수 있다.

마찬가지로, 주입 사이트에서, 이전 등급 흐름에 대한 주입 사이트에서 즉시 허용될 수 있는 것보다 보다 많은 시약이 도입되는 경우, 그 시약은 전신 순환으로 전환되고, 따라서 타겟된 수집 영역에서 효율적으로 수집되지 않을 수 있다. 이러한 상황은 혈관 조영 염료가 관상 동맥 근처에 주입됨에 따라 형광 투시 하에 발생하는 것으로 보일 수 있고, 여기서 과량의 염료가 대동맥 내로 되 흐르고, 본질적으로 진단 목적을 위해 낭비되는 한편, 시약의 시스템 농도를 여전히 증가시킨다. 그러나, 이전 등급 흐름을 위해 즉시 수용될 수 있는 보다 적은 시약이 주입 사이트 내로 주입되는 경우, 그 시약은 천연 유체에 의해 희석될 것이다. 이러한 초기 희석은 타겟 사이트에서 시약의 검색 효율을 악화시킬 것이고, 그 이유는 보다 많은 천연 유체가 시약의 고정된 타겟 부피를 검색하기 위해 호흡되어야 할 것이기 때문이다. 주입 사이트에서 유동률을 검출하기 위한 센서가 특정 실시예들에서 이러한 최적화를 달성하기 위해 사용된다.

더욱이, 조절기는 그의 조절 알고리즘에 다이내믹 성분을 포함시키고 (즉, 그것은 적응형 조절기일 수 있음), 그에 따라 주입/호흡 주기 동안 검색된 시약의 백분율이 감지되고, 조절기는 그 주기에 대한 파라미터들을 조절하고, 예를 들면 호흡 및/또는 주입 속도에 대한 농도 임계치 및/또는 호흡 속도 및/또는 호흡 기간을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다. 이들 조절은 후속 주기들에 대한 주입 및 호흡 파라미터들을 최적화시키려는 시도로 연속 주기에 걸쳐 반복적으로 이루어질 수 있다.

임의의 검출기 성분들

많은 상이한 검출기 성분들이 본 발명의 디바이스들에 의해 사용될 수 있다. 일반적으로 신체 외부에 존재할 수 있는 가능한 검출기들 또는 기구들은 EKG 리드들, 형광 투시 이미지들, 자동화된 주입 시스템 및/또는 기술자로부터 수동으로 시동된 신호를 포함한다. 이어서 조절기는 주입 또는 수동 트리거링 시간에 기초하여 시간이 경과함에 따라 호흡 프로필을 실행할 수 있다. 그러한 프로필은 많은 심장 주기에 걸쳐 또는 종래의 시간에 걸쳐 트림될 수 있다. 형광 투시 이미지들에서 화소들의 패턴 및/또는 밀도는 이미징 콘트라스트를 생성하는 물질의 주입 및/또는 이동을 인식하기 위해 사용될 수도 있다.

또 다른 실시예들에서, 관심있는 검출기들은 광섬유 기재 센서들, 온도 센서들, 음향 센서들, pH 검출기들, 용량-기재 검출기들, 유체 속도 검출기들, 도전성 검출기들 및 철-전자기 또는 자화율의 변화들을 검출할 수 있는 검출기를 포함한다 (예, Blood, 2003년 1월 1일, 제101권, 제1호, 제15-19페이지 참조)

EKG 입력단들

특정 실시예들에서, EKG 전극들로부터 신호들은 생리적 기재 타이머를 제공하기 위해 사용되고, 여기서 제어기는 초 단위로 측정된 절대 시간을 사용하기 보다는 오히려 경과된 심장 주기들의 수에 따라 부분적으로 또는 전체적으로 기초하는 물질의 주입 시간 사이의 지연을 포함시킨다. 2개의 시간 측정치들은 특정 실시예들에서 주입 시간에 상대적인 호흡 패턴을 트리거하기 위한 알고리즘을 개발하기 위해 조합된다. 예를 들면, 이 알고리즘은 미리 설정된 수의 주기들(예, 3.5 심장 주기)이 경과되거나, 또는 절대량의 시간(예, 8초)이 경과된 후, 먼저 와야되는 것에 기초하여 호흡이 시작되게 할 수 있다. 심장 주기들의 사용은 그것이 대부분의 장기들에서 혈액 흐름 정도에 관련되기 때문에 많은 실시예들에서 흥미롭다. 심박수는 또한 호흡이 활성화되는 호흡의 피크 속도 및 시간 경과를 결정하기 위해 사용될 수도 있다. 보다 빠른 심박수는 호흡이 보다 신속히 및/또는 단기간에 걸쳐 발생하게 함으로써 최적화될 수 있음을 지시할 수 있다.

EKG 리드들은 종래의 EKG에서와 같이 피부 위에 외부적으로 놓일 수 있고(있거나) 많은 전기 생리적 연구들에서 행해지는 바와 같이 신체 내로 전달될 수 있다. 신체 내 리드들의 경우에, 이들 리드들은 도파관 또는 카테테르, 예를 들면 타겟 사이트에 호흡 루멘 및/또는 검출기를 전달하기 위해 사용된 것들 내에 포함될 수 있다. 시스템에 이미 사용된 카테테르 및/또는 도파관을 갖는 EKG 리드들을 포함시킴으로써, 본 발명의 시스템은 보다 많이 이음매 없이 되고, 외부 부품들에 대한 의존도가 더 적어진다.

이미징-기재 입력단들

이미지 시퀀스들에 인가된 알고리즘들, 예를 들면 형광 투시경의 이미지 시퀀스들이 이미지 시퀀스에 콘트라스트를 생성하는 물질의 주입 시점을 식별하기 위해 사용될 수 있다. 그러한 알고리즘의 대표적인 실시예는 시간이 경과함에 따라 각각의 프레임 내의 화소들의 밀도의 히스토그램의 실질적인 변화를 검출하는 것이다. 콘트라스트가 발산되는 속도는 그의 대략적인 베이스라인 분포(물질의 주입에 앞서)에 대한 화소 밀도의 히스토그램의 복구 속도에 기초하여 순차로 산출된다. 이들 2개의 파라미터들은 호흡 메카니즘의 조절기 내로 입력들을 개발하기 위해 사용된다. 적용될 수 있는 다른 대표적인 알고리즘은 텍스처-기재, 히스토그램-기재, 유도체-기재 및 모션-추정 알고리즘들을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다. 사용된 알고리즘들은 이미지화된 해부학의 영역에 좌우될 수 있고, 또한 심장 및/또는 호흡 주기들에 걸쳐 이미지 프레임들 사이의 영역의 모션의 임의의 효과들을 고려하는 알고리즘에 조력하는 입력들로서 EKG 및/또는 호흡 신호들을 사용할 수도 있다. 그러한 알고리즘들은 실시간으로 전개될 수 있거나, 또는 주입된 물질의 제거의 후속 반복을 위해 호흡 파라미터들을 최적화시키는데 조력하기 위해 이미지 콘트라스트를 생성하는 물질의 최초 주입들 등의 하나에 대한 후-프로세싱을 사용하여 수행될 수 있다. 후자의 시스템의 장점은 그것이 실시간 시스템보다 더 적은 하드웨어 요건들을 갖지만, 최적화된 호흡 파라미터들이 생산되는 동안 반복에 필요한 호흡 조절기에 대한 정보를 생산하지 않을 수 있다는 것이다. 연산 가능 출력 및 호흡 파라미터들의 고속 최적화에 필요한 인터페이스 회로는 반드시 호흡 조절기 자체 내로 직접적으로 혼입될 수 없지만, 이미지 획득 디바이스에 포함되거나 또는 직접적으로 그에 접속된 소프트웨어 및/또는 하드웨어 시스템에 포함될 수 있다. 이러한 경우에, 주입 시간 및/또는 주입된 물질의 확산 속도를 검출하는 시스템은 주입 시작 시간, 주입

종료 시간, 주입된 양, 주입이 발생하는 데 경과된 시간, 물질의 분산 속도, 물질이 흐르는 영역, 물질의 리딩 에지의 속도 및 기타 파라미터들 중의 적어도 하나의 그의 추정치들 또는 연산들을 기재하는 호흡 조절기에 입력 신호를 전송하도록 구성될 수 있다. 대안으로, 입력 신호들은 호흡을 시작하고, 호흡을 종료하는 시간 및/또는 그 기간 동안 호흡이 균일하거나 또는 가변적인 속도로 발생해야 하는 정도를 호흡 조절기에 직접 말할 수 있다. 이러한 경우에, 호흡 조절기의 실질적인 부분은 이미지 프로세싱하는 시스템에 내장될 수 있고, 일회용 부품일 수 있는 호흡 조절기의 단가가 최소화될 수 있다. 형광 투사-기재 이미지 시퀀스들은 별도로, 유사한 알고리즘들이 초음파 이미지들, 컴퓨터 단층 촬영법, 자기 공명 이미지들 및 시간이 경과함에 따른 고속 순차 이미지들의 가능한 다른 양상들 (주입된 물질의 이동을 관찰하기에 충분히 고속인 이미지 획득 속도)을 사용하여 적용될 뿐만 아니라, 주입된 물질은 사용된 이미징의 특정 양상에서 이미지 콘트라스트를 생성하는 성분을 포함한다.

광섬유 기재 입력단들

시스템의 특정 실시예들은 도입된 물질의 존재를 검출하기 위해 1개 이상의 광섬유 기재 센서들을 사용한다. 광섬유들은 극히 저렴하고, 휘발성이고, 일회용이고, 생체 적합성이고, 비전도성이어서, 이들이 신체 내 센서용으로 사용하기에 이상적인 물질이 되게 한다. 1개 이상의 광섬유들은 물질이 1개 이상의 호흡 루멘들을 통해 또는 그들을 따라 호흡되어야 하는 영역 근처에 개별적으로 전달된다. 대안으로, 광섬유들은 1개 이상의 호흡 루멘들 내로 포함되거나 또는 호흡 루멘(들)을 전달하는 카테테르(들)에 포함된 루멘(들)을 통해 전달된다. 광섬유 스트랜드(들)의 특정 구축 및 전달 모드와 무관하게, 물질이 호흡되어야 하는 영역 근처에 혈액 또는 다른 유체를 광학적으로 분석하는 각종 모드들이 사용될 수 있다. 가시 광선 또는 적외선 파장들은 광섬유 스트랜드로 하향 전송될 수 있고, 섬유의 말단 단부 근처의 영역을 조명하기 위해 사용될 수 있다. 이어서, 그 영역 내의 유체와 빛의 상호 작용은 유체의 조성을 지시하는 정보를 제공하는 여러 가지 방식으로 측정될 수 있다. 산란된 또는 반사된 광선은 동일한 섬유나 또는 다른 섬유를 통해 하향 수집될 수 있다. 산란되거나 또는 반사된 광선은 전자기 스펙트럼에 스캐닝되거나 또는 그의 조성을 변화시킬 수 있고, 그러한 변화들은 섬유의 근접 단부에서 검출기들에 의해 검출될 수 있다. 대안의 실시예는 다른 섬유로부터 방출된 빛을 수집하기 위해 하나의 섬유를 사용하고, 유체 조성을 평가하기 위해 개입되는 유체를 통해 전송 중에 광선의 특성들에서 변화를 사용하기 위한 것일 수 있다.

따라서, 각종 상이한 광학 기재 검출 시스템들 또는 소자들은 본 발명의 방법들의 프로토콜들 및 디바이스들에 사용될 수 있고, 여기서 광학 기재 검출 시스템들은 유체 내의 타겟 시약의 특성, 예를 들면 그의 존재를 측정하고 평가하기 위해 전송되고(되거나) 흡수된 광선을 평가할 수 있다. 그로서, 특정 실시예들에서, 누구나 유체를 통해 전송되고(되거나) 그에 의해 흡수된 광선의 스펙트럼 분석을 수행할 수 있다. 대안으로, 누구나 반사된/산란된 광선의 스펙트럼 분석을 수행할 수 있다. 특정 실시예들에서, 스펙트럼 분석은 1개 이상의 제한된 수의 파장 범위들, 예를 들면 300 마이크로 내지 약 5000 마이크로, 약 700 마이크로 내지 약 2000 마이크로, 약 900 마이크로 내지 약 1900 마이크로 등으로 이루어질 수 있다. 검출 시스템은 단일 광섬유 실시예 또는 다중-섬유 실시예를 포함할 수 있고, 여기서 이 시스템은 관련 성분을 포함할 수 있다.

정상적인 혈액 또는 기타 생리학적 유체는 디바이스의 사용 전에 공지될 수 있거나, 또는 호흡되어야 할 물질의 도입 전에 일단 광섬유들이 제 자리에 놓이면 검증될 수 있는 방출된 광선과의 측정 가능한 상호 작용을 가질 것이므로, 그 유체의 기저 광학 특성들의 보다 많은 해부학적으로 특이적인 및/또는 환자 특징적 평가는 도입되고 호흡되어야 할 물질의 영향 없이 수행된다. 그러나, 일단 도입될 물질이 광섬유 시스템에 의해 평가되는 영역에 들어가면, 이 시스템은 수집된 광선의 특성들의 농도-의존 변화를 인식할 것이다. 그 정보는 호흡이 활성화되는지 여부를 트리거하기 위해 제어기에 대한 입력으로서 사용될 수 있고, 아마도 호흡 정도가 발생되어야 한다. 시간-기재 시스템에 비해 이러한 시스템의 주요 장점은 호흡을 트리거하기 위해 호흡되어야 하는 물질의 농도의 상승을 검출하고 사용하는 능력이 제거되어야 할 물질(들)의 최고 농도를 함유하는 생리학적 유체, 예를 들면 혈액만을 제거하는 고도로 최적화된 시스템을 제공한다는 것이다.

일부 경우들에서, 도입되어야 할 물질은 그와 같이 낮은 농도일 수 있거나, 또는 충분한 민감성 및/또는 특성으로 검출되기 곤란한 광학적 특성들을 가질 수 있다. 따라서, 제1 물질과 동일한 시간에 도입될 수 있는 1개 이상의 제2 성분들을 치료 또는 진단 목적으로 도입되어야 하는 물질(제1 성분)과 함께 포함하는 것이 바람직하다. 그러한 제2 성분들의 예는 가시적인 파장에서 분명한 염색, 또는 보다 짧은 파장의 광자들이 그들에 제공되어야 할 때 특수 파장들을 생성하는 형광 화합물들 (또는 기타 라벨된 화합물들, 예를 들면 방사선 라벨된 화합물들, 색원체로 라벨된 화합물들 등) 또는 착색된 화합물들을 포함한다. 제2 성분은 제1 성분의 활성 부위들에 영향을 미치지 않는 사이트에 제1 성분의 1개 이상의 분자들의 기능성 성분으로서 혼입될 수 있다. 이들 제2 조성물들의 사용은 도입된 유체의 배치가 검출 공정의 신호 대 잡음 비율을 본질적으로 개선시킴으로써 호흡을 위한 타겟 영역으로 이동되는 것을 식별하는데 조력하기 위한 태그로서 작용해야 한다. 혈관 층들 또는 기타 해부학적 구조물들을 통해 제1 및 제2 성분들의 상이한 이동성이 존재하는 것이 공지된 경우들에서, 제2 성분이 검출되는 시간과 제1 성분이 타겟 영역에 도달할 것으로 가정되는 시간 사이의 지연을 가정하는 것이 필요하고, 그 지연은 호흡의 시작과 종료에 적절한 시간을 결정하는 데 있어서 호흡 조절기에 의해 포함될 수 있다. 또 다른 대안의 실시

예들에서, 태그 성분 및 시약 성분은 격실 또는 봉쇄 소자 내에 존재할 수 있고, 그의 격실 또는 봉쇄 소자는 서로 정의된 배향 또는 공간 관계로 태그 및 시약 성분들을 유지하도록 작용한다. 태그 및 시약 성분들이 놓일 수 있거나 또는 포장될 수 있는 대표적인 격실 또는 봉쇄 소자들은 마이크로버블들, 리포좀들, 셀들 등을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다.

여러 광섬유 기재 검출기들은 1개 이상의 센서들이 해부학적 구조를 병치할 수 있고 따라서 구조물의 루멘 또는 공동 내에서 유체 쪽으로 지향되지 않는 것이 가능한 타겟 영역의 조성을 적절히 평가하는데 필요할 수 있다. 센서들은 호흡되어야 하는 물질이 호흡 포트들 근처에 도달할 것이라는 초기 지시를 제공하기 위해 호흡 포트들의 말단 단부로부터 상류의 오프셋에 놓일 수 있으므로, 시스템은 호흡 조절기를 통해 그의 활성들을 보다 최적화시킬 수 있다. 유사한 센서들이 시스템에 의해 성공적으로 검색된 유체의 양을 정량 분석하는데 보조하기 위해 호흡 루멘(들) 내에 놓일 수 있다.

또 다른 대표적인 실시예들에서, 온도 센서들, 예를 들면 써모커플들 및 써모레지스터들은 유체 수집 사이트 내로 약간 상이한 온도를 갖는 유체의 도입을 검출하기 위해 사용된다. 이들 실시예들에서, 1개 이상의 온도 센서들이 이전에 언급된 광섬유들과 동일한 방법들로 호흡의 타겟 영역에 전달된다. 도입된 유체 또는 그의 실질적인 부분은 그것이 신체 내로 도입됨에 따라 체온과 상이한 온도를 갖는다. 온도차는 도입되기 전 체온보다 적은 유체 또는 주입 카테테르를 도입시키기 직전에 또는 약간 가열될 수 있는(예, < 50°C까지) 유체에 의해 확립될 수 있다. 도입된 유체가 도입 사이트와 호흡 사이트 사이의 모세관들 또는 기타 작은 도관들을 통해 운행함에 따라, 그것이 운행되는 조직에 의해 유체의 온도의 실질적인 평형에 이를 수 있다. 그러나, 유효 온도 센서들의 높은 정확도는 도입된 유체가 관류된 장기를 통한 그의 최초의 통행 후 타겟 호흡 영역으로 들어감에 따라 예상되는 온도의 잔류 차이를 검출하기에 충분하다.

이러한 시도의 단점은 신체 내에서 주입 카테테르의 루멘에서 수초 이상 동안 휴식이 허용되는 대조 시약 등의 유체가 체온과 열적으로 평형을 이루기에 충분한 시간을 가질 수 있다는 것이다. 이러한 평형은 도입되어야 하는 유체의 초기 체적이 카테테르의 루멘의 체적과 대략 동일하고, 그것이 열적 수단에 의해 타겟 호흡 영역에 들어감에 따라 검출될 수 없다는 것을 의미한다. 이러한 제한을 극복하는 하나의 방법은 주입 루멘(들) 내에서 제거되어야 할 유체의 컬럼을 염수 또는 혈액 등의 해가 적은 유체의 컬럼으로 대체함으로써, 도입되어야 하는 모든 유체 가능한 유체, 예를 들면 대조 시약이 주입 개시 전에 신체 내에 있는 주입 루멘(들)의 부분 내에 존재하지 않는 것이다. 대안의 방법은 그것이 반대 극성을 갖는 온도 구배를 확립하기 위해 신체에 들어감에 따라 주입 루멘의 말단부 근처의 루멘 내의 유체를 가열하는 것이다. 이러한 시도는 주입 카테테르의 말단부에 전기 가열 소자를 포함시킴으로써 수행될 수 있다.

음향 센서들

또 다른 대표적인 실시예들에서, 1개 이상의 초음파 변환기가 온도 기재 센서나 광섬유 기재 센서 대신에 또는 그에 덧붙여 사용된다. 그러한 변환기들은 기계적으로 회전하거나 또는 병진하는 모션 가능 출력을 갖거나 또는 갖지 않을 수 있거나 또는 방출된 음향 펄스의 방향을 조절하는 가능성을 갖거나 또는 갖지 않을 수 있다. 이 변환기들은 호흡 루멘들의 말단 영역 근처의 영역 내로 일련의 음향 펄스들을 방출하기 위해 사용된다. 1개 이상의 변환기들은 역산란되거나 또는 전파된 음향 에너지를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 순수한 형태의 혈액 또는 기타 생리적 유체들이 상류에 도입된 물질의 일부를 함유하는 유체들로 대체됨에 따라, 그 영역으로부터 역산란되고(되거나) 전파되는 음향 신호들의 세기의 변화가 존재한다. 관심있는 다른 변화들은 신호의 주파수 스펙트럼의 기울기의 변화들 또는 신호 엔벨로프의 통계학적 특성들의 변화들을 포함한다. 이들 변화들은 조절기를 통해 호흡 메카니즘을 트리거하기 위해 상류에 도입된 물질에 의해 부과된 유체의 존재의 지시를 제공하기 위해 사용된다.

기타 센서들

관심있는 다른 센서들은 유체의 pH의 변화; 유체가 2개의 전기적 리드들 사이에서 발견되는 경우의 2개의 전기적으로 절연된 리드들 사이의 유전체 상수의 변화; 매우 낮은 전류가 그의 경로 내의 유체를 포함하는 이들의 회로를 통해 구동되는 것을 통해 2개의 미절연 리드들 사이의 유체의 도전성의 변화; 및 2개의 코일들 또는 자기 공명 이미징 시스템 사이에 발견된 유체의 자기 특성들의 변화들 등을 검출하는 것들을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다.

포지셔닝 및/또는 보유 메카니즘들

일부 실시예들에서, 비-폐색성 포지셔닝 및/또는 보유 메카니즘은 타겟 영역에서 호흡 루멘 및 검출기 중의 하나 또는 모두와 함께 포함된다. 본 발명의 목적들을 위해, 포지셔닝 메카니즘은 일반적으로 달리 발생할지도 모르는 보다 바람직한 일반적인 위치에서 호흡 루멘 또는 검출기의 소자들을 배치하는 경향이 있는 메카니즘으로서 일반적으로 정의된다. 예를 들면, 타겟 영역 내에서 호흡 루멘 또는 검출기를 중심에 위치시킬 수 있다. 그러한 메카니즘은 타겟 영역의 벽으로부터 1개 이상의 호흡 구멍들을 일정 거리로 배치함으로써 호흡에 대한 저항을 줄일지도 모른다. 검출되어야 하는 시약이 발견되

기 쉬운 유체에 의해 보다 완전히 둘러싸인 위치에 검출기를 배치함으로써 검출의 정확도를 개선시킬 수 있다. 그렇지 않으면, 검출기는 그 검출기가 타겟 영역의 벽 또는 다른 구조물들에 가장 근접하게 위치한 경우 제거되어야 할 시약을 검출하는 데 곤란하다. 더욱이, 확장성, 비-폐색성 메카니즘은 타겟된 호흡 영역 내에서 호흡 루멘 및/또는 검출기의 말단 단부를 유지하는데 도울 목적으로 작용할 수 있다. 그러한 메카니즘은 호흡 루멘이 목적하는 성능을 달성하기에 충분히 긴 타겟 영역 내에 남겨 질 것을 오퍼레이터에게 보장하는 데 조력할 수 있다.

포지셔닝 및/또는 보유 메카니즘들의 여러 실시예들은 상기 이전에 검토된 비-폐색성 깔대기-형상의 팽창성 부재들에 덧붙여 기재된다. 예를 들면 도 11 내지 13 참조. 하나의 그러한 메카니즘은 니틴올, 스테인레스강, 플라스틱 또는 기타 유사한 물질로 제조된 1개 이상의 메모리-형상 소자들의 세트를 포함한다. 메모리-형상의 소자들은 적어도 2개의 상태들 중의 하나일 수 있다. 제1 상태는 붕괴된 형태이고, 이는 타겟 영역으로의 전달을 인에이블시킨다. 메모리-형상 소자들은 그들을 포위하고, 붕괴된 구조를 유지하는 덮개에 의해 이러한 구조 내에 유지될 수 있다. 이러한 덮개는 별개의 덮개일 수 있거나, 또는 호흡 루멘을 포함하는 카테테르일 수 있으므로, 이 소자들은 실질적으로 붕괴된 형태로 호흡 루멘 내에 놓인다. 대안으로, 이 소자들은 이들이 혼입되는 카테테르의 길이를 따라 운행하는 부재를 따라 인가된 긴장을 통해 붕괴된 형태로 유지될 수 있고, 단, 그 부재는 그 카테테르 내의 별개의 루멘 내에 실질적으로 체류할 가능성이 있다. 검출기 및/또는 호흡 루멘이 타겟 영역에 전달될 때, 그 소자들은 팽창된 형태를 도입하도록 허용될 수 있다. 그와 같이 팽창된 형태는 거품 기구 형상(도 11에 나타냄), 또는 나선형 형상(예, 도 12 참조) 또는 1개 이상의 루프들 또는 케이지 등의 포위 구조물들로부터 일정 거리로 배치된 비-폐색성 수단을 생성하는 여러 가지 다른 형태들과 유사할 수 있다. 팽창은 카테테르의 근접 단부에서 소자들을 이동시키는 오퍼레이터에 의해서 또는 덮개 또는 일부 기타 유사한 메카니즘을 수축시킴으로써 발생하도록 허용될 수 있다. 대안의 실시예는 일반적으로 "폐지-꼬리" 형상(예, 도 13 참조)을 추정하는 호흡 카테테르 및/또는 검출기의 구조를 갖는 것이다.

유량 조절기 소자

특정 실시예들에서, 디바이스들은 적어도 그로부터 유체를 제거하는 동안 도출액 수집 사이트를 통해 유체 유량을 조절하기 위한 유량 조절기 소자를 포함한다. 따라서, 이 디바이스는 예를 들면 유체 흐름 경로를 연장시킴으로써, 유체 흐름 경로를 축소시킴으로써, 수집 사이트를 통해 유체 흐름 속도를 변화시킴으로써 수집 사이트를 통해 유체 흐름의 특성을 변화 또는 변경시키는 소자를 포함할 수 있다. 예를 들면, 이 디바이스는 유체 수집 사이트를 통해 유체 흐름 파라미터를 변경시키도록 유체 수집 사이트에 배치될 때 전개될 수 있는 팽창 가능하거나 또는 전개 가능한 소자, 예를 들면 풍선을 포함할 수 있다. 수행 중인 특정 프로토콜 및 디바이스의 특성에 따라, 유체 흐름 조절 소자는 호흡 소자 전에, 또는 실질적으로 동일한 위치에 또는 그 후에 배치될 수 있다.

유체 방출 소자

특정 실시예들에서, 본 발명의 디바이스들은 호흡 루멘에 들어가는 호흡 소자의 말단 단부로부터 하류에 배치되는, 그러나 여전히 디바이스의 말단 단부에 배치되는 1개 이상의 유체 방출 소자를 포함한다. 많은 실시예들에서, 유체 방출 포트 또는 포트들을 통한 유체 유량은 "개방" 위치와 "폐쇄" 위치 사이에서 적어도 이동될 수 있는 유량 조절기 소자에 의해 조절될 수 있으므로, 1개 이상의 방출 포트들을 통한 호흡 소자의 유체의 흐름이 조절될 수 있다. 다양한 상이한 방출 부분 구성들은 밸브들, 잠길 수 있는 창들 등을 포함하여, 이들 실시예들에 존재할 수 있다. 대표적인 실시예들은 아래 추가로 기재된다.

특이적 대표 디바이스들

본 발명의 디바이스들은 상기 특징들 중의 1개 이상을 포함할 수 있다. 다음 섹션은 본 발명의 방법들을 실시하는데 사용될 수 있는 디바이스의 여러 가지 대표적인 실시예들을 더욱 상세히 기재한다.

도 2에 나타낸 하나의 실시예에서, 관상 정맥동으로부터 시약을 이동시키는 방법들에 사용하도록 고안된 대표적인 카테테르가 묘사된다. 이러한 대표적인 카테테르에서 디바이스(20)은 말단 단부(24)의 팁 만곡부 형태를 갖는 압출된 카테테르(22)로 그것은 관상 정맥동(28)에 용이하게 전달될 수 있다. 이 실시예에서 카테테르의 지경은 우심방(21)으로부터 관상 정맥동(28)까지 입구(26)의 직경보다 적고, 이는 호흡 메카니즘이 활성화되지 않을 때 관상 정맥동으로부터 혈액을 방출시킨다. 전형적으로, 이러한 카테테르 구조의 말단 단부(24)의 외부 직경은 약 1.0mm 내지 약 30mm, 예를 들면 약 2mm 내지 약 7mm 범위이다.

특정 실시예들에서, 본 발명의 카테테르의 말단 단부는 예를 들면 도 3에 나타난 바의 단순한 개구이다. 도 3에 나타난 디바이스의 말단 단부에서, 호흡 루멘(30)은 개구(31)를 갖는 그의 말단 단부에서 종료한다. 개구의 내부 직경(32)은 약 1.0mm 내지 약 30mm, 예를 들면 약 2mm 내지 약 7mm 범위이다. 말단 단부의 외부 직경(33)은 약 1.1mm 내지 약 35mm, 예를 들면 약 2.1mm 내지 약 7.3mm 범위일 수 있다.

상기 실시예들의 변형에서, 1개 이상의 라운드된 팁을 갖는 카테테르 디바이스가 도 4A에 나타난 바와 같이 제공된다. 도 4A에 나타난 대표적인 디바이스에서, 디바이스(40)의 말단 단부(41)는 예를 들면 그를 통해 통과하는 도파관에 대해 말단 팁 내에 호울(42)을 가질 수 있다. 또한, 전형적으로 1개 이상의 호울들(43), 예를 들면 호흡을 위해 유체가 호흡 소자(40)를 도입시키는 천공이 존재한다. 도 4B는 도 4A에 나타난 디바이스의 변형의 묘사를 제공하고, 여기서, 카테테르의 벽의 말단 세그먼트는 도 4B에 나타난 바와 같이 그 내부에 1개 이상의 호울들(즉, 천공)을 가질 수도 있다. 복수개의 호울들은 호흡하는 동안 보다 적은 외상이 발생되게 한다. 호흡 카테테르의 말단 부분의 팁 또는 한쪽 측면이 호흡되어야 하는 구조물(예, 관상 정맥동)의 벽과 접촉해야 하는 경우, 벽과 접촉하지 않는 호울들은 여전히 정맥동으로부터 흐름을 허용할 수 있다. 이러한 구조는 호흡으로부터 벽 손상을 최소화시킬 뿐만 아니라 유체의 보다 신뢰할 수 있는 호흡을 허용한다. 호울들 또는 천공들(43)의 직경은 광범위하게 변화할 수 있지만, 특정 실시예들에서 약 100 마이크로 내지 약 7mm, 예를 들면 약 300마이크론 내지 약 3 mm 범위이다. 이들 실시예들에서, 카테테르 디바이스/호흡 소자의 말단 단부는 전형적으로 팽창될 수 없다.

도 5에 나타난 바의 또 다른 대안의 실시예에서, 디바이스(50)의 호흡 카테테르 팁(51)은 이전 등급 방향으로 흐름을 폐쇄함이 없이 흐름 패턴들을 변화시키는 형상으로 팽창될 수 있다. 그러한 실시예의 예는 전달 덮개(도시되지 않음) 내에서 전달되는 호흡 카테테르이다. 그러한 실시예들을 사용하는데 있어서, 일단 호흡 카테테르의 말단 팁이 배출되어야 할 영역 내에서 전달되면, 덮개는 수축한다. 이들 실시예들의 호흡 카테테르는 덮개가 수축함에 따라, 말단 단부(51)가 깔대기 또는 유사한 기하학적 형상으로 형성하도록 팽창하고, 여기서 깔대기의 말단 단부의 직경(52)은 변화할 수 있고, 대표적인 실시예들에서 약 2.1mm 내지 약 50mm, 예를 들면 약 3.0mm 내지 약 10mm 범위일 수 있도록 구축된다. 이러한 깔대기는 그것이 타겟 영역의 벽들(53)과 원주 접촉하도록 의도되지 않게 하는 최대 직경을 갖는 크기이다. 오히려, 깔대기는 호흡 메카니즘의 활성화에 의거 타겟 영역에서 혈액의 역류를 최소화시키도록 호흡하는 동안 유체가 수축되는 일반적인 방향을 구속하는 비-폐색성 방식으로 유동학적 장점을 제공하도록 의도된다. 예로써, 관상 정맥동에 있어서, 본 발명의 의도는 심장 정맥들로부터 관상 정맥동을 도입하는 이전 등급 방향으로 흐르는 유체를 포착하지만, 우심방으로부터 관상 정맥동으로 혈액의 역류 도입을 유도하지 않는 것이다. 주의할 것으로, 그러한 디자인의 비-폐색성 특성 때문에, 혈액은 호흡 루멘의 말단 팁 둘레를 흐를 수 있고, 호흡 메카니즘이 활성화되지 않을 때 그의 정상적인 경로를 따라 처리될 수 있다.

또 다른 실시예는 호흡을 위해 타겟 영역의 벽들과 접촉하도록 팽창될 수 있지만, 말단 세그먼트 또는 카테테르의 팁 내 또는 그 근처에서 호울들 또는 작은 구멍들, 예를 들면 천공으로 인해 흐름의 폐색을 초래하지 않는 팁을 갖는 디바이스이다. 예를 들면 도 6A 및 6B 참조. 도 6A 및 6B에 나타난 디바이스에서, 디바이스(60)은 배치할 수 있는 깔대기 구조를 가질 수 있는 말단 단부(62)를 포함한다. 호흡이 발생하지 않을 때 디바이스로부터 유체의 배출을 제공하기 위해 복수개의 유체 배출 포트들(63) 또는 천공이 제공된다. 그로써, 이 실시예는 호흡 메카니즘이 불활성화될 때 흐름을 폐색하지 않고, 호흡하는 동안 목적하는 흐름 패턴들을 생성하는데 조력한다. 이러한 실시예는 깔대기형 팁의 일부를 위해 메시형 물질을 사용함으로써, 또는 보다 불투과성인 물질 중에 호울들을 생성함으로써 구축될 수 있다. 임의로, 천공이 밀봉될 수 있도록 호울들 또는 메쉬워크를 커버하는 1개 이상의 플랩들(64)이 존재할 수 있다. 이러한 실시예의 이들 플랩들은 1방향 밸브들로서 작용하고, 여기서 이들은 호흡 메카니즘이 불활성화될 때 흐름을 지향시키는 것에 대한 최소 저항을 생성하지만, 이들이 호흡하는 동안 호울들 또는 공극들을 실질적으로 폐쇄시킴에 따라 호흡 메카니즘이 활성화될 때 흐름을 역류시키는 데 상당한 저항을 제공한다. 이러한 폐쇄 작용은 팁에 근접한 호흡 루멘 밖의 영역에 상대적인 팁에 말단 영역 내에서 부압의 생성의 결과로서 주로 발생한다. 도 6A는 호흡이 부재인 디바이스를 보여주고, 여기서 혈액은 화살표로 나타난 바와 같이 디바이스의 말단 단부 내로 및 천공 또는 창들 밖으로 흐른다. 도 6B는 호흡하는 동안 디바이스를 보여주고, 여기서 플랩(64)은 창들(63)을 밀폐하고, 디바이스 내에 남겨지고, 디바이스의 말단 단부에 흐르는 혈액이 디바이스의 근접 단부로 화살표 방향으로 흐르고 결과적으로 신체 밖으로 흐르게 한다.

도 7A 및 7B는 관상 정맥동으로부터 타겟 시약을 선택적으로 제거하기 위해 사용될 수 있는 본 발명에 따른 디바이스의 또 다른 실시예를 제공한다. 도 7A 및 7B에 나타난 디바이스에서, 디바이스(70)는 근접 단부(71) 및 말단 단부(72)를 포함한다. 말단 단부(72)는 관상 정맥동(73)에 배치되는 것으로 보이고, 디바이스(70)의 말단 단부(72)에는 복수개의 유체 입구 포트들(74)이 배치되고, 이는 관상 정맥동의 심문(75)의 상류의 디바이스로 혈액이 유입되게 한다. 우심방(78) 내의 심문(75)의 심방측 상의 디바이스 위에는 검출기(76)가 배치되고, 이는 검출기에 의해 통과되는 유체 내의 시약의 존재를 검

출할 수 있다. 또한 심문(75)의 심방측 상에는 유체 출구 포트 또는 창(77)이 존재하고, 그를 통해 디바이스가 도 7A에 나타난 바와 같이 비-호흡 상태인지 또는 도 7B에 나타난 바와 같이 호흡 상태인지 여부에 따라 유체가 흐를 수 있도록 조절될 수 있다.

도 8A 내지 8C는 디바이스(70)의 잠길 수 있는 방출 포트 또는 창(77)의 여러 실시예들의 묘사를 제공한다. 도 8A에서, 창(80)은 이 창이 개방 또는 폐쇄되는 것이 바람직한지 여부에 따라 덮개 소자(84) 내로 및 그 밖으로 이동할 수 있는 활주 가능한 부분(82) 상에 제공된다. 화살표(88)는 창이 개방된 위치에 있을 때 창(80)을 통해 디바이스 밖으로 흐르는 유체의 방향을 보여준다. 화살표(88)는 창이 폐쇄된 위치에 있을 때 디바이스를 통해 흐르는 유체의 방향을 보여준다.

도 8B에서, 창(80)은 내측 부분(81) 상에 제공되고, 덮개 소자(84)에 상대적인 위치는 예를 들면 내측 부분(81) 및/또는 덮개 소자(84)를 회전시킴으로써 창이 개방되거나 또는 폐쇄되는 것이 바람직한지 여부에 따라 회전될 수 있다. 화살표(88)는 창이 개방된 위치에 있을 때 창(80)을 통해 디바이스 밖으로 흐르는 유체의 방향을 보여준다. 화살표(88)는 창이 폐쇄된 위치에 있을 때 디바이스를 통해 흐르는 유체의 방향을 보여준다.

도 8C에서, 창(80)은 이동 가능한 플랩(85) 아래 내측 부분(81) 상에 제공되고, 그 플랩은 내측 부분(81) 내부에 부정압을 제공함으로써 개방 또는 폐쇄될 수 있다. 화살표(86)는 창이 개방된 위치에 있을 때 창(80)을 통해 디바이스 밖으로 흐르는 유체의 방향을 보여준다. 화살표(88)는 창이 폐쇄된 위치에 있을 때 디바이스를 통해 흐르는 유체의 방향을 보여준다.

도 9는 본 발명의 방법들을 사용하여 관상 정맥동으로부터 시약의 수집을 위한 대체 디바이스의 묘사를 제공한다. 도 9에 나타난 디바이스에서, 디바이스(90)는 감지 소자(94)를 갖는 말단 단부(92)를 포함한다. 말단 단부에 근접하게 우심방 내부에 수집 소자 또는 깔대기(96)가 배치된다. 호흡하는 동안, 수집 소자 또는 깔대기(96)는 도 9에 나타난 바와 같이 배치되고, 심문을 통해 관상 정맥동 밖으로 흐르는 모든 유체를 실질적으로 수집한다.

도 14A 내지 14C는 도출액 수집 사이트(즉, 관상 정맥동)에 근접한 타겟 사이트(즉, 우심방)에서 유체 수집이 발생하는 도 9에 나타난 디바이스의 대안의 실시예들의 묘사를 제공하고, 호흡 루멘(141)의 말단 부분이 관상 정맥동 등의 수렴 사이트 내에서 반드시 체류할 필요는 없고, 오히려 우심방(142) 등의 수렴 사이트에 근사하는 영역 내에서 주로 체류할 수 있음을 추가로 예시한다. 도 14A 내지 14C에 나타난 디바이스들을 사용하는데 있어서, 제거되어야 할 시약이 수렴 사이트 내에서 감지됨에 따라, 호흡 메카니즘이 활성화되고, 제거되어야 할 시약은 그것이 수렴 사이트에서 배출됨에 따라 호흡된다. 특정 실시예들에서, 호흡 루멘은 이 호흡 루멘의 말단 팁이 수렴 사이트에 근접하게 도입되도록 진행될 수 있는 것이다. 이러한 모션은 호흡 루멘의 강제된 병진의 결과로서 또는 카테테르 팁을 상향 인장시키는 경향이 있는 호흡 메카니즘을 개시하는 작용에 부수적으로 발생할 수 있다. 임의로, 도파관 또는 기타 축(144)은 수렴 사이트 내에 체류할 수 있고, 감지 소자(145)를 함유할 수 있다. 이러한 축은 그것이 수렴 사이트 내에서 일시적으로 정박할 수 있도록 그의 말단에 앵커링 소자(144)를 가질 수 있다. 그러한 수단의 예는 거품기-형상의 니티놀 소자(144) 등의 흐름을 폐쇄하지 않는 팽창성 부재일 것이다. 이러한 축은 호흡 루멘의 진보가 수렴 사이트 쪽으로 보다 효과적으로 지향되는 방식으로 호흡 루멘에 의해 배열될 수 있다. 예를 들면, 그 축은 호흡 루멘 내에 또는 호흡 카테테르의 일부로서 호흡 루멘 내에서 동축으로 진행되는 별개의 루멘 내에 동축으로 놓일 수 있다. 호흡 루멘의 말단 단부가 어떤 소자, 예를 들면 수렴 사이트 쪽으로 대향하는 깔대기 또는 유사한 형상의 팁을 갖는 경우, 그의 치수들은 수렴 사이트에 완전히 엔터링되는 것을 방지하기에 충분히 크고, 호흡 카테테르는 그 팁이 관상 정맥동의 os 등의 수렴 사이트 내의 개구 둘레에 일시적 밀봉부를 형성하도록 수렴 사이트 쪽으로 병진될 수 있다. 특히 도 14A 및 14B 참조. 도 14A 내지 14C에 나타내고, 호흡 카테테르의 말단 팁이 주요 수렴 사이트보다 더 큰 영역을 커버하도록 팽창 가능한 것인 시스템의 장점은 특정 환자 또는 피검자에 추가의 도관(146)이 존재하고, 그를 통해 검색되어야 하는 시약이 일반 순환, 예를 들면 관상 정맥동보다 오히려 우심방 내로 비워진 변칙적인 중간 심장 정맥으로 탈출될 수 있고, 관상 정맥동 및 중간 심장 정맥 모두의 os는 일반적으로 호흡 루멘의 말단 팁에 의해 폐쇄될 수 있고, 따라서 시약의 수집 효율을 개선시킨다는 것이다. 그러한 실시예의 추가의 장점은 유체 수집 사이트 내로 수렴하는 도관들의 일부가 유체 수집 사이트 바로 밖에 호흡 루멘의 말단 팁을 배치함으로써 (도 14C에 예시된 바와 같이) 그 사이트의 os 또는 배출 지점에 매우 근접한 위치에서 이루어지고, 그 사이트의 os 또는 배출 지점에 가장 근접한 도관들로부터 누출되는 시약의 양이 최소화된다는 것이다. 예를 들면, 중심 심장 정맥의 보다 많은 종래의 해부학은 그것이 관상 os에 매우 근접한 지점에서 관상 정맥동 내로 배수될 수 있게 한다는 것이다. 관상 정맥동 내의 호흡 루멘의 말단 부분을 갖기보다는 오히려, 특정 실시예들에서 관상 os 근처의 우심방에 호흡 루멘의 말단 팁을 갖도록 상기 실시예들을 사용하는 것이 보다 유리할 수 있다. 일단 호흡 메카니즘이 활성화되면, 호흡 루멘의 말단 팁은 우심방의 벽에 반하여 접경하는 경향이 있도록 이루어질 수 있고, 관상 os 및 심장 정맥의 임의의 인접한 변칙적인 복귀 지점들을 내포한다 (예, 도 14 참조).

도 14A 내지 14C에 나타난 바의 대표적인 장치 및 그의 용도의 변화에 있어서, 도 15A 및 15B는 디바이스가 분로 소자를 추가로 포함하는 경우의 도 14A 내지 14C에 나타난 바의 디바이스의 묘사를 제공한다. 도 15A 및 15B에 나타난 디바이스의 실시예에서, 호흡 루멘은 수집 사이트 내의 유체가 일반적으로 호흡 루멘 내로 도입되고, 호흡 루멘의 말단 부분 내로

운행하도록 지향되는 수집 사이트를 한정하는 구조물들에 의한 밀봉부를 생산하는 것이다. 그러한 실시예에서, 호흡 루멘은 순환으로 개방된 1개 이상의 배출 포트(150)를 갖고, 일반적으로 말단 단부에서 호흡 루멘에 도입된 유체가 도 18A 및 18B와 관련하여 상기한 바의 루멘을 따라 보다 근접한 지점에서 순환되게 도입된다. 호흡 메카니즘이 활성화될 때, 1개 이상의 포트들은 실질적으로 완전히 폐쇄되지 않는 경우, 따라서 호흡 루멘으로부터 순환에 직접적으로 재도입되게 하기보다는, 호흡 루멘의 말단 팁을 도입하는 유체를 본 발명의 신체 외 성분들로 지향시키게 된다. 실질적으로 또는 완전히 재-도입 포트를 폐쇄시키는 메카니즘들은 이 호흡 메카니즘이 활성화되지 않을 때 이들 포트들로부터 유체가 루멘을 배출시키게 하고, 호흡 메카니즘이 활성화될 때 이들 포트들로부터 유체가 루멘을 도입하는 것을 방지하는 1방향 밸브들로서 작용하는 루멘의 외부 표면상에 1개 이상의 플랩들을 포함한다. 대안으로, 외부 덮개는 루멘 둘레에 동축으로 배치될 수 있고, 호흡 루멘의 1개 이상의 포트들과 정렬되었을 때 유체가 호흡 루멘을 탈출하게 하는 창을 생성하는 천공들을 갖는다. 관동들이 정렬되지 않도록 외부 천공된 덮개의 병진 및/또는 회전을 조합함으로써, 흐름은 재-도입 포트들을 통해 도입되거나 또는 배출될 수 없다. 도 15A 및 15B 참조. 도 15A 및 15B에 나타난 디바이스들을 사용하는데 있어서, 그러한 시스템의 말단 팁(141)은 수집 사이트(142) 내에 체류할 수 있고, 그 수집 사이트의 내부 표면과 밀봉부를 만드는 팽창성 소자를 갖고, 따라서 호흡 루멘의 말단 부분을 통해 유체를 지향시킨다. 대안으로, 말단 팁은 수집 사이트의 os(148) 또는 배출 지점에, 예를 들면 관상 os에 근접한 중심부의 벽의 부분에 대해 외부 조직에 거슬러 접경되게 이루어질 수 있다. 이러한 분로 구조의 장점은 센서가 해부학적 구조에 놓일 때의 상황과 비교한 바 센서 정확도를 개선시킬 수 있는 매우 신뢰할 수 있는 구성으로 호흡 루멘 내에 센서를 포함시킬 기회를 포함한다. 또 다른 장점은 그를 통해 유체가 시간 지연 회로로서 작용하는 말단 방출 포트들을 통해 방출되기에 앞서 운행되는 호흡 루멘의 일부는 시약의 일부가 시약이 검출되지 않았을 때와 호흡 메카니즘이 활성화되었을 때 사이의 작지만 제한된 시간에 이미 탈출한 것에 상관없이 호흡 메카니즘이 발동되는데 오랜 시간을 취하게 하는 시스템의 성능 요건들을 감소시킨다.

특정 실시예들에서, 예를 들면 타겟/도출액 수집 사이트에서 바람직한 압력 프로필을 달성하기 위해 활성 분로가 사용된다. 활성 분로를 통해 수집 사이트에 감소된 압력을 생성하는 디바이스의 일 실시예는 도 16A 및 16B에 나타내고, 호흡 루멘(160), 그를 통해 수집 사이트(143)로부터 모든 유체가 운행하는 경향이 있는 호흡 루멘의 말단 부분(161), 일반적으로 유일하게 호흡 루멘의 말단-대-근접 방향으로 유체가 운행하게 하는 말단 부분 내의 1방향 밸브 메카니즘(162) 및 일반적으로 유일하게 유체가 호흡 루멘을 탈출하고, 일반적 순환을 재도입하게 하는 1방향 밸브 메카니즘에 의해 말단 부분에 근접한 재도입 포트(164)를 포함한다. 그러한 실시예의 근접 단부가 특정 백분율 주기로 호흡하고, 다른 백분율 주기로 주입되는 주기적 펌프에 접속될 때, 그 순수한 결과는 다음과 같다: 1) 호흡 부분 동안, 유체는 수집 사이트로부터 회수되고, 호흡 루멘의 길이를 따라 근접하게 운행된다 (호흡 루멘 내의 센서는 이 시점에서 호흡 루멘의 말단 부분 내에서 검출되어야 할 시약의 존재를 임의로 검출할 수 있다); 및 2) 주기의 주입 부분 동안, 1방향 밸브에 근접한 유체는 그것이 재도입 포트 밖으로 되돌려 근접에서 말단 방향으로 운행함에 따라 일반적 순환으로 재도입된다. 이들 실시예에서, 시약이 검출될 때, 주기의 주입 부분이 스킵되고, 그 시약을 함유하는 유체의 제거를 허용한다. 특정 실시예들에서, 이들 실시예의 1방향 밸브 또는 선택적으로 제거 가능한 재도입 포트는 수동 분로 실시예의 경우에 대해 상기한 바와 같이 구현된다 (예, 도 15A 및 15B에 나타냄). 특정 실시예들에서, 호흡 루멘의 말단 부분 내의 1방향 밸브는 내부 발광 오리너구리 밸브, 또는 심장 내의 이첨판 또는 삼첨판 밸브와 유사한 방식으로 작동하는 성형된 가요성 플라스틱의 조각을 사용하여 구축된다. 특정 실시예들에서, 단일 돌기 디자인이 사용된다.

도 10은 본 발명의 방법들을 사용하여 관상 정맥동으로부터 시약의 수집을 위한 대안의 디바이스의 묘사를 제공하고, 여기서 이 디바이스는 관상 정맥동을 통해 혈액 흐름을 조정하기 위한 유체-흐름 조정 소자를 포함한다. 도 10에서, 디바이스(100)은 그의 일반적인 말단 단부(102)에 호흡 루멘(104), 도파관/센서 소자(108) 및 나선형 풍선 소자(108)와 같은 3개의 독특한 소자들을 포함한다. 도 10에 나타난 바의 디바이스를 사용하는 동안, 도파관/센서 소자(106)의 말단 단부(107)는 관상 정맥동에 도입되는 시약의 초기 검출을 제공하도록 심장 정맥들의 심문 근처에 배치된다. 중심 도파관/센서 소자(106) 둘레에서 선회하는 나선형 풍선 소자(108)는 관상 정맥동의 길이를 따라 확장한다. 풍선의 치수는 관상 정맥동의 유체 흐름 경로가 변경되게 하는 것으로, 그의 길이는 약 10 내지 약 300mm, 예를 들면 약 15 내지 약 150mm 범위이고, 도파관/센서 소자(106) 둘레의 그의 나선형들로서 유체 경로의 직경은 약 1mm 내지 약 50mm, 예를 들면 약 1.5mm 내지 약 15mm 범위이다. 나선형 풍선 소자(108)는 관상 정맥동을 통해 유체 흐름 속도를 조정하는 능력을 제공하고, 예를 들면 여기서 유체 흐름 속도는 약 10ml/sec 내지 약 500ml/sec, 예를 들면 약 50ml/sec 내지 약 150ml/sec 범위로 조절될 수 있다. 여러 장점들이 도 10에 나타난 디바이스에 의해 제공된다. 예를 들면, 적절한 카테테르 대 혈관 루멘 비율, 예를 들면 약 1% 내지 약 90%, 예를 들면 약 10% 내지 약 70%를 선택함으로써, 관상 정맥동을 통한 유체 흐름이 바람직한 속도로 조절될 수 있다. 더욱이, 호흡 소자(104)에 유체가 도입되도록 보장하기 위해 보다 적은 부정압이 사용될 필요가 있고, 그의 말단 단부(105)는 나선형 풍선 소자(108)의 근접 단부에 배치된다. 단면도(109)는 관상 정맥동 내의 흐름 경로를 묘사하고, 그 디바이스의 배치에 따라 그 치수가 어떻게 변경되는지를 보여준다. 또한, 특정 실시예들에서, 그러한 구성은 카테테르 설치 수술 기간 동안 타겟 혈관 내에 남겨 지는 카테테르 팁에 대한 앵커링 메카니즘으로서 장점들을 제공한다.

대안의 실시예에서, 나선형 풍선은 도 10에 나타난 중심 도파관/센서 루멘 없이 사용될 수 있다. 이들 실시예들에서, 나선형 풍선은 디바이스의 말단 단부를 앵커링하도록 작용할 수 있지만, 곧은 중심 유체 흐름 루멘을 유지할 수 있고, 따라서 유체 흐름을 연장시킬 수 없고, 그러한 특징은 특정 실시예들에서 바람직하다.

지시된 바와 같이, 상기 실시예들 각각에서, 각각의 호흡 루멘은 임의로 검출기를 포함할 수 있고, 예를 들면 이 검출기는 아래 기재된 대표적인 검출기 실시예들 중의 임의의 것과 같이 호흡 소자/루멘에 통합된다.

시스템들

본 발명의 방법들을 실시하는 데 사용하기 위한 시스템들이 제공되고, 여기서 이 시스템은 상기 대표적인 디바이스들과 같이 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 디바이스를 포함하고, 임의로 본 발명의 방법들을 실시하는 데 있어서 그 용도를 갖게 되는 1개 이상의 추가의 성분들, 예를 들면 검출기들, 시약 유도체들, 데이터 기록기들 등을 포함할 수 있다. 대표적인 시스템은 도 1에 나타난다. 도 1에 나타난 시스템에서, 이 시스템은 표준 디바이스 성분들, 즉 호흡 조절기(11) 및 피검자(신체)(13)에 도입되는 호흡 루멘에 작동 가능하게 연결된 호흡 메카니즘(12)을 포함할 뿐만 아니라, 많은 추가의/임의의 부품들, 예를 들면 타겟 도출액 수집 사이트의 상류의 사이트에 신체 내로 시약을 도입하기 위한 주입/전달 시스템(14), 도출액 수집 사이트 내의 시약의 존재를 검출하기 위한 1개 이상의 검출기 소자들(15) 및 데이터(예, 유체 흐름 데이터 등)를 기록하고 그것을 오퍼레이터에게 디스플레이하기 위한 호흡 기록기/디스플레이 소자(16)를 포함한다.

본 발명은 진단 용도 및 치료 용도 모두를 포함하는 광범위한 상이한 적용들에서 그 용도를 찾는다. 특히 관심을 끄는 것은 국소 투여된 진단제 또는 치료제를 피검자로부터 선택적으로 제거하기 위해 본 발명의 방법들 및 디바이스들을 사용하는 것으로, 숙주 또는 피검자는 진단제 또는 치료제에 전신으로 노출되지 않는다.

많은 실시예들에서, 본 발명의 방법들은 국소 투여된 진단제를 선택적으로 제거하기 위해 사용되고, 진단제는 그것이 예를 들면 그의 특정 장기 또는 부분에 투여되는 숙주의 제한된 영역 또는 부분과 유일하게 접촉한다. 그러한 화합물의 통상의 예는 라디오-불투명 염료이다. 그러한 염료의 요오드화된 형태들은 관상의 신장의 신경학적 및 말초 동맥 촬영술 등의 카테테르-기재 개입 수술 중에 루틴하게 사용된다. 요오드 성분은 큰 x-선 흡수율을 갖고, 따라서 상류 동맥 내에 도입될 때 혈관들의 방사선적 식별을 위한 대조 매체를 제공한다. 그러나, 그러한 염료들의 사용은 신장의 세관 세포들에 대한 직접적인 부상, 내피 부상, 기관지 경련, 염증 반응들, 프로-응고, 항-응고, 혈관 확장 및 갑상선 중독을 포함하는 특이적 제형에 좌우되는 잠재적인 독성 효과들을 갖는 것으로 공지되어 있다.

본 발명의 다른 대표적인 용도는 국소로 투여된 치료제를 환자로 부터 선택적으로 제거하는 것으로, 여기서 바람직한 효과들을 위해 국소로 도입될 수 있지만, 그렇지 않으면 그의 직접적이거나 또는 다른 효과들이 바람직하지 않은 대표적인 치료제들 또는 물질들은 혈관 활성화제, 세포 독성제, 유전자 벡터들, 아포톡시 시약들, 무산소제들(식염수 포함), 광역학제들, 색전-촉진 입자들 또는 코일들, 항체들, 사이토킨들, 면역학적으로 타겟화된 시약들 및 호르몬들을 포함한다. 관심을 끄는 추가의 시약들은 셀들, 효소들, 활성화제들, 억제제들 및 이들의 전구체들 뿐만 아니라 경화제들, 항-염증제들, 프로-염증제들, 스테로이드들 및 삼투제들 등을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다. 그로써, 본 발명의 방법들의 다른 대표적인 용도는 피검자에게 시약을 국소 투여함에 따라 피검자의 국소 지역 또는 영역에서 유지되는 시약의 양을 결정하는 것이다. 예를 들면, 치료제가 피검자의 일 영역 또는 위치, 예를 들면 장기에 국소적으로 투여되고, 그 시약을 전달하는 혈액이 본 발명의 방법들에 따라 피검자로부터 선택적으로 제거되는 경우, 수집된 혈액 중의 시약의 양은 피검자의 국소 영역 또는 지역, 예를 들면 장기에 의해 보유된 시약의 양을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 그로써, 시약의 일부가 그것이 전달되는 영역 내에 체류하는 것이 바람직한 진단제 또는 치료제를 검색하기 위해 본 발명이 사용되고, 수집 사이트로부터 수집된 시약의 일부가 그 영역에 체류하여 남겨지지 않는 시약의 양을 나타내는 경우들에서, 본 발명의 방법들은 시약의 효과적인 복용량을 추정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 타겟된 종양의 수입되는 분지들을 통한 화학요법제의 편재된 전달에 있어서, 본 발명은 그것이 전신 순환으로 도입될 수 있기 전에 화학 요법제의 일부를 수집할 수 있고, 그의 부작용을 최소화시킨다. 주입된 시약의 양과 본 발명에 의해 검색된 시약의 양 사이의 차이는 종양 내로 성공적으로 혼입된 시약의 양과 전신 순환으로 탈출된 시약의 양의 합을 나타낸다. 화학 요법제의 편재된 전달 목표가 종양 내로 시약의 주어진 용량을 포함시키려 시도하는 것인 경우, 시약 중의 얼마나 많은 양이 수집 사이트에서 검색되었는지를 추정함으로써 전달된 시약 중의 얼마나 많은 양이 종양 내로 성공적으로 포함되었는지를 보다 잘 추정하기 위해 본 발명을 사용할 수 있다. 예상한 양보다 더 많은 양의 시약이 수집 사이트에서 검색된 경우, 종양 내로 성공적으로 포함되지 않은 시약의 실질적인 부분은 내과 의에게 보다 많은 시약을 종양에 전달하도록 지시할 수 있거나, 또는 대안의 치료 전략들을 구상하게 할 수 있다. 시약을 검색하는 데 있어서 본 발명의 효능이 보다 클수록, 그 사이트에 성공적으로 전달되는 시약의 양의 추정치는 보다 정확해지게 될 것이다.

키트들

본 발명의 방법들을 실시하는 데 사용하기 위한 키트들이 제공되고, 여기서 그 키트들은 전형적으로 1개 이상의 상기 디바이스들, 및/또는 상기한 바의 본 발명의 시스템들의 부품들을 포함한다. 그로써, 대표적인 키트는 상기한 바와 같이 호흡 루멘, 호흡 메카니즘 및 호흡 메카니즘 조절기를 포함하는 카테테르 디바이스와 같은 디바이스를 포함할 수 있다. 이 키트는 본 발명의 방법들을 실시하는 데 그 용도를 찾을 수 있는 다른 부품들, 예를 들면 도파관 등을 추가로 포함할 수 있다.

상기 성분들에 덧붙여, 본 발명의 키트들은 전형적으로 본 발명의 방법들을 실시하기 위해 키트의 부품들을 사용하기 위한 명령들을 추가로 포함한다. 본 발명의 방법들을 실시하기 위한 명령들은 일반적으로 적절한 기록 매체 상에 기록된다. 예를 들면, 그 명령들은 종이 또는 플라스틱 등의 기관상에 인쇄될 수 있다. 그로써, 명령들은 이 키트의 용기의 라벨링 또는 그의 부품들 (패키징 또는 서브패키징과 연관됨) 등에서 패키지 삽입물로서 키트들 내에 제공될 수 있다. 다른 실시예들에서, 명령들은 적절한 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체, 예를 들면 CD-ROM, 디스켓 등 위에 제공된 전자 저장 데이터 파일로서 제공된다. 또 다른 실시예들에서, 실제 명령들은 키트 내에 제공되지 않고, 원격 소스로부터, 예를 들면 인터넷을 통해 명령들을 얻는 수단이 제공된다. 이러한 실시예의 일 예는 명령들이 검토될 수 있고(있거나) 그로부터 명령들이 다운로드될 수 있는 웹 어드레스를 포함한다. 그 명령들에 의해서와 같이, 그 명령들을 얻는 수단은 적절한 기관상에 기록된다.

다음 실시예는 제한시키고자 함이 아니라 예시의 목적으로 제공된다.

실시예

실험

I. 관상 혈관 조영술 동안 관상 정맥동으로부터 대조물 검색

실험 연구

A. 방법들:

10F 가이딩 카테테르가 단일 정맥으로 멀리 폐지의 동물 모델의 관상 정맥동에 위치한다. 가이딩 카테테르의 외부 직경은 폐지의 관상 정맥동의 타겟 세그먼트에 대해 서브-폐색적이고, 그 덮개는 흐름이 관찰 가능하게 변화하는 정도를 허용한다. 관상 가이딩 카테테르가 좌측 관상 동맥 시스템의 심문에 위치한다.

호흡은 "블리드-백 메카니즘"을 사용하여 인에이블되고, 여기서 호흡 루멘의 근접 부분에 따른 밸브는 인간 오퍼레이터에 의해 조절되었다. 호흡 루멘의 근접 단부는 점차적인 부피 마킹에 의해 작은 용기 내로 비워진다. 호흡을 위한 기계적 구동 포스는 정맥 시스템과 주변 환경 사이의 압력차 및 중력의 조합을 통해 제공되었다. 호흡 루멘의 루멘 부피는 4 입방 센티미터인 것으로 측정되었다.

10 입방 센티미터의 대조 시약이 좌측 관상 동맥 시스템으로 주입되었다. 이들 주입들은 대동맥 내로 대조물의 역류를 최소화시키기 위해 서서히 주어지고, 이는 관상 정맥동으로부터 검색되지 않고, 주입되고 있는 대조물을 초래할 수 있다. 관상 정맥동 쪽으로 대조 시약의 이동은 인간 오퍼레이터에 의해 형광 투시법으로 관찰되었다. 대조약이 관상 정맥동 바로 위의 전방 심실 내 정맥을 도입하도록 가시화됨에 따라, 인간 오퍼레이터는 호흡 루멘의 밸브를 개방하였다. 제1의 4cc 유체가 하나의 용기 내에서 수집되었고, 이는 밸브를 개방하기에 앞서 호흡 루멘에 체류하는 유체들에 대응한다. 이어서, 다음 10cc 유체가 제2 용기에서 수집되었다.

이어서, 제2 용기의 헤마토크릿은 표준 실험실 기술들을 사용하여 측정하고, 대조 시약의 주입 후 5분 간 측정된 동물의 전신 순환의 헤마토크릿과 비교하였다.

관상 정맥동으로부터 2 용기들 내로 호흡에 이어, 대조 시약을 주입하는 과정 및 제2 용기의 헤마토크릿과 전신 순환의 그것의 비교는 5회 반복되었다.

B. 결과:

대조약의 제거 효능은 다음과 같이 추정되었다:

추정된 유체의 헤마토크릿은 다음과 같이 나타낼 수 있다:

$$Hct = \frac{RBC_volume}{plasma_vol + RBC_vol + contrast_vol} \quad (1)$$

여기서 분모는 10cc인 것으로 공지되어 있고, 다음 식에 의해 RBC_volume을 산출하기 용이하게 한다:

$$RBC_volume + Hct * 10\text{ cc}$$

더욱이, 플라즈마 부피는 기저 헤마토크릿으로부터 산출된 인자로 승산된 RBC 부피로서 표현될 수 있다:

$$Baseline = \frac{RBC_volume}{RBC_volume + plasma_volume}$$

이는 다음으로 재정렬될 수 있다:

$$plasma_volume = \frac{RBC_volume \times (1 - baseline)}{baseline}$$

식(1)은 다음과 같이 헤마토크릿의 함수로서 contrast_volume을 표현하도록 추가로 재정렬될 수 있다:

$$contrast_vol = \frac{RBC_vol}{Hct} - (plasma_vol + RBC_vol)$$

후자의식을 사용함으로써, 검색된 대조약의 부피가 추정될 수 있고, 이는 원래 주입된 대조약의 10cc의 백분율로서 직접적으로 표현될 수 있다. 이러한 예시적인 실험의 5회 반복을 위해, 성공적으로 검색된 주입된 원시 대조약의 백분율은 62.5%, 51.5%, 33.8%, 58.4%, 37.3%인 것으로 산출되었다.

이 실험은 개념 목적들 만의 증거로 수행되었고, 대조물 검색의 나타낸 효능들은 성취될 수 있는 결과들을 줄여 말하기 쉽다. 자동화된 검출뿐만 아니라 주입의 최적화 및 호흡 파라미터들(예, 부피들, 속도들)의 적용은 이들 결과들을 가장 확실히 개선시킬 것이다. 더욱이, 인간들에서 개선된 결과들이 보다 쉽게 얻어지고, 단 돼지 모델들에서 관상 정맥동은 또한 단일 정맥으로부터 흐름을 수신하고, 그것은 인간들의 경우에는 그렇지 않다.

II. 관상 정맥동으로부터 대조 시약의 선택적 제거를 위한 대표적인 프로토콜들:

A. 제1의 대표적인 프로토콜

1. 환자는 살균, 드레이핑 및 임의의 필요한 투약 분야를 포함하여 종래의 심장 카테테르 설치 수술을 위해 준비된다.
2. 내과의는 서혜부 근처의 대퇴부 동맥에서 도입점을 통해 좌측 관상 동맥에 액세스하기 위해 Seldinger 기술 등의 카테테르 설치 기술 및 가이드와이어들 및 가이드 카테테르들 등의 카테테르 설치 도구들을 사용한다.
3. 내과의는 서혜부 근처의 대퇴부 정맥에서 도입점을 통해 관상 정맥동에 액세스하기 위해 Seldinger 기술 등의 카테테르 설치 기술 및 가이드와이어들 및 가이드 카테테르들 등의 카테테르 설치 도구들을 사용한다.
4. 관상 동맥 내로 대조 시약을 삽입하기 위한 카테테르는 대조약이 도입되어야 하는 부위로 진보된다.
5. 호흡 루멘은 이 호흡 루멘 내로 혼입된 광섬유를 따라 관상 정맥동으로 진전된다.
6. 호흡 조절기는 광섬유가 관상 정맥동 내의 혈액의 농도의 감소(따라서 대조 시약의 농도의 증가)를 검출하기 위해 사용될 수 있도록 턴 온 된다.

7. 대조 시약의 거환은 대조약이 도입되어야 하는 부위에 주입된다.
8. 대조 시약의 거환이 동맥 시스템을 통해 이동하고, 이어서 심근 모세관들에 의해서 및 결과적으로 관상 정맥동으로 도입됨에 따라, 그것은 관상 정맥동 내의 광섬유 검출기에 의해 검출된다.
9. 호흡 조절기는 호흡 루멘의 근접 단부에서 호흡 메카니즘을 활성화시킴으로써 관상 정맥동 내로 대조 시약의 도입에 응답한다.
10. 대조 시약의 농도가 관상 정맥동에서 감소함에 따라, 검출기는 그것이 호흡을 중단하도록 조절기에 지시하는 임계치에 도달한다.
11. 단계 7 내지 10은 대조물의 후속 주입 주기 동안 대조물을 제거하기 위해 수차례 반복될 수 있다.
12. 사용 완료에 따라, 호흡 루멘은 신체로부터 회수된다. 호흡된 유체는 수술하는 동안 도입된 대조 시약의 현저한 부분을 포함할 것이다.

B. 제2의 대표적인 프로토콜

이 프로토콜은 관상 정맥동 내의 시약의 존재가 디바이스의 말단 팁으로부터 유체의 적은 시료들을 순환시키고, 이어서 그 순환 내로 유체를 복귀시킴으로써 검출되는 것을 제외하고는 실질적으로 상기 II.A.에 기재된 바와 같이 수행된다.

C. 제3의 대표적인 프로토콜

이 프로토콜은 심장의 우측으로부터 보다 양호한 수집을 위해 작은 심장의 정맥을 일시적으로 스텐딩하는 추가의 단계와 함께, 실질적으로 상기 II.A.에 기재된 바와 같이 수행된다.

D. 제2의 대표적인 프로토콜

이 프로토콜은 작은 심장 정맥(SCV)으로부터 우심방 내로 대조물이 다시 누설되는 것을 방지하기 위해 AV 리지를 커버링 하고, 따라서 그 유체가 SCV를 통해 CS 내로 운행하도록 재지향시키는 추가의 단계와 함께, 실질적으로 상기 II.A.에 기재된 바와 같이 수행된다.

III. 방사선 대조 매체의 카테테르 기재 검출

A. 개요

방사선 대조 매체의 관상 동맥 주입에서 여러 가지 조건들, 예를 들면 주입 부피(10cc), 주입 시간(1-2초) 및 방사선 대조 매체의 높은 점도는 관상 동맥 중의 혈액과 방사선 대조 매체의 제한된 혼합을 고려한다. 방사선 대조 매체는 결과적으로 거환으로서 혈관계를 통해 흐르는 경향이 있다. 방사선 대조 거환 중의 적혈구 함량은 방사선 대조 주입에 앞서 혈액에 비교되어 감소된다. 따라서, 헤마토크릿 측정치는 혈액 중의 방사선 대조 매체를 검출하는 간접적인 방법이다. 하나의 헤마토크릿 측정 수단은 적혈구 세포들의 반사 특성들을 감지하는 것이다. 적혈구 역산란된 광선을 검출하기 위해 카테테르 말단팁에 혼입된 전송 및 수신 광섬유들의 쌍이 다음 실험에 사용된다. 방사선 대조 주입에 앞서, 혈액은 가장 크게 반사된 광선을 생성할 것으로 예상되고, 그 신호는 방사선 대조 매체의 농도가 증가함에 따라 적혈구 함량의 강하로 인해 감소될 것으로 예상된다.

B. 센서

도 17은 500 μ m 이미터 및 검출기 유리 섬유들의 쌍을 갖는 8Fr 카테테르의 말단 팁의 단면도이다. 광선 이미터는 그것이 매우 효율적인 이미터이고, 광검출기들은 본질적으로 이러한 파장에 잘 매치되기 때문에, 950nm 파장의 근적외선 LED이다. 950nm 광선은 카테테르의 말단 팁으로부터 축상으로 방출되고, 그 섬유들은 혈액이 카테테르의 말단 팁을 통과해 흐름에 따라 반사 측정치들을 가능케 하는 발광 구역 및 수신 구역들에서 중첩이 이루어지지 않도록 위치한다.

사용 중에, 전자 회로는 이미터 LED 내로 120Hz의 반복 속도로 100마이크로초 동안 대략 500ma의 펄스를 전달한다. 광 검출기로부터 신호는 구동 신호와 동기적으로 조건화되고 샘플링되고, 초기 과도기가 완료된 후, 그 펄스 전반의 대략 절반이다. 이어서, 이러한 신호는 저역 필터링되고, 그 출력은 오실로스코프 상에서 모니터링 된다.

C. 시험관 내 실험 결과들

대략 35%의 헤마토크릿으로 시트르산염 처리된 돼지 혈액을 1ml 증분으로 사용하여 피펫팅하고, 요구되는 희석액들을 제조하기 위해 적절한 양의 정상적인 염수와 함께 용기에 부가하였다. 염수는 방사선 대조 매체가 관상 혈관 조영술 과정에 스 투여될 때 적혈구 세포 부피에 대한 영향들을 흉내내도록 희석액으로서 사용되었다. 측정들은 혈액 시료들 중에 카테테르 팁을 삽입하고, 그 출력 전압을 모니터링함으로써 0% 혈액으로부터 100% 혈액으로 이루어졌다. 개념적 실험의 이러한 증거로부터 얻어진 결과들은 도 18에 나타낸다.

D. 생체 내 실험 결과들:

시트르산염 처리된 돼지 혈액 및 isovue 370 방사선 표지된 대조 매체를 사용하여 동물 실험에 앞서 대기 중에 검정이 수행되었다. 통계학적 검정들은 아마도 혈구들의 고착 또는 물로의 형성으로 인해 비선형이었다. 대조약으로 희석된 혈액을 주입함으로써 흐르는 혈액에 의한 다이내믹한 실험들은 % 혈액과 후방 산란된 광선의 세기 사이의 선형 관계를 나타낸다. 그 응답은 도 19에서 아래 나타낸 바와 같이 100% 내지 약 40% 혈액 범위의 혈액에 대해 선형이었다. 시작 시료 샘플은 약 35%의 헤마토크릿을 갖기 때문에, 선형 응답 범위는 35%에서 거칠게 14%로 헤마토크릿의 변화에 대응하였다.

대략 4개월령의 30kg 돼지가 케타민(20mg/kg) 및 크실라진(2mg/kg)의 근육 내 주입에 의해 초기에 면역되었다. 인큐베이션 후, 동물은 수술 절차 동안 마취를 유지하기 위해 공기와 0.5% 할로싼의 혼합물에 의해 기계적으로 환기되었다. 외과적 하향 절개 수술은 우측 대퇴부 동맥 상에서 수행되었고, 덮개는 혈관 액세스를 생성하기 위해 삽입되었다. 이어서, 가이드 카테테르는 덮개를 통해 삽입되었고, 좌측 관상 동맥의 심문 내로 혈관 조영 안내 하에 진행되었다. 제2 외과적 하향 절개 수술은 우측 경동맥 상에서 덮개의 삽입에 의해 수행되었다. 이어서, 가이드 카테테르가 삽입되고, 우심방을 통해 혈관 조영술 가이드 하에 관상 정맥동 내로 진전되었다. 이어서, 도 17에 나타낸 카테테르는 가이드 카테테르를 통해 삽입되고, 감지 소자를 포함하는 말단 팁이 정맥의 혈류와 접촉하는 관상 정맥동 내로 확장되도록 진전되었다. 관상 정맥동 내의 정맥의 혈류는 카테테르에 의해 폐색되지 않았다.

일단 관상 정맥동에 위치하면, 검출기가 활성화되고, 적혈구 반사율에 의해 유도된 전자 신호는 적절한 기저 신호가 달성될 때까지 오실로스코프 상에서 모니터링 되었다. 방사선 대조 매체(Isovue-370, Bracco Diagnostics, iopamidol 755mg/ml)가 1-2초 간격으로 좌측 관상 동맥 내로 파워 주입되었다. 방사선 대조물 주입 시점에서, 방사선 대조물을 검출하는 2개의 수단이 모니터링 되었다: (a) 카테테르에 의한 적혈구 유도된 반사율의 변화, 및 (b) 관상 정맥동 내의 방사선-불투명 물질의 정맥 복귀의 형광 투시 이미지의 출현 및 후속 사라짐 시간. 검출에 이어 좌측 관상 동맥 내의 5회의 방사선 대조 주입 시퀀스들이 수행되었다.

수술 종료 시에, 카테테르들이 제거되고, 동물들은 펜토바르비톨의 정맥내 주입에 의해 안락사 되었다.

파워 주입기가 돼지의 좌측 관상 동맥 내로 대조물을 주입하기 위해 사용되었을 때, 5회 수행으로 관찰된 신호들을 도 20에 나타낸다. 원로 신호는 상기 검정 곡선을 사용하여 방사선 대조물 백분율로서 디스플레이되었다. 주입들은 5회 연속 시도로 이루어졌고; 3회 시행은 각각 2초간 균일하게 전달된 방사선 대조 매체 10cc로 구성되고, 하나의 수행은 1초간 전달된 5cc로 되고, 하나는 1초간 전달된 1cc로 구성된다. 도 20에서 차트의 아래쪽 여백은 형광 투시 신호 마커들을 보여준다. 마커들의 시작 예지는 주사가 시작되는 시점 및 방사선 대조물이 형상 투시로 가시적으로 되는 시간을 보여준다. 각각의 방사선 대조 주입 수행을 위한 전체 데이터 수집 시간은 15초 였다.

5 및 10cc 주입 결과들은 카테테르가 관상 정맥동에서 반사율의 변화를 감지한 시간과 형광 투시에 의해 가시화된 관상 정맥동 내의 방사선 대조물의 외관 사이의 상관 관계를 보여준다. 그 데이터는 혈액 반사율의 방사선 대조물 유도 변화들을 측정하는 센서가 관상 정맥동에서 방사선 대조물/혈액 혼합물들의 카테테르 기재 호흡의 활성화의 실현 가능한 수단임을 보여준다. 1cc 주입은 형광 투시로는 가시적이지만, 센서에 의해 검출되지 않았고, 광학 디바이스의 현행 실시예에 의한 민감성 제한치를 나타낸다. 대부분의 혈관 조영 수술은 5 또는 10cc 대조물 주입들을 이용하기 때문에, 1cc 주입물들을 검출하기 실패하는 것은 디바이스의 실질적인 제한을 나타내지 않는다. 민감성은 대조물 주입 전에 기저 반사 신호에서 전자

잡음을 감소시킴으로써 가장 용이하게 개선될 수 있다. 전자 잡음의 가장 큰 소스는 심장이 박동하고, 혈관 벽과 접촉함에 따라 관상 정맥동 내에서 이동하는 카테테르의 팁으로 인한 것으로 관찰되었다. 벽 접촉을 방지하기 위해 센서를 단리시키는 수단은 전자 잡음을 감소시키고, 따라서 민감도를 개선시키는 대부분의 직선형 수단일 수 있다.

상기 고찰 및 결과들로부터, 본 발명은 시약, 예를 들면 진단제 또는 치료제를 숙주에게 국소로 투여하는 현저히 개선된 방법을 제공하는 것이 명백하다. 유체 수집 사이트로부터 시약을 제거하기 위해 본 발명을 사용하는 장점은 (a) 전신의 부작용 감소; 및 (b) 바람직한 진단/치료 결과를 달성하기 위해 안전하게 사용될 수 있는 기질의 농도 및/또는 양을 증가시키는 능력을 포함한다. 폐색성 방법들에 비해 본 발명의 비-폐색성 방법들의 장점들은 (a) 구조적 변화들로부터 발생하는 합병증들 (예, 관상 정맥동에 대한 형태학적 변화들은 부정맥에 대해 병인을 줄 수 있고, 대뇌 정맥의 확장은 편두통을 유발할 수 있음)을 피하도록 하는 방법들을 수행하면서 발생하는 최소의 구조적 변화들; (b) 정맥-측 압력의 최소화된 변화(예, 적은 증가) 때문에 상류 장기를 통해 흐름 조절 한계가 달성되고; (c) 제거되는 비-타겟 (단순한 구경꾼) 유체의 양에 관하여 잠재적으로 보다 큰 효능; (d) 폐색성 부재들의 일부 고속으로 팽창 가능한 구현들보다 피검자에 대한 적은 외상 충격; 및 (e) 기질들의 제거를 유발하는 어떠한 신호도 없을 때 보편적으로 계속 흐르게 하는 디폴트 상태로써 보다 많은 내고장성을 포함한다. 그러므로, 본 발명은 당업계에 현저히 기여한다.

본원 명세서에 인용된 모든 공고 문헌들 및 특허 출원들은 각각의 개별 공고 문헌 또는 특허 출원이 참고로 혼입되도록 구체적으로 및 개별적으로 지시된 바와 마찬가지로 참조 문헌으로 인용된다. 임의의 공고 기준은 출원일 이전의 그의 개시에 대한 것이고, 본 발명이 선행 발명에 의해 그러한 공고에 앞서도록 표제화되지 않은 승인 사항으로서 해석되지 않아야 한다.

상기 발명은 이해를 분명히 할 목적으로 예시 및 실시예으로써 일부 상세히 기재하였지만, 본 발명의 교시 내용들에 비추어 첨부된 특허 청구의 범위 또는 정신에서 벗어나지 않는 특정 변화들 및 변형들이 그에 대해 이루어질 수 있음은 당업계의 숙련자들에게 매우 명백하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

생리적 도출액 수집 사이트에 적어도 근접한 타겟 사이트에 비폐색성 호흡 소자를 도입하는 단계; 및

시약이 상기 생리적 도출액 수집 사이트로부터 그 시약을 선택적으로 제거하기 위해 상기 타겟 사이트 내에 존재할 것으로 적어도 예측될 때 상기 호흡 소자를 활성화시키는 단계를 포함하는, 생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약을 제거하는 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 생리적 도출액 수집 사이트는 혈관의 유체 수집 사이트인 방법.

청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 혈관의 유체 수집 사이트는 심장 혈관의 유체 수집 사이트인 방법.

청구항 4.

제3항에 있어서, 상기 심장 혈관의 유체 수집 사이트는 관상 심장 혈관의 유체 수집 사이트인 방법.

청구항 5.

제4항에 있어서, 상기 관상 심장 혈관의 유체 수집 사이트는 관상 정맥동인 방법.

청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 생리적 도출액 수집 사이트는 포유 동물 내에 존재하는 것인 방법.

청구항 7.

제6항에 있어서, 상기 포유 동물은 인간인 방법.

청구항 8.

제1항에 있어서, 상기 시약은 치료제인 방법.

청구항 9.

제1항에 있어서, 상기 시약은 진단제인 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 진단제는 대조 시약인 방법.

청구항 11.

생리적 도출액 수집 사이트에 비폐색성 호흡 소자를 도입하는 단계; 및

시약이 상기 생리적 도출액 수집 사이트로부터 그 시약을 선택적으로 제거하기 위해 상기 도출액 수집 사이트 내에 존재할 것으로 적어도 예측될 때 상기 호흡 소자를 선택적으로 활성화시키는 단계를 포함하는, 포유 동물의 심장 혈관의 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 방법.

청구항 12.

제11항에 있어서, 상기 심장 혈관의 도출액 수집 사이트는 관상 정맥동인 방법.

청구항 13.

제11항에 있어서, 상기 시약은 치료제인 방법.

청구항 14.

제11항에 있어서, 상기 시약은 진단제인 방법.

청구항 15.

제14항에 있어서, 상기 진단제는 대조 시약인 방법.

청구항 16.

제11항에 있어서, 상기 선택적으로 활성화시키는 단계는 상기 사이트에서 상기 시약을 검출하고 그에 응답하여 상기 호흡 소자를 발동시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 17.

제16항에 있어서, 상기 호흡 소자는 카테테르 디바이스인 방법.

청구항 18.

제17항에 있어서, 상기 카테테르 디바이스는 상기 사이트에 경피적으로 도입되는 것인 방법.

청구항 19.

제11항에 있어서, 상기 포유 동물은 인간인 방법.

청구항 20.

관상 정맥동에 비폐색성 호흡 소자를 경피로 도입하는 단계;

유체 제거 기간을 결정하기 위해 상기 관상 정맥동 내의 상기 대조 시약의 존재를 적어도 예측하는 단계; 및

상기 도출액 수집 사이트로부터 상기 대조 시약을 선택적으로 제거하기 위해 상기 유체 제거 기간 동안 상기 호흡 소자를 선택적으로 활성화시키는 단계를 포함하는, 포유 동물의 관상 정맥동으로부터 대조 시약을 제거하는 방법.

청구항 21.

제20항에 있어서, 상기 포유 동물은 인간인 방법.

청구항 22.

(a) 비폐색성 호흡 루멘;

(b) 상기 비-폐색성 호흡 루멘에 작동 가능하게 접속된 호흡 메카니즘;

(c) 상기 호흡 메카니즘의 발동을 제어하기 위한 발동 제어기 소자; 및

(d) 생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약의 존재를 적어도 예측하기 위한 검출기를 포함하는, 생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 시스템.

청구항 23.

제22항에 있어서, 상기 시스템은 상기 검출기로부터 상기 발동 제어기 소자까지 피드백 소자를 추가로 포함하는 것인 시스템.

청구항 24.

제23항에 있어서, 상기 발동 제어기 소자는 상기 피드백 소자로부터 신호들에 응답하여 선택적으로 발동시키는 것인 시스템.

청구항 25.

제22항에 있어서, 상기 제어기 소자는 적응형 제어기 소자인 시스템.

청구항 26.

제22항에 있어서, 상기 호흡 루멘은 신장된 세관 구조물 내에 존재하는 것인 시스템.

청구항 27.

제26항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 카테테르 디바이스인 시스템.

청구항 28.

제26항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 팽창성 말단 단부를 포함하는 것인 시스템.

청구항 29.

제26항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 비-팽창성 말단 단부를 포함하는 것인 시스템.

청구항 30.

제26항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 천공된 말단 단부를 포함하는 것인 시스템.

청구항 31.

제30항에 있어서, 상기 천공된 말단 단부는 밀봉 가능한 천공을 포함하는 것인 시스템.

청구항 32.

제26항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 개방된 말단 단부를 포함하는 것인 시스템.

청구항 33.

제26항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 밀봉된 말단 단부를 포함하는 것인 시스템.

청구항 34.

제22항에 있어서, 상기 시스템은 추가로 시약 전달 소자를 포함하는 것인 시스템.

청구항 35.

제22항에 있어서, 상기 시스템은 디스플레이 소자를 추가로 포함하는 것인 시스템.

청구항 36.

제22항에 있어서, 상기 시스템은 데이터 기록 소자를 추가로 포함하는 것인 시스템.

청구항 37.

제22항에 있어서, 상기 검출기는 최소 침입 검출기인 시스템.

청구항 38.

제37항에 있어서, 상기 검출기는 광섬유 검출기인 시스템.

청구항 39.

제22항에 있어서, 상기 검출기는 비-침입 검출기인 시스템.

청구항 40.

제22항에 있어서, 상기 시스템은 포지셔닝 및/또는 보유 소자를 추가로 포함하는 것인 시스템.

청구항 41.

(a) 비폐색성 호흡 루멘;

(b) 상기 비-폐색성 호흡 루멘에 작동 가능하게 접속된 호흡 메카니즘; 및

(c) 상기 호흡 메카니즘의 발동을 제어하기 위한 발동 제어기 소자를 포함하는, 생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 시스템.

청구항 42.

(a) 비폐색성 호흡 루멘;

(b) 상기 비-폐색성 호흡 루멘에 작동 가능하게 접속된 호흡 메카니즘; 및

(c) 생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약의 존재를 적어도 예측하기 위한 검출기를 포함하는, 생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 시스템.

청구항 43.

(a) 천공된 말단 단부를 갖는 신장된 세관 구조물에 존재하는 비폐색성 호흡 루멘;

(b) 상기 비-폐색성 호흡 루멘에 작동 가능하게 접속된 호흡 메카니즘; 및

(c) 상기 호흡 메카니즘의 발동을 제어하기 위한 발동 제어기 소자를 포함하는, 생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 디바이스.

청구항 44.

제43항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 확장성 말단 단부를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 45.

제43항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 비-확장성 말단 단부를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 46.

제43항에 있어서, 상기 천공된 말단 단부는 밀봉 가능한 천공을 포함하는 것인 디바이스.

청구항 47.

제43항에 있어서, 상기 천공된 말단 단부는 비-밀봉성 천공을 포함하는 것인 디바이스.

청구항 48.

제43항에 있어서, 상기 천공된 말단 단부는 밀봉성 및 비-밀봉성 천공 모두를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 49.

제43항에 있어서, 상기 디바이스는 포지셔닝 및/또는 보유 소자를 추가로 포함하는 것인 디바이스.

청구항 50.

제43항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 개방된 말단 단부를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 51.

제43항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 밀봉된 말단 단부를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 52.

제43항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 생리적 도출액 수집 사이트에서 상기 시약의 존재를 적어도 예측하는 검출기를 추가로 포함하는 것인 디바이스.

청구항 53.

(a) 비폐색성 호흡 루멘;

(b) 상기 비-폐색성 호흡 루멘에 작동 가능하게 접속된 호흡 메카니즘;

(c) 상기 호흡 소자의 발동을 제어하기 위한 발동 제어기 소자; 및

(d) 생리적 도출액 수집 사이트에서 시약의 존재를 적어도 예측하기 위한 검출기를 포함하는, 생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 디바이스.

청구항 54.

제53항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 검출기로부터 상기 발동 제어기 소자까지 피드백 소자를 추가로 포함하는 것인 디바이스.

청구항 55.

제53항에 있어서, 상기 발동 제어기 소자는 상기 피드백 소자로부터 입력에 응답하여 선택적으로 발동하는 것인 디바이스.

청구항 56.

제53항에 있어서, 상기 호흡 루멘은 신장된 세관 구조물 내에 존재하는 것인 디바이스.

청구항 57.

제56항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 카테테르 디바이스인 디바이스.

청구항 58.

제56항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 확장성 말단 단부를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 59.

제56항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 비-확장성 말단 단부를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 60.

제56항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 천공된 말단 단부를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 61.

제60항에 있어서, 상기 천공된 말단 단부는 밀봉 가능한 천공을 포함하는 것인 디바이스.

청구항 62.

제56항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 개방된 말단 단부를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 63.

제56항에 있어서, 상기 신장된 세관 구조물은 밀봉된 말단 단부를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 64.

제53항에 있어서, 상기 검출기는 최소 침입 검출기인 디바이스.

청구항 65.

제53항에 있어서, 상기 디바이스는 포지셔닝 및/또는 보유 소자를 추가로 포함하는 것인 디바이스.

청구항 66.

(a) (i) 비폐색성 호흡 루멘;

(ii) 상기 비-폐색성 호흡 루멘에 작동 가능하게 접속된 호흡 메카니즘;

(iii) 상기 호흡 소자의 발동을 제어하기 위한 발동 제어기 소자를 포함하는 호흡 소자; 및

(b) 제1항의 방법을 실시하는 명령들을 포함하는, 생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 키트.

청구항 67.

제66항에 있어서, 상기 키트는 상기 생리적 도출액 수집 사이트에서 상기 시약의 존재를 검출하는 검출기를 추가로 포함하는 것인 키트.

청구항 68.

제67항에 있어서, 상기 검출기는 최소 침입 검출기인 키트.

청구항 69.

제67항에 있어서, 상기 검출기는 상기 디바이스와 통합되는 것인 키트.

청구항 70.

제67항에 있어서, 상기 검출기는 상기 디바이스로부터 분리되는 것인 키트.

청구항 71.

제66항에 있어서, 상기 호흡 루멘은 신장된 세관 구조물 내에 존재하는 것인 키트.

청구항 72.

제71항에 있어서, 상기 디바이스는 카테테르 디바이스인 키트.

청구항 73.

- (a) (i) 비폐색성 호흡 루멘;
- (ii) 상기 비-폐색성 호흡 루멘에 작동 가능하게 접속된 호흡 메카니즘을 포함하는 호흡 소자; 및
- (b) 제1항의 방법을 실시하는 명령들을 포함하는, 생리적 도출액 수집 사이트로부터 시약을 선택적으로 제거하는 키트.

청구항 74.

제73항에 있어서, 상기 키트는 상기 생리적 도출액 수집 사이트에서 상기 시약의 존재를 검출하는 검출기를 추가로 포함하는 것인 키트.

청구항 75.

제73항에 있어서, 상기 검출기는 최소 침입 검출기인 키트.

청구항 76.

제73항에 있어서, 상기 검출기는 상기 디바이스와 통합되는 것인 키트.

청구항 77.

제73항에 있어서, 상기 검출기는 상기 디바이스로부터 분리되는 것인 키트.

청구항 78.

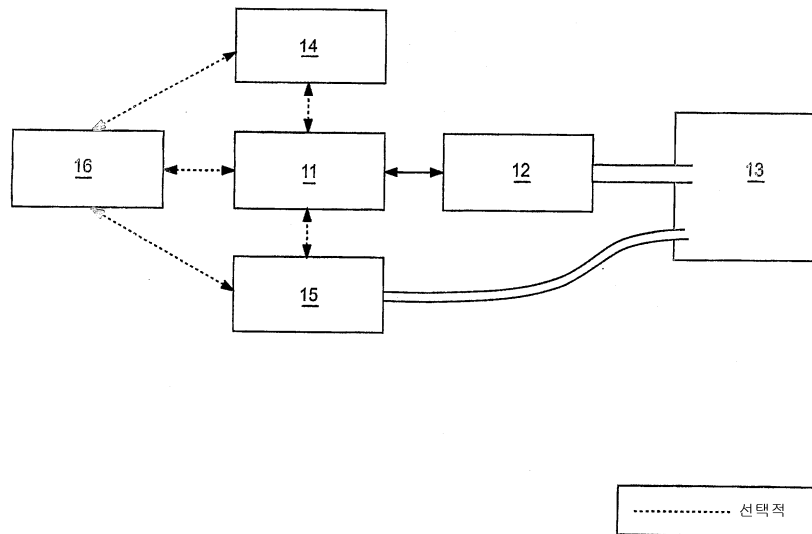
제73항에 있어서, 상기 호흡 루멘은 신장된 세관 구조물 내에 존재하는 것인 키트.

청구항 79.

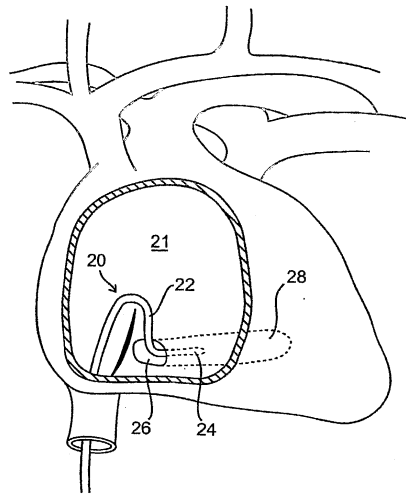
제78항에 있어서, 상기 디바이스는 카테테르 디바이스인 키트.

도면

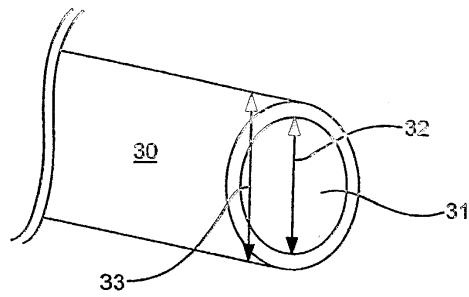
도면1



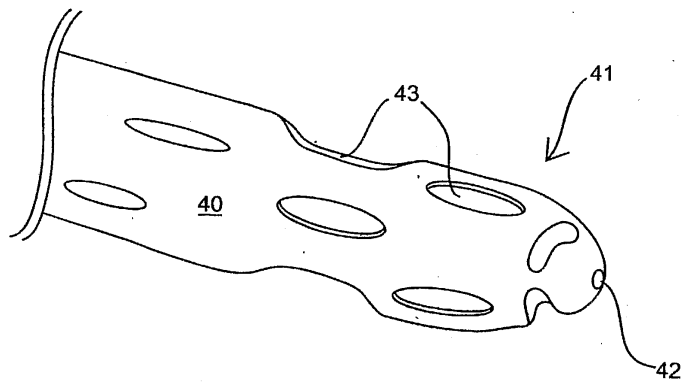
도면2



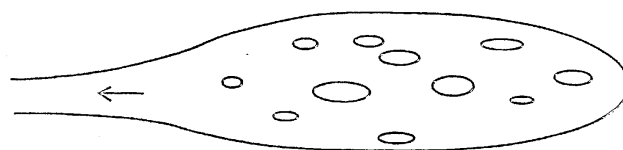
도면3



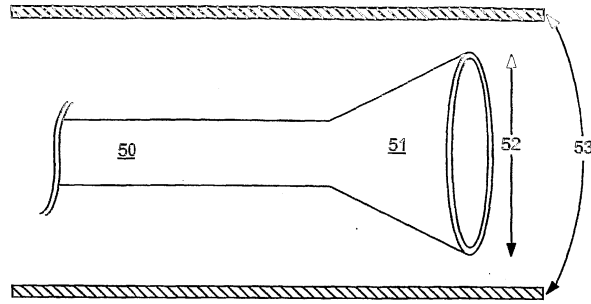
도면4A



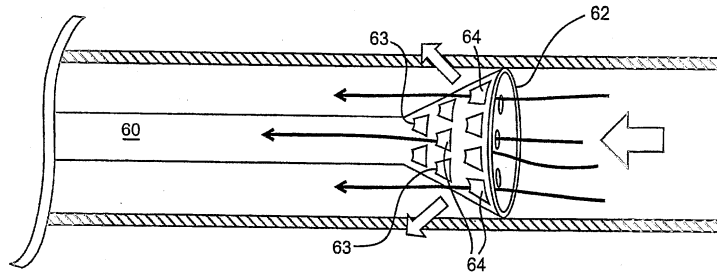
도면4B



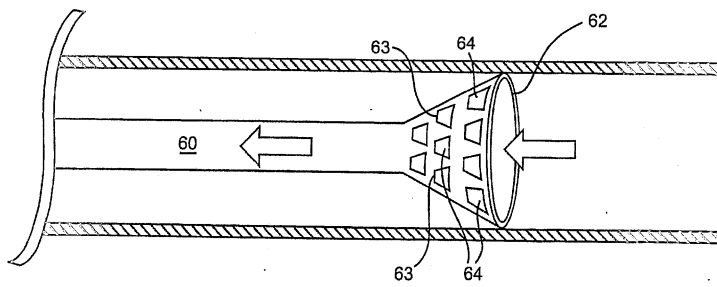
도면5



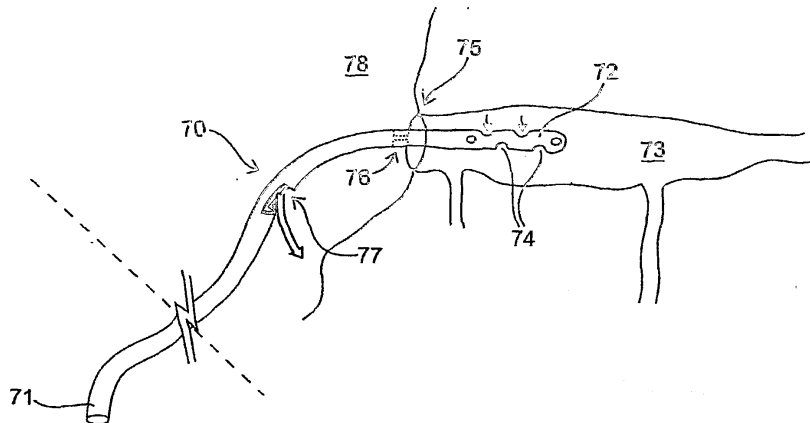
도면6A



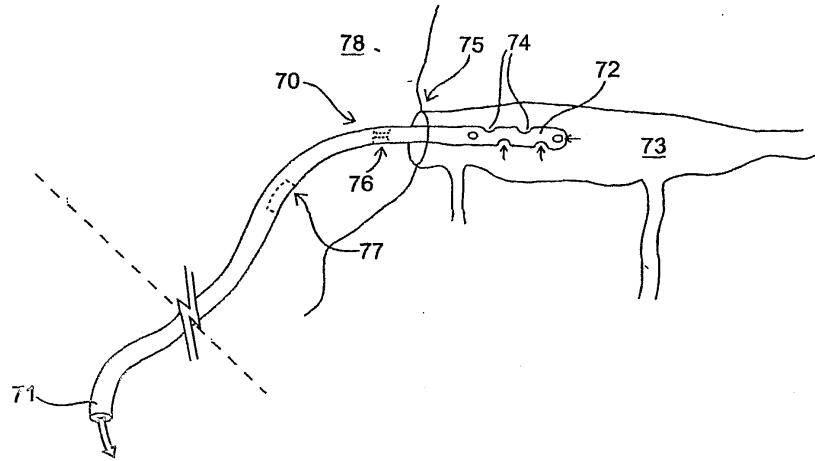
도면6B



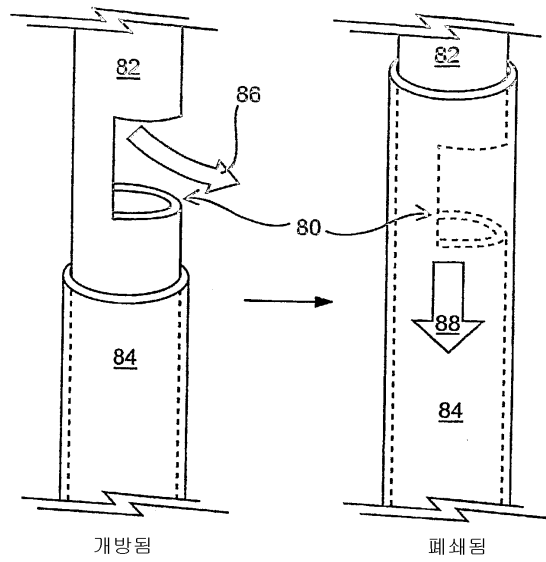
도면7A



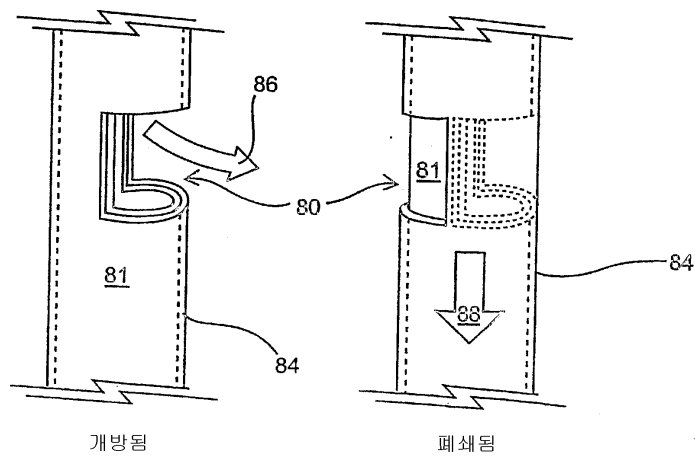
도면7B



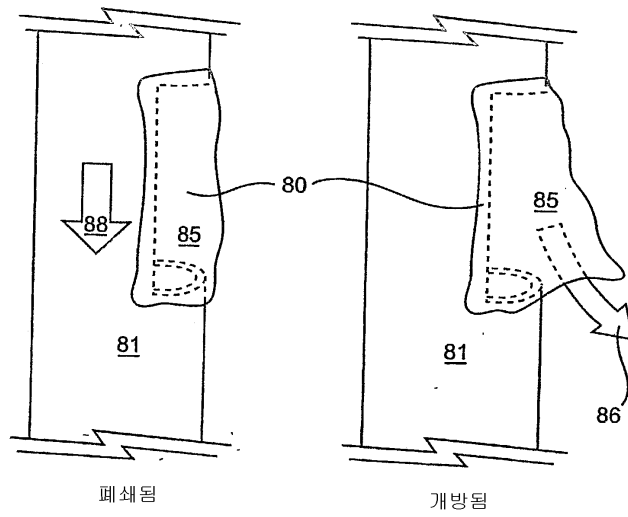
도면8A



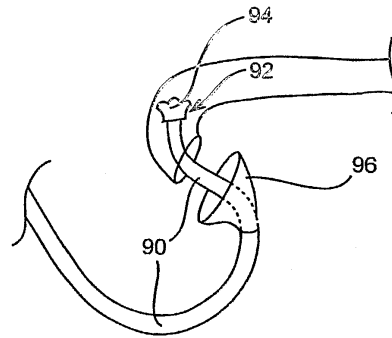
도면8B



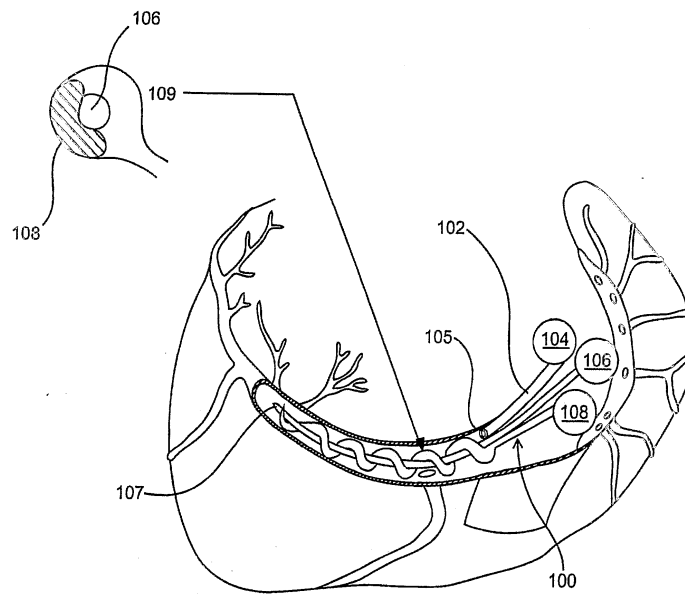
도면8C



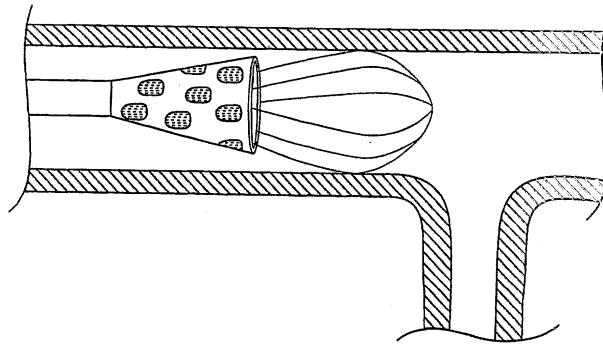
도면9



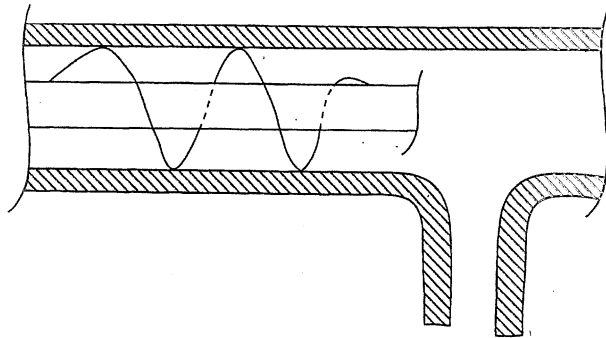
도면10



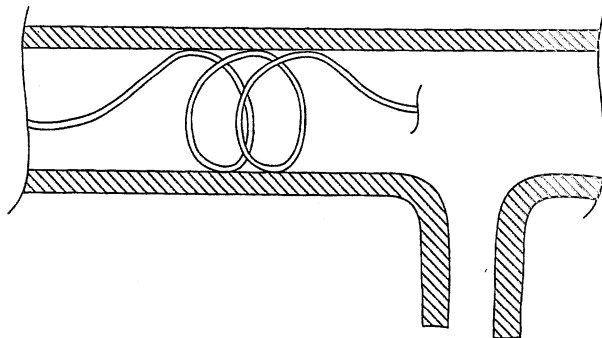
도면11



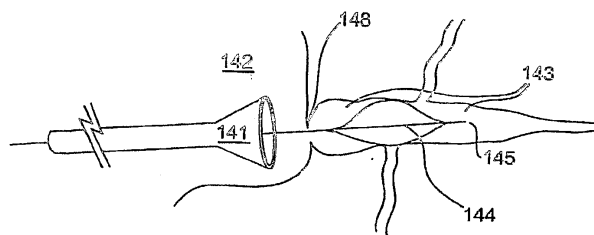
도면12



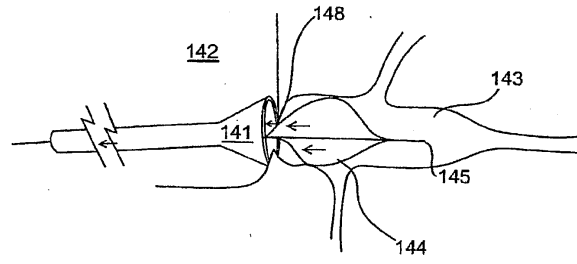
도면13



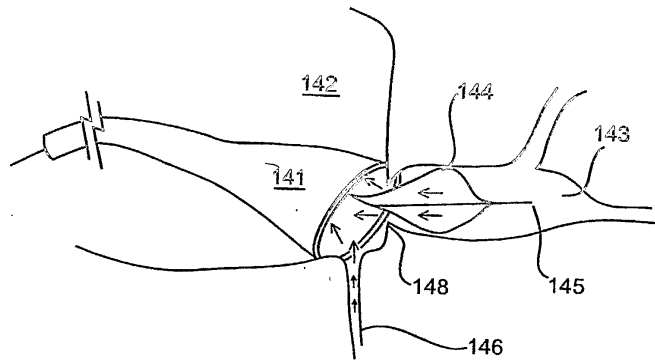
도면14A



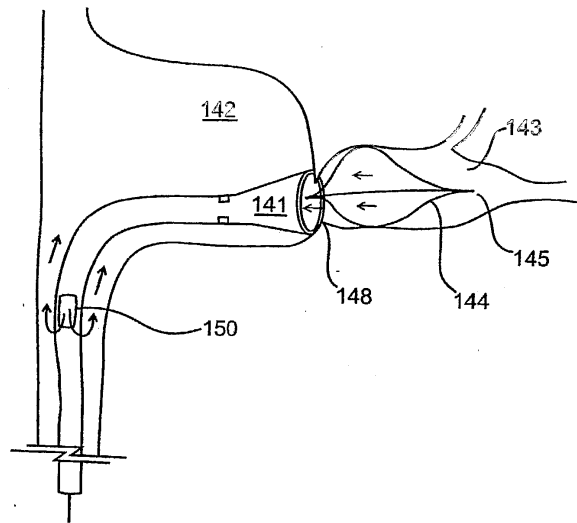
도면14B



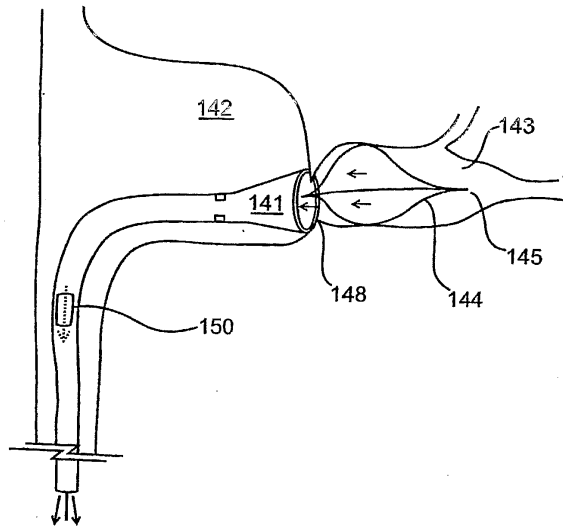
도면14C



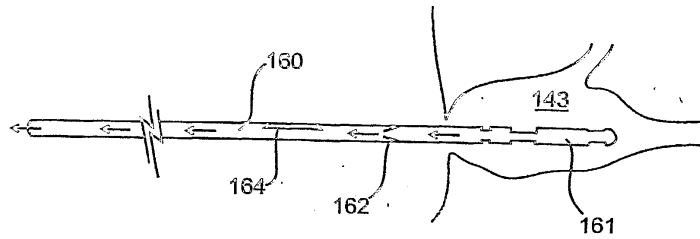
도면15A



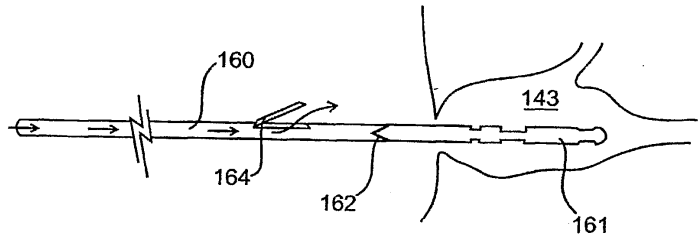
도면15B



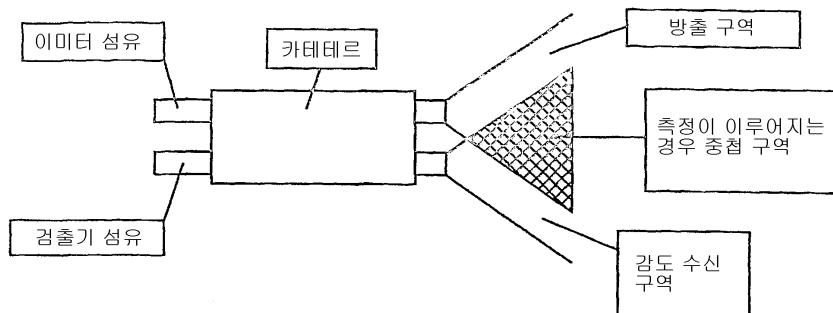
도면16A



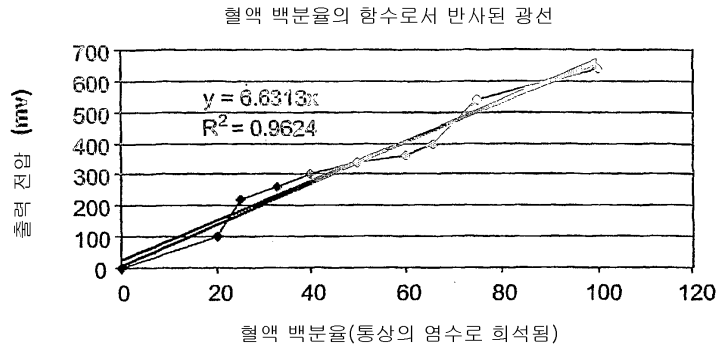
도면16B



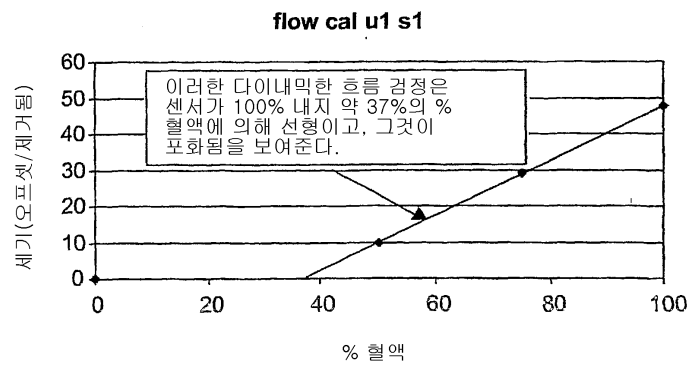
도면17



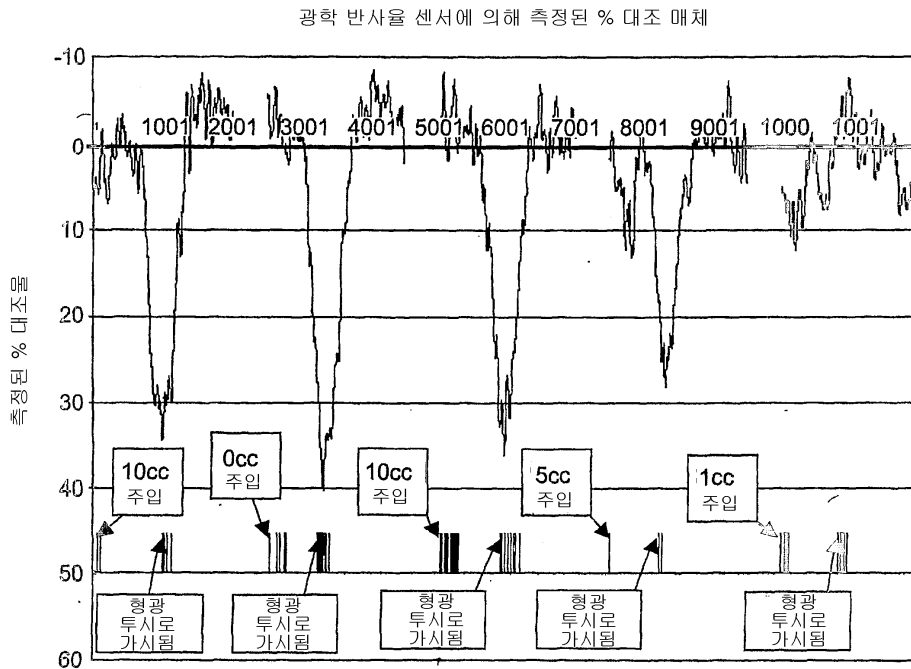
도면18



도면19



도면20



专利名称(译)	从生理污水收集场所和装置中提取医疗试剂的方法		
公开(公告)号	KR1020060034627A	公开(公告)日	2006-04-24
申请号	KR1020057017611	申请日	2004-03-17
申请(专利权)人(译)	沙罗周期投资医疗系统, 激光炮的鼻子		
当前申请(专利权)人(译)	沙罗周期投资医疗系统, 激光炮的鼻子		
[标]发明人	FITZGERLALD PETER J 피츠제럴드피터제이 HASSAN ALI 하산아리 COURTNEY BRIAN K 코트니브라이언케이		
发明人	피츠제럴드, 피터, 제이. 하산, 아리 코트니, 브라이언, 케이.		
IPC分类号	A61M31/00 A61M25/00 A61B1/015 A61B5/00 A61B17/22 A61F2/01 A61M1/00 A61M29/02 G01N		
CPC分类号	A61M1/0031 A61M25/007 A61M1/008 A61B5/415 A61M2001/3609 A61M2025/1077 A61B17/22 A61F2/013 A61M1/36 A61B2017/22082 A61B5/418 A61B5/0086 A61B5/4052 A61M1/3609 A61M1/3615		
优先权	60/456107 2003-03-18 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供了从生理衍生液收集部位选择性地除去试剂的方法和装置。为了仅在目标试剂存在于该部位的情况下从靶位选择性地除去目标试剂，使用关于本发明特征的特定闭塞呼吸装置。此外，提供了用于执行主要方法的系统和套件。在治疗阶段和诊断中选择性除去试剂包括在各种与本发明不同的生理部位。发现了各种其他应用的用法。

$$Hct = \frac{RBC \text{ volume}}{plasma \text{ vol} + RBC \text{ vol} + contrast \text{ vol}} \quad (1)$$