



등록특허 10-2255951



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년05월25일
(11) 등록번호 10-2255951
(24) 등록일자 2021년05월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
H03K 3/53 (2006.01) *A61B 5/15* (2006.01)
C12M 1/42 (2017.01) *C12N 13/00* (2017.01)
G01N 33/49 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
H03K 3/53 (2021.05)
A61B 5/150755 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7002961(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년11월20일
심사청구일자 2021년01월28일
- (85) 번역문제출일자 2021년01월28일
- (65) 공개번호 10-2021-0014218
- (43) 공개일자 2021년02월08일
- (62) 원출원 특허 10-2016-7021404
원출원일자(국제) 2014년11월20일
심사청구일자 2019년09월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/066484
- (87) 국제공개번호 WO 2015/108619
국제공개일자 2015년07월23일
- (30) 우선권주장
14/158,106 2014년01월17일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
JP2013006109 A
KR1020000035966 A
US0610613 A

- (73) 특허권자
제네럴 일렉트릭 컴퍼니
미국, 뉴욕 12345, 쉐넥태디, 원 리버 로드
- (72) 발명자
카이아파 안토니오
미국 뉴욕주 12309 닐스카유나 빌딩 케이1-2
에이62에이 원 리서치 서클 지이 라이센싱
네컬리스 바실레 보그단
미국 뉴욕주 12309 닐스카유나 빌딩 케이1-2
에이62에이 원 리서치 서클 지이 라이센싱
(뒷면에 계속)

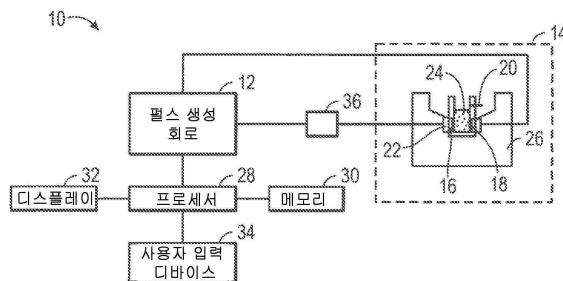
- (74) 대리인
김태홍, 김진희

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 최규돈

(54) 발명의 명칭 **용량 결합을 이용한 전기 펄스 생성 시스템****(57) 요약**

본 개시내용에 따라, 용량 결합을 통해 하나 이상의 전기 펄스에의 샘플의 노출을 설명한다. 소정의 실시형태에 있어서, 샘플은 펄스형 전계를 이용하여 치료 또는 조절되는 생체 샘플일 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 전기 펄스는 용량 결합을 이용하여 부하에 전달될 수 있다. 다른 실시형태에서는 전기 펄스가 양극성 펄스일 수도 있다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

C12M 35/02 (2013.01)

C12N 13/00 (2013.01)

G01N 33/49 (2019.01)

(72) 발명자

가너 앤런 로렌스

미국 뉴욕주 12309 니스카유나 빌딩 케이1-2에이6

2에이 원 리서치 서클 지이 라이센싱

토레스 앤드류 솔리즈

미국 뉴욕주 12309 니스카유나 빌딩 케이1-2에이6

2에이 원 리서치 서클 지이 라이센싱

명세서

청구범위

청구항 1

전기 펄스 생성 시스템에 있어서,

2개의 전극을 포함하는 샘플 홀더로서, 상기 2개의 전극을 상기 샘플 홀더 내에 배치된 샘플 용기(sample container)에 전기적으로 연결하도록 구성되는 것인, 상기 샘플 홀더;

상기 2개의 전극 사이에 전기 펄스를 생성하도록 구성되는 펄스 생성 회로;

상기 펄스 생성 회로가, 상기 샘플 홀더 내에 배치된 상기 샘플 용기로 펄스를 전달하기 위해 상기 전기 펄스를 생성하게끔 야기하도록 구성되는 제어 회로; 및

상기 2개의 전극 사이에서 상기 전기 펄스의 생성 동안에 상기 펄스 생성 회로 및 상기 2개의 전극과 직렬로 배치되는 커패시터

를 포함하는 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 펄스 생성 회로 및 상기 2개의 전극과 직렬로 배치되고, 상기 커패시터와 병렬로 배치되는 저항성 경로를 포함하고, 상기 저항성 경로는 상기 커패시터를 바이пас하도록 구성되는 스위치를 포함하는 것인, 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 제어 회로는, 상기 펄스의 전달 동안 상기 커패시터를 바이пас하기 위해 상기 스위치를 제어하도록 구성되는 것인, 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 커패시터는 교체가능한 것인, 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 샘플 용기는 큐벳(cuvette)을 포함하는 것인, 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 전기 펄스는 1 나노초 내지 100 마이크로초 사이의 지속시간(duration)을 포함하는 것인, 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 전기 펄스는 0.1 kV/cm 내지 350 kV/cm의 전계 세기를 포함하는 것인, 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 8

전기 펄스 생성 시스템에 있어서,

샘플 홀더로서, 상기 샘플 홀더의 양측(opposite sides)에 배치되는 2개의 전극을 포함하고, 샘플 용기(sample container)를 수용하도록 구성되는 것인, 상기 샘플 홀더;

상기 2개의 전극 사이에 펄스를 공급하도록 구성되는 펄스 생성 회로;

상기 펄스 생성 회로 및 상기 2개의 전극을 직접 연결하는 제1 저항성 경로;

상기 펄스 생성 회로 및 상기 2개의 전극과 직렬로 배치되는 용량성 소자를 통해 상기 펄스 생성 회로 및 상기 2개의 전극을 연결하는 제2 저항성 경로; 및

상기 제1 및 제2 저항성 경로 사이에서 선택하도록 구성되는 스위칭 회로

를 포함하는 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 전기 펄스 생성 시스템을 위한 제1 명령어 세트 및 제2 명령어 세트를 포함하는 프로토콜을 저장하도록 구성되는 메모리; 및

상기 메모리에 저장된 상기 프로토콜을 실행하도록 구성되는 프로세서

를 포함하고,

상기 제1 명령어 세트는, 상기 펄스 생성 회로가 상기 전극 사이에서 상기 펄스를 공급하도록 야기하고, 상기 제2 명령어 세트는, 상기 스위칭 회로가 상기 제1 및 제2 저항성 경로 사이에서 선택하도록 야기하는 것인, 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 제1 명령어 세트는 펄스 형상 또는 일련의 펄스를 포함하는 것인, 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 용량성 소자는 교체가능한 커패시터를 포함하는 것인, 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 12

제8항에 있어서,

상기 전기 펄스 생성 시스템은, 상기 스위칭 회로를 조정하기 위해 사용자 입력 디바이스로부터 입력을 수신하도록 구성되는 것인, 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 13

제8항에 있어서,

상기 스위칭 회로는, 상기 제1 저항성 경로 내에 배치된 제1 스위치 및 상기 제2 저항성 경로 내에 배치된 제2 스위치를 포함하는 것인, 전기 펄스 생성 시스템.

청구항 14

전기 펄스 생성 시스템을 동작하는 방법에 있어서,

샘플 용기에 샘플을 배치하는 단계;

2개의 전극을 포함하는 샘플 홀더에 상기 샘플 용기를 배치하는 단계로서, 상기 샘플 용기 내의 상기 샘플은 상기 2개의 전극에 전기적으로 연결되는 것인, 상기 샘플 용기를 배치하는 단계; 및

펄스 생성 회로가, 회로를 통해 상기 샘플 용기 내의 상기 샘플에 전기 펄스 신호를 전달하도록 야기하는 단계를 포함하고,

상기 회로는, 상기 펄스 생성 회로, 상기 2개의 전극 및 상기 전기 펄스 신호의 전달 동안에 상기 2개의 전극 및 상기 펄스 생성 회로와 직렬로 배치되는 커패시터를 포함하는 것인, 전기 펄스 생성 시스템을 동작하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 전기 펄스 신호는 전기 펄스 시퀀스를 포함하고,

상기 방법은, 타겟 파라미터에 기초하여 상기 전기 펄스 신호의 구성을 선택하는 단계를 포함하고,

상기 구성은, 전기 펄스의 수, 상기 전기 펄스의 형상, 상기 전기 펄스에 대한 전압, 상기 전기 펄스에 대한 지속시간 또는 이들의 임의의 조합을 포함하고,

상기 전기 펄스는, 상기 펄스 생성 회로에 연결된 상기 커패시터에 기초하여 설계되는 것인, 전기 펄스 생성 시스템을 동작하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 타겟 파라미터는, 방출되는 성장 인자의 양을 포함하는 것인, 전기 펄스 생성 시스템을 동작하는 방법.

청구항 17

제14항에 있어서,

상기 커패시터를 바이패스하고, 상기 펄스 생성 회로를 상기 2개의 전극에 저항성으로 연결하도록 스위칭 회로를 조정하는 단계를 포함하는, 전기 펄스 생성 시스템을 동작하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

여기에서 설명하는 발명의 대상은 개괄적으로, 세포 치료법(cell therapy) 및 기타 의료 상황 등에서, 펄스 형태로 전기 자극을 이용하는 응용분야에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

펄스형 전력(pulsed power)은 의학 치료, 생명공학, 식품가공, 수처리(예컨대, 정수), 배기 가스 처리, 오존 생성, 및 이온 주입 등의 산업적 응용분야가 많다. 예를 들어, 트랜스펙션(transfection)은 세포 내에의 DNA 플라스미드 출입을 용이하게 하기 위해 세포막을 투과화하는데 이용되는 의료 기술이다. 전기충격법(electroporation)이라고도 알려진 이 기술은 통상 생존력을 유지하면서 세포막을 투과화하기 위해 충분한 세기 및 지속시간을 갖는 전기 펄스를 인가하는 것을 수반한다. 세포막이 "누설되게(leaky)"되면, 둘러싸는 완충액 속의 DNR가 세포에 들어간다. 소정의 생체내(in vivo) 및 생체외(ex vivo) 혈소판 활성화 방법도 펄스 전기 자극을 이용한다.

[0003]

종종 펄스형 전력을 채택하는 의료 기술에서는, 샘플을 자극된 채로 유지하는 용기(예컨대, 큐벳(cuvette))에 펄스 생성 시스템이 직접 결합된다. 직접(즉, 전도성) 결합 시스템에서는, 전기 펄스와 연관된 전류가 샘플을 통해 직접 흐른다. 통상의 사각파 펄스가 전기충격법에 이용되어, 펄스폭, 펄스 진폭, 펄스 수, 및 주파수를 조절할 수 있다. 이로 말미암아 전도성 재료(즉, 금속)로 제조된 특수 용기가 필요하게 되고, 이것은 고가일 수 있거나 생체 또는 생화학적 검체(specimen)에 적합하지 않을 수도 있다.

발명의 내용

[0004]

범위에 있어서 원래 청구하는 발명에 상응하는 소정의 실시형태를 이하에 정리한다. 이들 실시형태는 청구하는

발명의 범위를 한정하려는 것이 아니며, 오히려 이들 실시형태는 발명의 가능한 형태의 간단한 개요를 제공하는 것만을 의도로 한다. 사실상, 본 발명은 이하에 설명하는 실시형태와 같거나 또는 상이할 수 있는 다양한 형태들을 망라할 수 있다.

[0005] 제1 실시형태에 있어서, 전기 펠스 생성 시스템은 메모리와, 디스플레이와, 사용자 입력 디바이스를 포함한다. 펠스 생성 시스템은 또한, 샘플을 수용하는 용기의 양측 상에 배치된 제1 및 제2 전극을 포함하는 샘플 홀더를 포함한다. 펠스 생성 시스템은 상기 제1 및 제2 전극에 펠스를 공급하도록 구성되는 펠스 생성 회로와, 상기 펠스 생성 회로와 상기 제2 전극 사이에 배치되는 용량성 소자를 포함한다. 펠스 생성 회로는 용기에 용량 결합된다. 펠스 생성 시스템은 또한 메모리에 저장된 명령어를 실행하여 펠스 생성 회로를 제어하도록 구성된 프로세서를 포함한다.

[0006] 제2 실시형태에 있어서, 전기 펠스 생성 시스템은 메모리와, 디스플레이와, 사용자 입력 디바이스를 포함한다. 펠스 생성 시스템은 또한, 샘플을 수용하는 용기의 양측 상에 배치된 제1 및 제2 전극을 포함하는 샘플 홀더를 포함한다. 펠스 생성 시스템은 상기 제1 및 제2 전극에 펠스를 공급하도록 구성되는 펠스 생성 회로와, 상기 펠스 생성 회로와 상기 제2 전극 사이에 배치되는 용량성 소자를 포함한다. 용량성 소자는 착탈 가능하거나, 전기 펠스 생성 시스템의 동작중에 바이패싱될 수도 있다. 펠스 생성 시스템은 메모리에 저장된 명령어를 실행하여 펠스 생성 회로와, 그 펠스 생성 회로가 샘플에 직접 결합 또는 용량 결합되는지의 여부를 제어하도록 구성된 프로세서를 포함한다.

[0007] 제3 실시형태에 있어서, 방법은 환자로부터 채혈하는 단계를 포함한다. 성장 인자 방출(growth factor release)과 연관된 원하는 파라미터에 기초하여 하나 이상의 전기 펠스의 시퀀스의 구성이 지정된다. 그리고, 혈액 샘플 또는 그 혈액 샘플로부터 유래된 혈소판 농축 혈장 샘플이 용량 결합형 펠스 생성 시스템을 통해 하나 이상의 펠스형 전계의 시퀀스에 노출되어 그 혈액 샘플 또는 혈소판 농축 혈장에서의 성장 인자의 방출을 트리거한다.

[0008] 제4 실시형태에 있어서, 전기 펠스 생성 시스템은 메모리와, 디스플레이와, 사용자 입력 디바이스를 포함할 수 있다. 펠스 생성 시스템은 또한 샘플 홀더를 포함할 수 있고, 샘플 홀더는 그 샘플 풀더의 양측(opposite sides)에 배치된 제1 전극 및 제2 전극을 포함하며, 상기 샘플 홀더는 샘플 용기를 수용하도록 구성되고, 펠스 생성 회로는 상기 제1 전극 및 제2 전극에 제1 펠스 및 제2 펠스를 공급하도록 구성된다. 제1 펠스는 펠스 지속 시간과 제1 전계 세기를 가지며, 제2 펠스는 펠스 지속시간과 제2 전계 세기를 갖는다. 제1 전계 세기 및 제2 전계 세기는 덧셈의 역원(additive inverse)이다. 펠스 생성 시스템은 메모리에 저장된 명령어를 실행하여 펠스 생성 회로를 제어하도록 구성된 프로세서를 더 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0009] 상기 및 기타 본 발명의 특징, 양태 및 효과는 전체적으로 같은 부분에 같은 부호를 사용하는 첨부 도면을 참조한 이하의 상세한 설명으로부터 더욱 잘 이해될 것이다.

도 1은 본 접근법의 일 실시형태에 따른, 용량 결합형 펠스 생성 시스템 및 부하의 개략도이다.

도 2은 본 접근법의 일 실시형태에 따른, 도 1의 용량 결합형 펠스 생성 시스템 및 부하의 개략도이다.

도 3은 본 접근법의 다른 실시형태에 따른, 도 1의 용량 결합형 펠스 생성 시스템 및 부하의 개략도이다.

도 4는 본 접근법의 일 실시형태에 따른, 생체외 성장 인자 방출 방법을 나타내는 흐름도이다.

도 5는 본 접근법의 일 실시형태에 따른, 부하에 용량 및 직접 양 방식으로 결합되는 펠스 생성 시스템의 개략도이다.

도 6은 비활성화 PRP, 비활성화 전혈 샘플, 및 펠스 생성 시스템에 용량 결합된 PRP 샘플의 혈소판 유래 성장 인자 방출량을 표시하는 그래프이다.

도 7은 비활성화 PRP, 비활성화 전혈 샘플, 및 펠스 생성 시스템에 용량 결합된 PRP 샘플의 혈소판 유래 성장 인자 방출량을 표시하는 그래프이다.

도 8은 본 명세서에서 설명하는 접근법을 포함해 다양한 접근법을 이용한 다양한 혈액 샘플에서의 혈소판 유래 성장 인자 방출량을 표시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010]

본 발명의 대상의 하나 이상의 특정 실시형태에 대해 이하에 설명한다. 이들 실시형태의 간결한 설명을 제공하기 위해, 실제 구현의 모든 특징을 명세서에 기술하지는 않는다. 임의의 엔지니어링 또는 설계 프로젝트와 같은, 임의의 그러한 실제 구현의 개발에 있어서, 다수의 구현에 따른 결정이, 시스템 관련 및 사업 관련 제약의 추종 등의, 개발자의 특정 목표를 달성하도록 이루져야만 하므로 어느 한 구현과 다른 구현이 다를 수 있음이 이해되어야 한다. 또한, 그러한 개발 노력이 복잡하고 시간 소모적이지만, 그럼에도 본 개시내용의 효과를 아는 당업자에게는 설계, 제작 및 제조의 일련의 작업이 될 것임이 이해되어야 한다.

[0011]

본 발명의 다양한 실시형태의 요소를 소개할 때에, 관사("a", "an", "the", 및 "said")는 이들 요소가 하나 이상이 있음을 의미하는 것을 의도된다. 용어 "포함하다("comprising", "including") 및 "구비하다("having")는 총괄적인 것으로 의도되며, 나열되는 요소 외의 추가 요소가 있을 수 있음을 의미한다.

[0012]

본 실시형태들은 펠스형 전력을 채택하는 응용분야의 펠스 생성 시스템에 관한 것이다. 구체적으로, 본 명세서에 설명하는 실시형태는 부하가 큐벳이나 기타 적절한 용기 내에 배치된 생체 샘플일 수도 있는 의료 응용분야에 이용되는 펠스 생성 시스템에 관한 것이다. 펠스 생성 시스템은 대응하는 부하에, 용량 결합에 의해, 일부 실시형태에서는 용량 및 직접 양 방식으로 결합될 수 있다. 부하가 펠스 생성 시스템에 용량 및 직접 양 방식으로 결합될 수 있다면, 오퍼레이터는 사용할 결합 방식을 선택할 수 있다. 본 명세서에서 설명하는 실시형태들이 특정 의료 응용분야에 관한 것이라도, 이들은 발명의 대상의 가능한 사용례일 뿐임을 이해해야 한다. 따라서, 개시하는 기술은, 예를 들어 다른 의학적 치료 응용분야, 생명공학, 식품가공, 수처리(예컨대, 정수), 배기 가스 처리, 오존 생성, 및 이온 주입으로 구현될 수도 있다. 특히, 전기 펠스에 노출되는 샘플은 의학적 치료, 생명공학, 식품가공, 수처리(예컨대, 정수), 배기 가스 처리, 오존 생성, 및/또는 이온 주입 기술에 사용되는 샘플일 수도 있다.

[0013]

전술한 바를 상기하면, 도 1은 펠스 생성 시스템(10)을 도시한다. 펠스 생성 시스템(10)은 펠스 생성 회로(12)와 부하(14)를 포함할 수 있다. 부하(14)는 전극 세트(또는 전극 어레이)(16, 18)를 포함할 수 있고, 전극(16, 18)은 0.01-35 kA 등의 범위와 같이 많은 양의 전류를 흐르게 하도록 설계될 수 있다. 도시하는 실시형태에 있어서, 전극(16, 18)은 큐벳(20)의 양측에서 이격되어 있다. 즉, 큐벳(20)은 전극(16, 18) 사이에 배치되어 이들과 접촉하며, 전극은 컨택(22)을 통해 펠스 생성기에 결합된다. 일 실시형태에 있어서, 큐벳(20)은 혈액 샘플 등의 생체 또는 생화학적 샘플(24)을 유지하도록 구성된다. 소정의 실시형태에 있어서, 큐벳(20)은 샘플 홀더(26)로부터 분리 및/또는 착탈 가능하다. 따라서, 큐벳(20)의 삽입 및 컨택(22)과의 전극(16, 18)의 접촉에 의해 펠스 생성기가 전기 펠스를 생성하게 되고, 큐벳(20) 내의 샘플(24)이 그 펠스에 노출된다. 도시하는 실시형태에서는 큐벳(20)을 나타내고 있지만, 큐벳은 샘플 용기의 일례일 뿐이며, 샘플을 유지하도록 구성된 임의의 적절한 용기가 전극(16, 18) 사이에 배치될 수도 있음이 이해되어야 한다. 소정의 실시형태에 있어서, 큐벳(20) 또는 상응하는 샘플 홀더가 전기 펠스를 도통시킬 수 있다. 큐벳(20)은 전극(16, 18)을 서로로부터 분리시킨다. 앞의 설명에서는 큐벳이 생체 샘플을 유지하고 있다고 하였지만, 부하(14)는 전기 펠스에의 노출로부터 혜택을 받는 임의의 적절한 샘플 및 상응하는 샘플 홀더를 포함할 수도 있음이 이해되어야 한다.

[0014]

소정의 실시형태에 있어서, 시스템(10)은 적절한 제어 및 입력 회로를 포함할 수도 있고, 전용 하우징으로 구현될 수도, 또는 컴퓨터 또는 기타 프로세서 기반의 시스템에 결합될 수도 있다. 시스템(10)은 펠스 생성 회로(12)를 제어하는 프로세서(28)를 포함할 수 있다. 시스템(10)의 추가 구성요소로는 프로세서(28)에 의해 실행되는 명령어를 저장하는 메모리(30)를 포함할 수도 있다. 이러한 명령어는 펠스 생성 회로(12)에 의해 생성하는 전기 펠스에 대한 프로토콜 및/또는 파라미터를 포함할 수 있다. 프로세서(28)는 예컨대 범용 단일칩 또는 다중 칩 마이크로프로세서를 포함할 수도 있다. 또한, 프로세서(28)는 용도 특유의 프로세서 또는 회로 등의 임의의 통상적 특수 용도 프로세서일 수도 있다. 메모리(30)는 대용량 저장 디바이스, 플래시 메모리 디바이스, 분리식 메모리 등일 수 있다. 또한, 디스플레이(32)는 시스템(10)의 동작에 관한 지시를 오퍼레이터에 제공할 수도 있다. 시스템(10)은 펠스 생성 회로(12)를 작동시키고/시키거나 적절한 파라미터를 선택하기 위한 사용자 입력 디바이스(34)(예컨대, 키보드, 마우스, 터치스크린, 트랙볼, 핸드헬드 디바이스 또는 컨트롤러 또는 이들의 임의의 조합)를 포함할 수 있다.

[0015]

도시하는 실시형태에 있어서, 시스템(10)은 생체외 혈소판 활성화에 이용된다. 예를 들어, 샘플은, 신체로부터 추출해서 혈소판 농도를 강화시켜 가공된 혈액 제제(blood product)(예컨대, 혈소판 농축 혈장)일 수도 있다. 다른 실시형태에 있어서, 시스템(10)은 생체내 기술에도 이용될 수 있다. 따라서, 시스템(10)은 부하 내에서 또는 부하에 전기 펠스를 전달하는 이격된 전극들을 구비한 원드(wand) 또는 기타 핸드헬드 디바이스로서 구현될

수 있다.

[0016] 본 명세서에서 제시하는 펄스 생성 시스템(10)은 단일 용도 디바이스(예컨대, 혈소판 활성화 전용)로서, 또는 본 명세서에서 설명하는 바와 같이, 혈소판 활성화 외에 전기충격법 등의 기타 전계 노출 응용분야에 이용될 수 있는 다용도 디바이스로서 구현될 수 있는 것이 구상된다. 또한, 시스템(10)은 하나 이상의 프로토콜에 따라 전기 펄스를 생성하도록 구성될 수 있다. 프로토콜은 사용자 입력에 의해 생성되고/되거나, 사용자에 의해 선택되도록 메모리(30)에 저장될 수도 있다. 일 실시형태에 있어서, 시스템(10)은 샘플(24)이 배치되면 작동을 시작하게 하는 입력 외에 활성 프로토콜에 대한 임의의 사용자 입력 없이 동작할 수 있다. 상기 실시형태에 있어서, 펄스 생성 회로(12)는 프로세서(28)의 제어 하에서, 미리 정해진 전계 세기, 펄스 길이 및/또는 총 노출 시간을 가진 단일 프로토콜을 조종하도록 동작할 수 있다. 이러한 프로토콜은 실험적으로 또는 이론적 연구로 결정될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 시스템(10)은 전계 세기, 펄스 길이, 및/또는 총 노출 시간에 관련된 사용자 입력을 수신하도록 구성될 수도 있다. 또한, 시스템(10)은 사용자 입력 및/또는 저장된 프로토콜 세팅에 따라서 상이할 수 있는 일련의 펄스를 생성하거나 특정 펄스 형상을 생성하도록 구성될 수도 있다.

[0017] 시스템(10)에 의해 생성된 펄스는 응용분야에 따라, 약 1 나노초 내지 약 100 마이크로초의 지속시간 및 약 0.1 kV/cm 내지 350 kV/cm의 전계 세기를 가질 수 있다. 전극(16, 18) 사이의 간격은 전계의 세기에 영향을 끼칠 수 있으며, 인가 전압 및 전극 갭 간격의 비율로서 정의될 수 있다. 예를 들어, 큐벳이 전극들 사이에 1 cm 갭을 제공하면, 큐벳을 1 kV에 노출시킬 경우 1 kV/cm의 전계 세기가 생긴다. 시스템에 의해 생성된 펄스가 적어도 10 kV/cm, 50 kV/cm 등이면, 이를 펄스는 샘플(24)의 파괴 전계를 초과해서는 안 된다.

[0018] 종래의 시스템에 있어서, 펄스 생성 시스템은 대응하는 부하에 직접 결합되어 전류가 펄스 생성 회로로부터 샘플을 직접 통과해 흐르게 된다. 이 경우에, 큐벳, 또는 일반적으로 샘플 용기는 전도성(즉, 금속) 재료로 구성될 수 있는데, 이것은 고가일 수 있거나, 또는 샘플의 특성 등의 이유에서 다른 식으로 바람직하지 않을 수도 있다. 또한, 샘플은 금속성 표면과의 접촉으로 오염되게 될 수도 있다. 큐벳(20)은 또한 전기적 파괴(예컨대, 아크방전) 가능성을 줄이는 소정의 특성을 가져야 할 수도 있다.

[0019] 샘플 홀더(26)에 대한 요건을 줄이거나 없애기 위해, 도시하는 실시형태에서는, 큐벳(20), 펄스 생성 시스템(10)이 부하(14)에 용량 결합될 수 있다. 시스템(10)은 도 1에 도시하는 바와 같이, 펄스 생성 회로(12)와 샘플(24) 사이에 배치되는 용량성 소자(36)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 용량성 소자(36)는 펄스 생성 회로(12)와 전극(16) 사이에 배치될 수도 있다. 용량 결합형 시스템(10)에 있어서, 용량성 소자(36)는 직류(DC)가 샘플(24)을 통과하는 것을 막고 양극성 임펄스 전류(bipolar impulsive current)가 샘플을 통과하게 한다.

[0020] 용량성 소자(36)는 커패시터로서 기능하는 임의의 적절한 구성요소 또는 재료일 수 있으며, 샘플(24)과 직렬로 배치된다. 예를 들어, 용량성 소자(36)는 도 2에 도시하는 바와 같이, 펄스 생성 회로(12)의 단부에 배치된 커패시터일 수도 있다. 커패시터(36)는 도 3에 도시하는 바와 같이, 전극(16)과 샘플(24) 사이에 배치될 수도 있다. 예를 들어, 커패시터(36)는 큐벳 내의 샘플 홀더(36)와 전극(16) 사이에 위치한 구획부에 부착될 수도 있다.

[0021] 일부 실시형태에 있어서, 용량성 소자(36)는 큐벳(20)일 수도 또는 일반적으로 샘플 용기일 수도 있다. 큐벳(20)은 비전도성 재료(예컨대, 석영, 플라스틱)으로 제조될 수도 있는데, 이 경우 큐벳은 커패시터로서 기능하게 된다. 비전도성 재료는 전도성 재료에 비해 저가이고 살균하기가 더 용이하며 덜 오염될 수 있다. 비전도성 재료는 또한 더 용이하게 이용 가능하다. 예를 들어, 시스템(10)이 혈소판 활성화에 이용되면, 샘플 홀더(26)는 샘플(24)(즉, 혈액)을 채집하는데 이용되는 주사기일 수도 있다.

[0022] 일부 실시형태에 있어서, 용량 결합을 이용한 펄스 생성 시스템(10)은 양극성 펄스를 생성하도록 구성될 수 있다. 프로세서(28)는 2개의 전기 펄스가 차례로 하나씩 생성될 수 있도록 펄스 생성 회로(12)를 제어할 수 있다. 이를 2개의 전기 펄스는 동일한 펄스 지속시간을 가질 수 있다. 그러나, 전기 펄스들의 진폭은 덧셈의 역원(additive inverse)일 수 있다. 예를 들어, 제1 전기 펄스는 전계 세기가 50 kV/cm일 수 있고, 제2 전기 펄스는 전계 세기가 -50 kV/cm일 수 있다. 이해하고 있는 바와 같이, 제1 펄스의 극성이 제2 펄스의 극성과 반대이기만 하다면, 제1 펄스는 포지티브 극성일 수 있고 제2 펄스는 네거티브 극성일 수 있으며, 그 반대도 가능하다.

[0023] 용량 결합을 이용한 펄스 생성 시스템은 샘플을 전기로 자극하는 결과에 관한 혜택을 얻을 수 있다. 예를 들어, 전기 자극을 이용하는 혈소판 활성화 기술에서는, 성장 인자 방출 레이트가, 용량 결합형 펄스 생성 시스템에

의해 방출되는 전기 펄스의 유형에 따라 변할 수도 있다. 실제로, 전기 펄스 a는 성장 인자 a가 즉시 방출되게 하고 성장 인자 b가 후속으로 방출되게 할 수 있다. 한편, 전기 펄스 b는 프로세스의 도중에 성장 인자 b가 배출되는 동안, 성장 인자 a에 대해 정상 방출 레이트가 되게 할 수 있다. 변하는 성장 인자 방출과 연관된 펄스에 대한 특성은 실험에 의거한 연구로 결정될 수 있다. 이들 펄스 구성은 메모리(30)에 저장된 프로토콜에 포함될 수도 있고, 또는 사용자 입력에 의해 지정될 수 있다.

[0024] 도 4에 나타내는 바와 같이, 성장 인자 방출을 트리거하는 방법(40)이 시스템(10)과 함께 이용될 수 있다. 방법(40)의 소정의 단계들은 오퍼레이터에 의해 행해질 수 있는 반면 방법의 다른 단계들은 시스템(10)에 의해 행해질 수 있음이 이해되어야 한다. 단계 42에서, 직원(예컨대, 의사나 간호사)이 환자로부터 채혈하고, 이 혈액은 단계 44에서 PRP 샘플을 생성하도록 원심분리된다. 도시하는 구현에서는, 직원이 단계 46에서 특정 양의 성장 인자 방출을 트리거하기 위해 PRP 샘플에 인가할 하나 이상의 펄스의 정확한 시퀀스 및 구성을 결정한다. 다른 실시형태에 있어서, 직원은 방출되는 성장 인자의 원하는 유형 및/또는 원하는 방출 레이트에 기초하여 펄스의 정확한 시퀀스를 결정할 수도 있다. 단계 48 동안, PRP 샘플이 하나 이상의 펄스에 노출되어 단계 50에서 성장 인자 방출을 트리거한다. 마지막으로, 단계 52에서, 성장 인자가 PRP 샘플로부터 채집된다.

[0025] 소정의 응용분야가 용량 결합으로부터 혜택을 볼 수 있다면, 다른 응용분야에서는 직접 결합으로부터 이득을 얻을 수 있다. 이처럼, 응용분야에 기초하여 펄스 생성 시스템(10)이 부하(14)에 용량 결합 또는 직접 결합 가능한 것이 바람직하다. 예를 들어, 전술한 바와 같이, 용량 소자(36)는 전극(16)과 샘플 홀더(26) 사이에 배치되는 커패시터일 수도 있다. 커패시터(36)는 시스템(10)이 보통 직접 결합을 이용할 경우에는 떼어질 수 있고, 용량 결합이 바람직할 경우에는 오퍼레이터가 커패시터(36)를 부착한다. 마찬가지로, 오퍼레이터는 직접 결합이 바람직할 경우에는 전도성 샘플 홀더(26)를, 그리고 용량 결합이 바람직할 경우에는 비전도성 샘플 홀더(26)를 이용할 수도 있다.

[0026] 대안으로, 펄스 생성 회로(12)는 전류가 부하(14)에 직접 흐르게 하거나(즉, 직접 결합), 도 5에 도시하는 바와 같이, 부하(14) 앞에서 용량성 소자(36)를 통해 전류를 경유시키는(즉, 용량 결합) 회로를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 펄스 생성 회로(12)는 부하(14)에 대해 별별로 직접 결합을, 그리고 부하(14)와 직렬로 용량성 소자(36)(예컨대, 커패시터)(즉, 용량 결합)를 포함할 수도 있다. 프로세서(28)는 직접 결합 또는 용량 결합 중 하나를 통해 전류가 부하(14)에 흐르게 하는 2개의 스위치(54)를 제어할 수 있다. 스위치(54)는 실리콘 제어형 정류기, 전력 트랜지스터, 릴레이 스위치, 또는 기타 유사 디바이스 등의, 전기적 도통 상태와 비도통 상태 사이를 선택적으로 변경할 수 있는 임의의 디바이스일 수 있다. 대안으로, 프로세서(28)는 아날로그 또는 디지털 멀티플렉서 등의, 원하는 결합 방식과 연관된 회로를 선택할 수 있는 기타 디바이스를 제어할 수 있다. 프로세서(28)는 시스템(10)이 이용해야 하는 결합 방식을 지정하는 사용자 입력을 수신할 수 있다. 생성되는 펄스의 특성을 지정하는, 메모리(30)에 저장된 프로토콜도 직접 결합 또는 용량 결합의 이용 여부를 지정할 수 있다.

[0027] 일부 응용분야에서는 직접 결합과 용량 결합을 교대로 하는, 부하(14)에 전달되는 일련의 전기 펄스로부터 이득을 얻을 수도 있다. 이러한 구성은 메모리(30)에 저장된 프로토콜에 포함될 수도 있고, 또는 사용자 입력에 의해 지정될 수도 있다.

[0028] 실시예

[0029] 혈소판 활성화중에 성장 인자 방출량을 제어

[0030] 도 6은 본 명세서에서 설명하는 바와 같이, 용량 결합 접근법과 함께, 전기 자극을 이용하는 다양한 유형의 혈액 샘플의 성장 인자 방출량을 나타낸다. 활성화되지 않은 혈소판 농축 혈장(PR, platelet rich plasma), 활성화지 않은 전혈 샘플, 및 용량 결합형 펄스 생성 시스템의 전기 자극을 통해 활성화된 PRP 샘플을 포함하는 샘플들에 대한 결과를 보여주고 있다. PRP 샘플은 전압 700 V(전계 세기 3.5 kV/cm), 전류 30 A의 양극성 펄스에 노출되었다. 도시하는 바와 같이, 용량 결합 PRP 샘플에 존재하는 혈소판 유래 성장 인자(PDGF, platelet derived growth factor)의 양은 비활성화된 PRP 샘플 및 전혈 샘플보다 약 2배이다.

[0031] 도 7은 도 6에서와 유사한 유형의 샘플의 성장 인자 방출량을 나타내고 있지만, 더 높은 용량 결합 전압이 기준선, 비활성화 PRP 및 전혈에 비해 더 많은 성장 인자 방출을 트리거한다. 여기서, 용량 결합 PRP 샘플은 전압 1200 V(전계 세기 6 kV/cm), 전류 60 A의 양극성 펄스에 노출되었다. 용량 결합 PRP 샘플에서 방출된 PDGF 양은 비활성화 PRP 샘플보다 6배 더 많았고 전혈 샘플보다는 약 13배 더 많았다. 도시하는 바와 같이, 펄스 생성 시스템이 샘플에 용량 결합될 경우에 전기 전극의 전압 및 전류 특성은 기준선보다 성장 인자 방출량에 영향에 미친다. 용량 결합형 펄스 생성 시스템의 효율성을 더 설명하기 위해, 도 8은 비활성화 RPR 샘플, 전기 자극에 노

출되지 않은 전혈 샘플, 소유래 트롬빈(bovine thrombin)으로 활성화된 혈액 샘플, 및 용량 결합 PRP 샘플의 PDGF 방출량을 비교한다.

[0032]

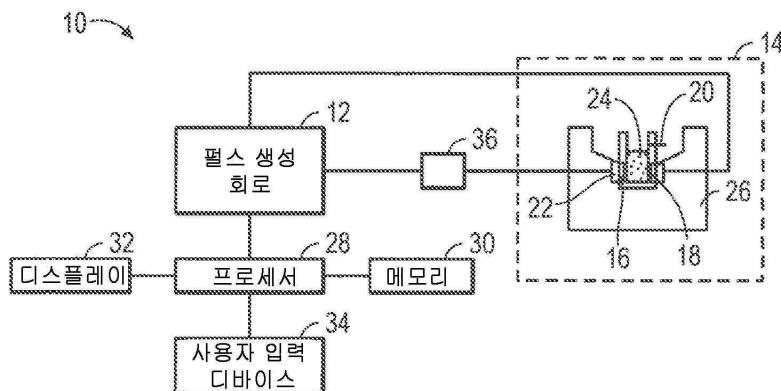
개시하는 실시형태들 중 하나 이상은 단독으로 또는 조합으로, 다양한 응용분야에서 펠스형 전력을 제공하기에 유용한 하나 이상의 기술적 효과를 제공할 수 있다. 소정의 실시형태에서는 오퍼레이터가 펠스 생성 시스템에서 샘플 훌더에 대해 비전도성 재료를 사용하게 할 수 있다. 예를 들어, 본 용량 결합형 펠스 생성 시스템은 샘플 훌더로서 주사기 또는 기타 플라스틱 용기를 이용할 수도 있다. 이들 비전도성 샘플 훌더는 종래의 펠스 생성 시스템에서 사용된 샘플 훌더보다 덜 고가이고, 살균하기가 용이하며, 보다 이용하기 쉽다. 추가로, 본 용량 결합형 펠스 생성 시스템을 이용하여 전기적으로 자극되는 샘플들은 사용되는 펠스의 유형에 기초하여 상이할 수도 있다. 실례로, 혈소판 활성화를 위한 본 용량 결합형 펠스 생성 시스템에 대한 펠스 파라미터를 변화시키면 성장 인자 방출량을 조절할 수 있다. 다른 실시형태에서는 오퍼레이터가 펠스 생성 시스템에서 직접 결합 또는 용량 결합을 이용하게 할 수도 있다. 예를 들어, 본 펠스 생성 시스템은 전류가 샘플에 직접 흐르게 하거나(즉, 직접 결합) 또는 용량성 소자를 통해 전류를 경로 전환(즉, 용량 결합)할 수 있는 적절한 제어 및 펠스 생성 회로를 포함할 수 있다. 본 명세서 내의 기술적 효과 및 기술적 과제는 예시적이며 한정적이 아니다. 명세서에서 설명한 실시형태들은 다른 기술적 효과를 가질 수도 있고 다른 기술적 과제를 해결할 수 있다는 것을 주지해야 한다.

[0033]

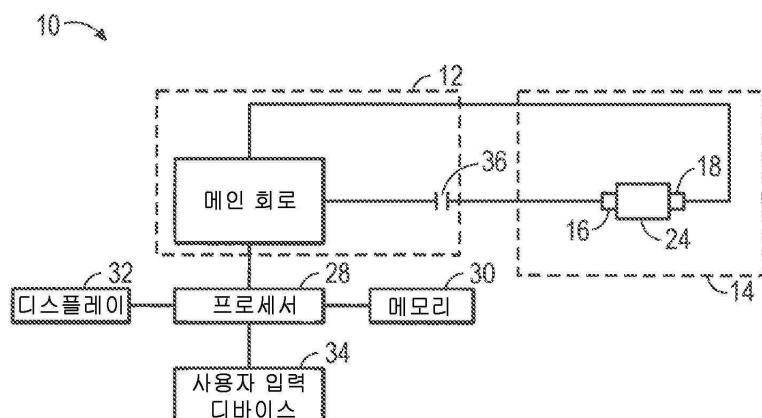
본 발명의 소정의 특징만을 도시하고 설명하였으나, 다른 변형 및 변화도 당업자에게 발상될 것이다. 그러므로, 첨부하는 청구범위는 본 발명의 진정한 사상 내에 있는 모든 그러한 변형 및 변화를 포함하도록 의도되는 것이 이해되어야 한다.

도면

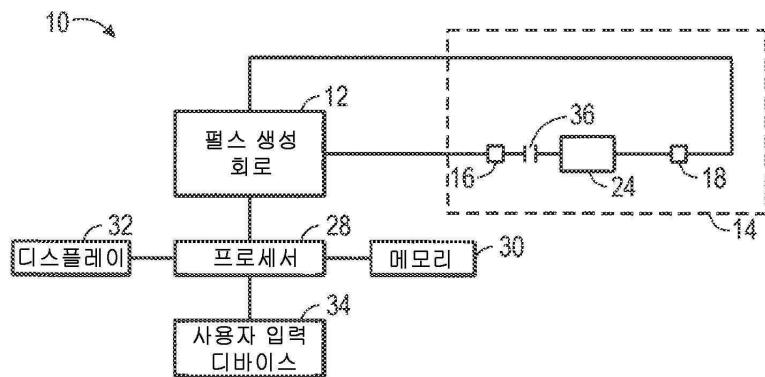
도면1



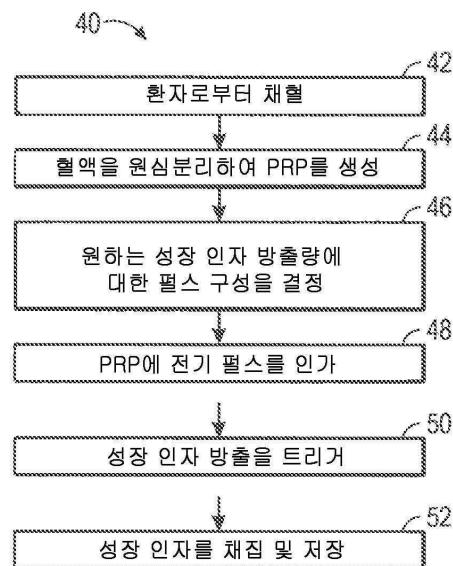
도면2



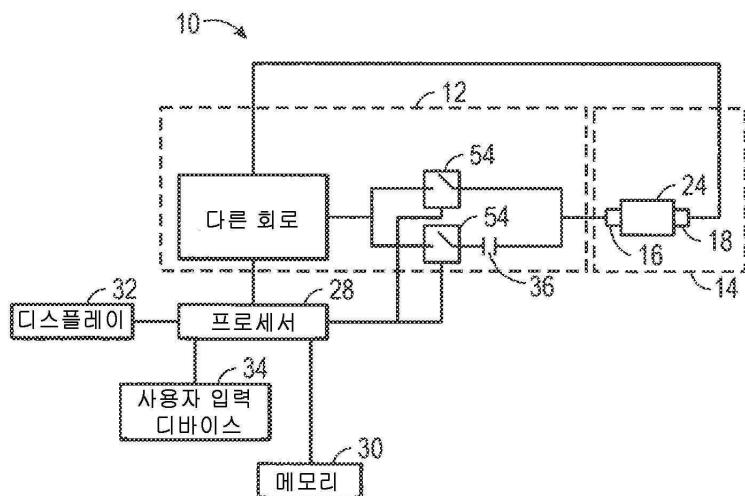
도면3



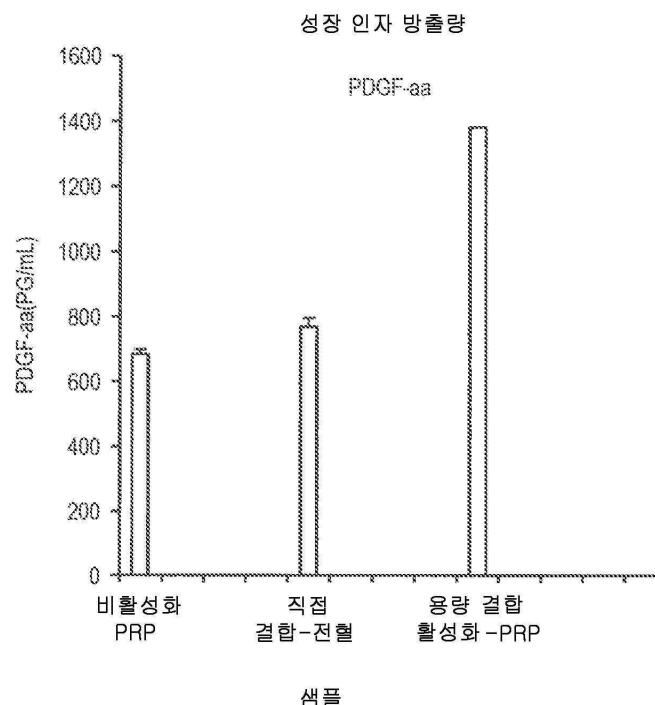
도면4



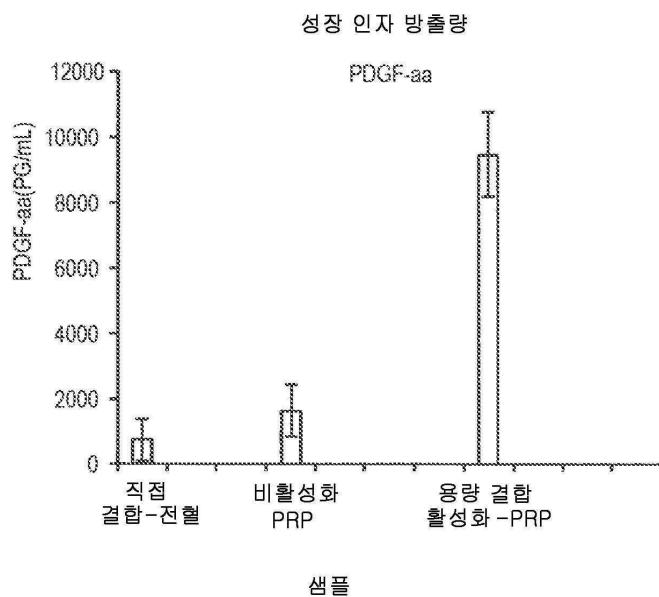
도면5



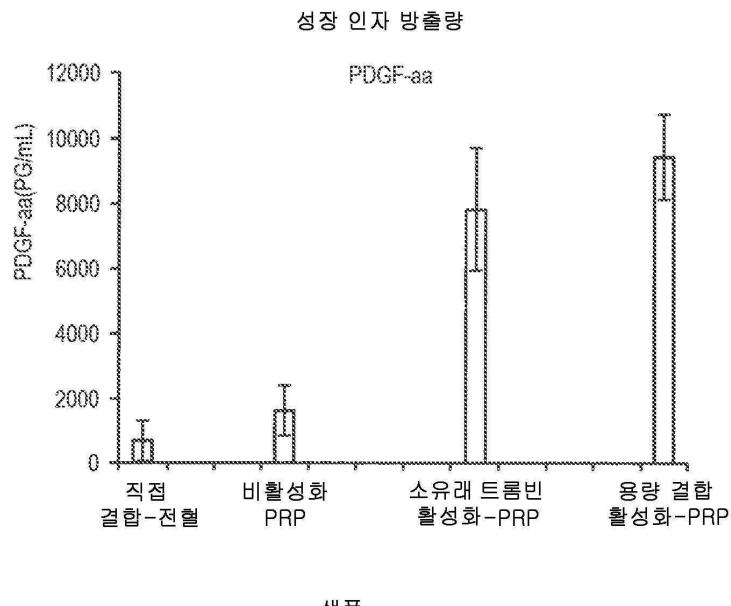
도면6



도면7



도면8



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 13

【변경전】

제8항에 있어서,

상기 스위칭 회로부는, 상기 제1 저항성 경로 내에 배치된 제1 스위치 및 상기 제2 저항성 경로 내에 배치된 제2 스위치를 포함하는 것인, 전기 펄스 생성 시스템.

【변경후】

제8항에 있어서,

상기 스위칭 회로는, 상기 제1 저항성 경로 내에 배치된 제1 스위치 및 상기 제2 저항성 경로 내에 배치된 제2 스위치를 포함하는 것인, 전기 펄스 생성 시스템.