



- (51) 국제특허분류:
G01N 33/15 (2006.01) A61B 5/0402 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/007861
- (22) 국제출원일: 2015년 7월 28일 (28.07.2015)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0003617 2015년 1월 9일 (09.01.2015) KR
- (71) 출원인: 연세대학교 산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION YONSEI UNIVERSITY) [KR/KR]; 120-749 서울시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교), Seoul (KR).
- (72) 발명자: 박희남 (PAK, Hui Nam); 120-752 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의료원 심장내과 (신촌동), Seoul (KR). 이영선 (LEE, Young Seon); 120-752 서울시 서대문구 연세로 50-1, 신촌세브란스병원 (신촌동), Seoul (KR).
- (74) 대리인: 윤병국 (YOON, Byong Kuk) 등; 135-502 서울시 강남구 테헤란로 108길 11, 3층 (대치동, 삼호빌딩), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

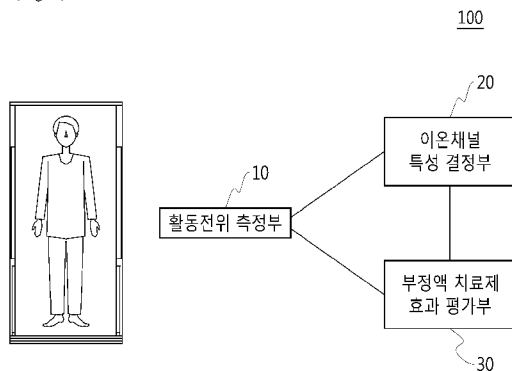
공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: SYSTEM AND METHOD FOR EVALUATION EFFECTS OF ANTIARRHYTHMIC AGENT

(54) 발명의 명칭 : 부정맥 치료제 효과 평가 시스템 및 방법

[Fig. 1]



10 ... Action potential measurement part
20 ... Ion channel characteristics determination part
30 ... Antiarrhythmic agent effect evaluation part

(57) Abstract: The present invention relates to a system and method for evaluating effects of an antiarrhythmic agent, wherein the system comprises: an action potential measurement part for measuring the cardiac action potential of a patient; an ion channel characteristics determination part for determining ion channel characteristics of the patient using the measured action potential; and an antiarrhythmic agent effect evaluation part for reflecting characteristics of the antiarrhythmic agent on the determined ion channel characteristics of the patient to mock-evaluate therapeutic effects. According to the present invention, the ion channel characteristics can be conveniently determined by measuring the cardiac action potential of the patient, thereby preventing the risk of collecting cardiac cells of the patient, and the therapeutic effects of the antiarrhythmic agent, of which the effect and safety vary significantly depending on the individual ion channel characteristics, can be mock-evaluated even without being directly used for the patient.

(57) 요약서: 본 발명은 부정맥 치료제 효과 평가 시스템 및 방법에 관한 것으로서, 환자의 심근 활동전위 (Cardiac Action Potential)를 측정하는 활동전위 측정부, 상기 측정된 활동전위를

[다음 쪽 계속]



이용하여 환자의 이온 채널 특성을 결정하는 이온채널 특성 결정부 및 상기 결정된 환자의 이온 채널 특성에 부정맥 치료제의 특성을 반영하여 치료 효과를 모의 평가하는 부정맥 치료제 효과 평가부를 포함하는 것을 특징으로 한다. 본 발명에 따르면, 환자의 심근 활동전위를 측정하여 간편하게 이온채널의 특성을 결정할 수 있으므로, 환자의 심근 세포를 채취해야 하는 위험을 방지할 수 있으며, 개인별 이온채널의 특성에 따라 효과와 안전성 여부가 확연히 차이가 나는 부정맥 치료제를 직접 환자에게 사용해보지 않고도 치료 효과를 모의 평가할 수 있는 효과가 있다.

명세서

발명의 명칭: 부정맥 치료제 효과 평가 시스템 및 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 부정맥 치료제 효과 평가 시스템에 관한 것으로서, 구체적으로 환자 개개인의 이온 채널 특성을 파악하여 결정한 부정맥 치료제의 효과를 평가할 수 있는 시스템에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 부정맥(Arrhythmia)이란 심장에서 전기 자극이 잘 만들어지지 못하거나 자극의 전달이 제대로 이루어지지 않음으로 인해 규칙적인 수축이 계속되지 못하여 심장 박동이 비정상적으로 빨라지거나 늦어지거나 혹은 불규칙해지는 증상을 의미하며, 급사나 뇌졸중의 원인을 제공한다.
- [4] 부정맥의 치료방법으로는 부정맥 전극도자 절제 시술과 같이 심장조직을 소작함으로써 심장의 전기적 전도를 차단하여 부정맥을 막을 수 있는 수술요법이 있으나, 심장의 어느 부위에 절제 시술을 진행해야 최적의 효과를 도출할 수 있는지 사전에 파악하기 어려운 문제점이 있다. 따라서 최근에는 약물로 부정맥을 치료할 수 있는 부정맥 치료제가 많이 사용되고 있다.
- [5] 이러한 부정맥 치료제는 I내지 IV군 항부정맥제 등과 같이 여러 종류가 있으며, 어느 것이나 심장세포의 이온채널을 조절하므로, 개인의 이온채널의 양상에 따라 그 효과와 안전성 여부가 확연히 차이가 난다는 문제점이 있다. 따라서 개인별 이온채널의 특성을 사전에 결정 가능하다면, 각 환자에게 효과와 안전성이 보장될 수 있는 부정맥 치료제를 선택할 수 있을 것이다. 더 나아가, 선택한 부정맥 치료제의 특성을 반영하여 치료 효과를 모의 평가해볼 수도 있을 것이다.
- [6] 본 발명은 개인별 이온채널의 특성을 결정하고, 그에 따라 선택한 부정맥 치료제의 치료 효과를 모의 평가할 수 있는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템 및 방법을 제안하기로 한다.

[7]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 본 발명은 환자의 심근 세포를 채취하는 위험을 감수하지 않고도 개인별 이온채널의 특성을 결정할 수 있는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템 및 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [9] 또한, 결정된 개인별 이온채널의 특성에 따라 선택한 부정맥 치료제를 직접 환자에게 사용해보기 않고 치료 효과를 모의 평가할 수 있는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템 및 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

- [10] 한편, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 기술적 과제로 제한되지 않으며, 이하에서 설명할 내용으로부터 통상의 기술자에게 자명한 범위 내에서 다양한 기술적 과제가 도출될 수 있다.

[11]

과제 해결 수단

- [12] 본 발명의 일 실시 예에 따른 부정맥 치료제 효과 평가 시스템 및 방법에 관한 것으로서, 환자의 심근 활동전위(Cardiac Action Potential)를 측정하는 활동전위 측정부, 상기 측정된 활동전위를 이용하여 환자의 이온 채널 특성을 결정하는 이온채널 특성 결정부 및 상기 결정된 환자의 이온 채널 특성에 부정맥 치료제의 특성을 반영하여 치료 효과를 모의 평가하는 부정맥 치료제 효과 평가부를 포함하는 것을 특징으로 한다. 본 발명에 따르면, 환자의 심근 활동전위를 측정하여 간편하게 이온채널의 특성을 결정할 수 있으므로, 환자의 심근 세포를 채취해야 하는 위험을 방지할 수 있으며, 개인별 이온채널의 특성에 따라 효과와 안전성 여부가 확연히 차이가 나는 부정맥 치료제를 직접 환자에게 사용해보지 않고도 치료 효과를 모의 평가할 수 있는 효과가 있다.
- [13] 또한, 상기 활동전위 측정부는, 환자의 심근 활동전위를 전극도자로 측정하여 전기 조율 프로토콜로 기록할 수 있으며, 사람에 대한 모든 이온채널의 생리학적 컨덕턴스 최대값이 저장된 이온채널 값 저장부, 상기 이온채널 값 저장부에 저장된 생리학적 컨덕턴스 값 중에서 이온채널 재구도와 연관된 n 개의 이온채널의 생리학적 컨덕턴스 최대값을 추출하여 파라미터 P_1 내지 P_n 으로 설정하고, 이를 균일 분포(Uniform Distribution)를 갖도록 변환하는 파라미터 추출부 및 상기 균일 분포를 갖도록 변환한 파라미터 중에서 임의의 P_1 내지 P_n 을 K 번 이상 추출하여 파라미터 집합 S_1 내지 S_K 로 설정하는 파라미터 집합 설정부를 포함할 수 있다.
- [14] 아울러, 상기 이온채널 특성 결정부는, 상기 파라미터 집합 S_1 내지 S_K 에서 하나의 파라미터 집합 $S_i(i=K)$ 를 랜덤으로 M 회 이상 선택하는 파라미터 집합 선택부 및 상기 선택한 M 개 이상의 파라미터 집합 S_i 를 대상으로 전기 조율 프로토콜을 모의 실행하여 활동전위 길이(Action Potential Duration)와 조율 간격 연관 그래프를 M 개 이상 생성하는 그래프 생성부를 더 포함할 수 있으며, 추가적으로 상기 파라미터 집합 추출부가 추출한 파라미터 집합 S_j 에 포함되는 n 개의 파라미터가 나타내는 이온채널의 생리학적 컨덕턴스 값을 상기 이온채널 값 저장부에서 추출하여 환자의 이온채널 특성을 도출하는 이온채널 특성 도출부를 더 포함할 수도 있다.
- [15] 한편, 상기 파라미터 집합 추출부는, 상기 그래프 생성부가 생성한 그래프의 활동전위 길이와 활동전위 측정부가 측정한 환자의 심근 활동전위의 차이를 제공하여 합산한 후, 그 제공근을 오차로 산출할 수 있으며, 상기 n 은 8이며, 상기 n 개의 이온채널은, I_{Na} , $I_{Ca,L}$, I_{K1} , I_{Kr} , I_{NaK} , I_{Naca} , I_{To} , I_{Kur} 이온채널일 수 있고, 상기 K 와

M은 10,000일 수 있다.

- [16] 또한, 본 발명의 또 다른 실시 예에 따른 부정맥 치료제 효과 평가 방법은 (a) 활동전위 측정부가 환자의 심근 활동전위를 측정하는 단계, (b) 이온채널 특성 결정부가 상기 측정한 활동전위를 이용하여 환자의 이온채널 특성을 결정하는 단계 및 (c) 부정맥 치료제 모의 평가부가 상기 결정된 환자의 이온채널 특성에 부정맥 치료제의 특성을 반영하여 치료 효과를 모의 평가하는 단계를 포함하고, 상기 (b)단계는 (b-1) 파라미터 추출부가 상기 이온채널 값 저장부에 저장된 생리학적인 컨덕턴스 값 중에서 이온채널 재구도와 연관된 n 개의 이온채널의 생리학적인 컨덕턴스 최대값을 추출하여 파라미터 P_1 내지 P_n 으로 설정하고, 이를 균일 분포(Uniform Distribution)를 갖도록 변환하는 단계 및 (b-2) 파라미터 집합 설정부가 상기 균일 분포를 갖도록 변환한 파라미터 중에서 임의의 P_1 내지 P_n 을 K 번 이상 추출하여 파라미터 집합 S_1 내지 S_K 로 설정하는 단계, (b-3) 파라미터 집합 선택부가 상기 파라미터 집합 S_1 내지 S_K 에서 하나의 파라미터 집합 S_i ($i=K$)를 랜덤으로 M 회 이상 선택하는 단계, (b-4) 그래프 생성부가 상기 선택한 파라미터 집합 S_i ($i=K$)를 대상으로 전기 조율 프로토콜을 모의 실행하여 활동전위 길이(Action Potential Duration)와 조율 간격 연관 그래프를 M 개 이상 생성하는 단계, (b-5) 파라미터 집합 추출부가 상기 그래프 생성부가 생성한 그래프의 활동전위 길이와 활동전위 측정부가 측정한 환자의 심근 활동전위의 오차를 산출하고, 상기 오차의 범위가 기 설정한 값보다 작은 파라미터 집합 S_j ($j=K$)를 추출하는 단계, (b-6) 이온채널 특성 도출부가 상기 파라미터 집합 추출부가 추출한 파라미터 집합 S_j ($j=K$)에 포함되는 n 개의 파라미터가 나타내는 이온채널의 생리학적인 컨덕턴스 값을 상기 이온채널 값 저장부에서 추출하여 환자의 이온 채널 특성을 도출하는 단계를 포함하여, 상기 부정맥 치료제 효과 평가 시스템과 동일한 효과를 도출할 수 있다.

[17]

발명의 효과

- [18] 본 발명에 따르면, 환자의 심근 활동전위를 측정하여 간편하게 이온채널의 특성을 결정할 수 있으므로, 환자의 심근 세포를 채취해야 하는 위험을 방지할 수 있는 효과가 있다.
- [19] 또한, 개인별 이온채널의 특성에 따라 효과와 안전성 여부가 확연히 차이가 나는 부정맥 치료제를 직접 환자에게 사용해보기 않고도 치료 효과를 모의 평가할 수 있는 효과가 있다.
- [20] 한편, 본 발명의 효과는 이상에서 언급한 효과들로 제한되지 않으며, 이하에서 설명할 내용으로부터 통상의 기술자에게 자명한 범위 내에서 다양한 효과들이 포함될 수 있다.

[21]

도면의 간단한 설명

- [22] 도 1은 본 발명의 일 실시 예에 따른 부정맥 치료제 효과 평가 시스템의 전체 구성을 나타내는 도면이다.
- [23] 도 2는 Franz의 전극도자를 나타낸 도면이다.
- [24] 도 3은 대한민국 등록특허공보 제10-1443156호(2014.09.16)에 기재된 전극도자를 나타낸 도면이다.
- [25] 도 4는 환자의 심근 활동전위 파형을 나타낸 도면이다.
- [26] 도 5는 도 4에 도시된 심근 활동전위 파형 중 하나를 나타낸 그래프이다.
- [27] 도 6은 도 5로부터 산출한 환자의 단상 활동전위 기록에 대한 그래프이다.
- [28] 도 7은 본 발명의 일 실시 예에 따른 이온채널 특성 결정부의 구성을 나타내는 도면이다.
- [29] 도 8은 전기 조율 프로토콜을 10,000회 모의 실행하여 생성한 10,000개의 조율 간격 연관 그래프를 나타낸 도면이다.
- [30] 도 9는 도 8의 그래프에 환자의 활동전위 그래프를 겹쳐놓은 모습을 나타낸 도면이다.
- [31] 도 10은 도 9에 따라 결정된 환자의 I_{Na} , I_{CaL} , I_{K1} , I_{Kr} 이온채널의 최대값을 나타낸 도면이다.
- [32] 도 11은 본 발명의 또 다른 실시 예에 따른 부정맥 치료제 효과 평가 방법에 대한 순서도를 나타낸 도면이다.
- [33] 도 12는 이온채널 특성 결정부가 환자의 이온채널 특성을 결정하는 방법에 대한 순서도를 나타낸 도면이다.
- [34] 한편, 본 명세서의 도면에서 사용된 부호는 다음과 같다.
- [35]
- [36] 100: 부정맥 치료제 효과 평가 시스템
- [37] 10: 활동전위 측정부
- [38] 20: 이온채널 특성 결정부
- [39] 21: 이온채널 값 저장부 22: 파라미터 추출부
- [40] 23: 파라미터 집합 설정부 24: 파라미터 집합 선택부
- [41] 25: 그래프 생성부 26: 파라미터 집합 추출부
- [42] 27: 이온채널 특성 도출부
- [43] 30: 부정맥 치료제 효과 평가부
- [44]

발명의 실시를 위한 형태

- [45] 이하, 본 발명의 일부 실시 예들을 예시적인 도면을 통해 상세하게 설명한다. 설명하는 실시 예들은 본 발명의 기술 사상을 당업자가 용이하게 이해할 수 있도록 제공되는 것으로 이에 의해 본 발명이 한정되지 않으며, 관련된 공지 구성 또는 기능에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명은 생략한다.

- [46] 또한, 첨부된 도면에 표현된 사항들은 본 발명의 실시 예들을 쉽게 설명하기 위해 도식화된 도면으로 실제로 구현되는 형태와 상이할 수 있으며, 각 도면의 구성요소들에 참조부호를 부가함에 있어서, 동일한 구성요소들에 대해서는 비록 다른 도면상에 표시되더라도 가능한 한 동일한 부호를 가지도록 하고 있음에 유의해야 한다.
- [47] 또한, 어떤 구성요소들을 '포함'한다는 표현은, '개방형의 표현'으로서 해당 구성요소들이 존재하는 것을 단순히 지칭하는 표현이며, 추가적인 구성요소들을 배제하는 것으로 이해되어서는 안 될 것이다.
- [48]
- [49] 도 1은 본 발명의 일 실시 예에 따른 부정맥 치료제 효과 평가 시스템(100)의 전체 구성을 나타내는 도면이다.
- [50] 부정맥 치료제 효과 평가 시스템(100)은 활동전위 측정부(10), 이온채널 특성 결정부(20) 및 부정맥 치료제 효과 평가부(30)를 포함한다.
- [51]
- [52] 부정맥은 심장에서 전기 자극이 잘 만들어지지 못하거나 자극의 전달이 제대로 이루어지지 않음으로 인해 규칙적인 수축이 계속되지 못하여 심장 박동이 비정상적으로 빨라지거나 늦어지거나 혹은 불규칙해지는 증상을 의미하므로, 부정맥 진단을 위해서는 심근 세포에 나타나는 활동전위를 나타내는 심근 활동전위(Cardiac Action Potential)의 측정이 필수적이다. 따라서 활동 전위 측정부(10)가 환자의 심근 활동전위를 측정하며, 구체적으로 전극도자를 통해 환자의 심근 활동전위를 측정하고, 이를 심근 세포를 전기적으로 자극할 수 있는 다양한 전기 조율 프로토콜(Protocol)로 기록한다. 전극도자는 도 2에 도시된 Franz의 전극도자와 같이 부정맥 치료를 위한 전극도자 절제술에 이용되는 일반적인 전극도자를 사용할 수 있으며, 도 3에 도시된 대한민국 등록특허공보 제10-1443156호(2014.09.16)에 기재된 고유의 전극도자를 사용할 수도 있다. 도 2에 도시된 전극도자는 제1 전극(11) 및 제2 전극(12)를 포함하며, 전극의 단면적(D)은 전극의 접촉 상태에 따라 임의로 조절될 수 있다. 또한, 상기 도 3에 도시된 전극도자는 전극의 접촉상태가 양호한 경우, 대체적으로 양호한 경우, 양호하지 않은 경우 모두 전극의 단면적을 조절하여 심근 활동전위를 측정할 수 있으므로, 본 발명인 부정맥 치료제 효과 평가 시스템과 함께 사용될 때 본 발명의 효과가 극대화될 수 있다. 활동전위 측정부(10)가 환자의 심근 활동 전위를 측정하여 전기 조율 프로토콜로 기록하면 도 4에 도시된 것과 같은 심근 활동전위 파형을 얻을 수 있다. 도 4에 도시된 파형을 참조하면 X로 표시된 파형이 주기적으로 반복되는 것을 확인할 수 있는데 이것이 심근 활동전위에 대한 파형이며, 도 5는 도 4에 도시된 심근 활동전위 파형 중 하나를 나타낸 그래프이다. 도 5에 도시된 그래프에서 환자의 단상 활동전위 기록을 추출할 수 있는바, 구체적으로 그래프의 최저점에서 Peak까지 길이를 계산하고, 그 길이의 90%가 되는 지점까지의 시간을 측정하며, 이를 수차례 반복하여 평균값을

산출한다. 산출된 평균값을 연결하면 도 6에 도시된 환자의 단상 활동전위 기록을 생성할 수 있다.

[53]

[54] 한편, 부정맥 치료제는 어느 것이나 심근 세포의 이온채널을 조절하므로, 개인의 이온채널 양상에 따라 그 효과와 안정성 여부가 확연히 차이가 난다는 문제점이 있다. 따라서 개인별 이온채널의 특성을 사전에 결정해야 할 필요성이 있으며, 이온채널 특성 결정부(20)는 활동전위 측정부(10)가 측정한 환자의 활동전위를 이용하여 환자의 이온 채널 특성을 결정한다. 이온채널 특성 결정부(20)는 리버스 엔지니어링(Reverse Engineering) 이론을 통해 환자의 이온 채널 특성을 결정하며, 이에 대한 자세한 설명은 해당 부분에서 기술하기로 한다.

[55]

[56] 이온채널 특성 결정부(20)를 통해 환자의 이온 채널 특성이 결정되면, 부정맥 치료제 효과 평가부(30)가 부정맥 치료제의 특성을 반영하여 치료 효과를 모의 평가한다. 즉, 부정맥 치료제 효과 평가부(30)는 치료 효과에 대한 일종의 가상 시뮬레이션부로 볼 수 있으며, 결정된 환자의 이온채널 특성에 다양한 부정맥 치료제를 가상으로 적용하여 치료효과를 평가해볼 수 있다. 이러한 부정맥 치료제 효과 평가부(30)는 시중에 시판되어 있는 상용 프로그램이나 장치를 이용할 수 있다.

[57]

[58] 상기 설명한 바와 같이 본 발명의 일 실시 예에 따른 부정맥 치료제 효과 평가 시스템(100)은 활동전위 측정부(10)가 환자의 심근 활동전위를 전극도자로 측정하여 전기 조율 프로토콜로 기록하고, 이온채널 특성 결정부(20)가 이를 이용하여 환자의 이온채널 특성을 결정한 후, 마지막으로 부정맥 치료제 효과 평가부가 결정된 환자의 이온채널 특성에 다양한 부정맥 치료제를 가상으로 적용하여 치료효과를 평가할 수 있다. 따라서, 환자의 이온채널 특성을 결정하기 위해 환자의 심근 세포를 채취해야 하는 위험을 방지할 수 있으며, 개인별 이온채널의 특성에 따라 효과와 안전성 여부가 확연히 차이가 나는 부정맥 치료제를 직접 환자에게 사용해보지 않고도 치료 효과를 모의 평가할 수 있는 효과가 있다. 이하, 이온채널 특성 결정부(20)가 리버스 엔지니어링 이론을 통해 환자의 이온채널 특성을 결정하는 기술적 특징에 대하여 자세히 설명하기로 한다.

[59]

[60] 도 7은 본 발명의 일 실시 예에 따른 이온채널 특성 결정부(20)의 구성을 나타내는 도면이다.

[61]

이온채널 특성 결정부(20)는 이온채널 값 저장부(21), 파라미터 추출부(22), 파라미터 집합 설정부(23), 파라미터 집합 선택부(24), 그래프 생성부(25), 파라미터 집합 추출부(26) 및 이온채널 특성 도출부(27)를 포함한다.

[62]

[63] 이온채널 값 저장부(21)에는 건강한 사람 기준으로 모든 이온채널의 생리학적 컨덕턴스 최대값(이하, 이온채널 최대값이라 하겠다)이 저장되어 있다. 예를 들어, I_{Na} , I_{CaL} , I_{K1} , I_{Kr} , I_{Nak} , I_{Naca} , I_{To} , I_{Kur} 이온채널 등과 같은 이온채널의 최대값이 저장되어 있다. 여기서 저장되어 있는 이온채널 최대값은 사용자가 변경 가능하며, 유/무선 통신망을 통해 주기적으로 업데이트도 가능하다.

[64]

[65] 파라미터 추출부(22)는 이온채널 값 저장부(21)에 저장된 이온채널 최대값 중에서 이온채널 재구도와 연관된 n 개의 이온채널의 이온채널 최대값을 추출하여 파라미터 P_1 내지 P_n 으로 설정한다. 여기서 이온채널 재구도와 연관된 이온채널은 일반적으로 I_{Na} , I_{CaL} , I_{K1} , I_{Kr} , I_{Nak} , I_{Naca} , I_{To} , I_{Kur} 이온채널이므로, 상기 n 은 8이 되는 것이 바람직하다. 그에 따라 이온채널 값 저장부(21)에 저장된 I_{Na} , I_{CaL} , I_{K1} , I_{Kr} , I_{Nak} , I_{Naca} , I_{To} , I_{Kur} 이온채널의 이온채널 최대값을 나타내는 8개 값을 추출하고 이를 파라미터 P_1 내지 P_8 으로 설정한다. 예를 들어, I_{Na} 이온채널의 최대값을 P_1 , I_{CaL} 이온채널의 최대값을 P_2 , I_{K1} 이온채널의 최대값을 P_3 , I_{Kr} 이온채널의 최대값을 P_4 , I_{Nak} 이온채널의 최대값을 P_5 , I_{Naca} 이온채널의 최대값을 P_6 , I_{To} 이온채널의 최대값을 P_7 , I_{Kur} 이온채널의 최대값을 P_8 로 설정할 수 있을 것이나, 이는 하나의 실시 예일 뿐이며, 사용자 임의로 자유롭게 설정 가능할 것이다. 또한, 파라미터 추출부(22)는 설정한 파라미터 P_1 내지 P_n 을 0 내지 2배까지 그 값을 임의로 변화시켜 균일한 분포(Uniform Distribution)를 갖도록 변환한다. 여기서 0 내지 2배는 하나의 실시 예일 뿐이며, 사용자가 자유롭게 설정 가능하나, 2배 이상이 되는 경우 그 범위가 상당히 광범위해질 수 있으므로, 2배까지 변화시키는 것이 바람직하다. 파라미터 추출부(22)에 의해 추출되어 설정된 파라미터 P_1 내지 P_n 이 균일 분포로 변환되었으므로, 어느 하나의 파라미터를 추출하는 경우, 구간(0 내지 2배)에 상관없이 같은 확률로 추출될 것이다.

[66]

[67] 파라미터 집합 설정부(23)는 파라미터 추출부가 균일 분포로 변환한 파라미터 중에서 임의의 P_1 내지 P_n 을 K 번 이상 추출하여 파라미터 집합 S_1 내지 S_k 로 설정한다. 즉, 상기 설명한 실시 예와 같이 n 이 8인 경우, 0 내지 2배로 변환되어 분포된 파라미터 P_1 내지 P_8 을 무작위로 K 번 추출한다는 것이다. 이를 통해 파라미터 집합 $S_1(P_1$ 내지 $P_8)$, $S_2(P_1$ 내지 $P_8)$, ..., $S_k(P_1$ 내지 $P_8)$ 가 설정될 수 있다. 여기서 K 는 추출의 신뢰도 향상을 위해 최소한 10,000이상이 되는 것이 바람직하며, K 가 10,000인 경우, 파라미터 집합은 S 는 10,000개 설정될 수 있을 것이다.

[68]

[69] 파라미터 집합 선택부(24)는 파라미터 집합 설정부(23)가 설정한 파라미터 집합 S_1 내지 S_k 에서 하나의 파라미터 집합 $S_i(i=K)$ 를 랜덤으로 M 회 이상

선택한다. 여기서 M 역시 선택의 신뢰도 향상을 위해 최소한 10,000 이상이 되는 것이 바람직하며, M 이 10,000인 경우, 파라미터 집합은 10,000개 선택될 것이다. 이후, 선택한 M 개 이상의 파라미터 집합 S_i 를 대상으로 반복적으로 전기 조율 프로토콜을 모의 실행한다. 앞서 간단히 설명하였지만, 전기 조율 프로토콜은 심근 세포를 전기적으로 자극하는 것으로써 자극을 통해 심근 세포의 활동전위 기간(Action Potential Duration)을 얻을 수 있으며, 이를 통해 그래프 생성부(25)가 조율 간격 연관 그래프를 생성할 수 있다. 여기서 파라미터 집합 S_i 는 비록 파라미터의 일종이나, 파라미터 P_1 내지 P_n 을 포함하는 파라미터이고, 파라미터 P_1 내지 P_n 은 n 개의 이온채널의 이온채널 최대값을 나타내는 파라미터이기 때문에, 결국 n 개의 이온채널의 이온채널 최대값을 나타내는 심근 세포에 대하여 전기 조율 프로토콜을 모의 실행하는 것으로 볼 수 있다. 한편, 전기 조율 프로토콜을 1회 실행하면 조율 간격 연관 그래프를 1개 생성할 수 있으므로, 파라미터 집합 S_i 를 선택하는 것과 같이 10,000회 이상 반복하여 모의 실행하는 것이 바람직하다. 또한, 선택한 파라미터 집합 S_i 는 랜덤으로 선택하기 때문에 선택된 파라미터 집합이 S_1 내지 S_k 중에서 어느 하나가 반복되어 선택될 수도 있으며, 한 번만 선택될 수도 있다. 하지만, 어느 경우에도 전기 조율 프로토콜의 모의 실행 횟수는 선택된 파라미터 집합 전체의 모의 실행 횟수의 총합이 10,000회 이상 되어야 할 것이다. 도 8을 참조하면 전기 조율 프로토콜을 10,000회 모의 실행하여 생성한 10,000개의 조율 간격 연관 그래프를 확인할 수 있다. 그래프의 가로축(BCL)은 각 이온채널의 Cycle Length이며, 세로축(APD90)은 활동전위 길이를 나타낸다.

[70]

[71] 파라미터 집합 추출부(26)는 그래프 생성부(25)가 생성한 그래프의 세로축에서 활동전위 길이를 확인하고 이를, 활동전위 측정부(10)가 측정하여 기록한 환자의 단상 활동전위와 비교하여 오차를 산출하고, 상기 오차의 범위가 기 설정한 값보다 작은 모든 파라미터 집합 $S_j(j=K)$ 를 추출한다. 여기서 오차를 산출하는 이유는 도 5에 도시된 바와 같이 최소 10,000개 이상 생성된 그래프에서 어느 하나의 그래프와 환자의 단상 활동전위를 비교하는 경우, 언제나 환자의 단상 활동전위와 유사한 그래프가 비교 대상으로 되지는 않을 것이기 때문이다. 즉, 오차를 산출하여 오차의 범위가 기 설정한 값보다 작은 모든 파라미터 집합 $S_j(j=K)$ 를 추출한다면, 환자의 이온채널 특성을 결정함에 있어서 보다 신뢰성 있는 결과를 얻을 수 있기 때문이다. 한편, 오차의 산출은 분산(Variance)을 이용하며, 구체적으로 그래프 생성부(25)가 생성한 모든 그래프의 활동전위 길이와 활동전위 측정부(10)가 측정하여 기록한 환자의 단상 활동전위의 차이를 제공하여 전부 합산한 후, 그 제공근을 오차로 산출할 수 있다. 산출된 오차의 범위가 기 설정한 값보다 작은 모든 파라미터 집합 S_j 는 환자의 이온채널 특성과 상당히 유사한 이온채널 특성을 갖는다고 볼 수 있을 것이며, 오차의 범위는 사용자가 임의로 설정할 수 있으나, 일반적으로 도 8에 도시된 10,000개의 조율

간격 연관 그래프의 평균의 95%정도로 설정할 수 있을 것이다. 도 9를 참조하면, 산출된 오차가 일정한 값보다 작은 모든 그래프들은 환자의 단상 활동전위 그래프와 상당히 유사한 형상을 나타내는 것을 확인할 수 있다. 한편, 파라미터 집합 S_j 의 추출은 오차의 범위가 기 설정한 값보다 작은 조율 간격 연관 그래프가 포함하는 파라미터 집합을 추출하면 될 것이다.

[72]

[73] 파라미터 집합 추출부(26)에 의해 환자의 단상 활동전위 그래프와 유사한 조율 간격 연관 그래프가 포함하는 파라미터 집합 S_j 가 추출되었다면, 이후 이온채널 특성 도출부(27)가 추출된 파라미터 집합 S_j 에 포함되는 n 개의 파라미터가 나타내는 이온채널 최대값을 이온채널 값 저장부에서 추출하여 환자의 이온채널 특성을 도출한다. 파라미터 집합 S_j 에는 파라미터 P_1 내지 P_n 이 포함되어 있으며, 파라미터 P_1 내지 P_n 은 이온채널의 최대값을 나타내는 파라미터이기 때문에 이를 통해 환자의 이온채널 특성이 파라미터 P_1 내지 P_n 과 유사하다는 결론을 도출할 수 있다. 도 10을 참조하면, 도 9에 따라 결정된 환자의 I_{Na} , I_{CaL} , I_{K1} , I_{Kr} 이온채널의 최대값을 확인할 수 있다.

[74]

[75] 본 발명인 부정맥 치료제 효과 평가 시스템(100)의 일 구성인 이온채널 특성 결정부(20)는 건강한 사람의 이온채널 최대값을 기준으로 생성된 조율 간격 연관 그래프에 환자의 활동전위 그래프를 대비하여 환자의 이온채널 특성을 역으로 도출할 수 있으므로, 리버스 엔지니어링 이론을 사용했다고 볼 수 있으며, 비록 환자의 이온채널 특성에 대한 추정에 해당하지만, 추정은 정확도가 매우 높음을 임상에 의해 확인하였다.

[76]

한편, 부정맥 치료제 효과 평가 시스템(100)은, 카테고리는 상이하지만, 본 발명의 일 실시 예에 따른 부정맥 치료제 효과 평가 시스템(100)과 실질적으로 동일한 특징을 포함하는 부정맥 치료제 효과 평가 방법으로 구현할 수 있다. 이하, 도 11 내지 도 12를 참조하여 설명하기로 한다.

[77]

[78] 도 11은 본 발명의 일 실시 예에 따른 부정맥 치료제 효과 평가 방법에 대한 순서도를 나타낸 도면이다.

[79]

우선, 활동전위 측정부(10)가 환자의 심근 활동전위를 측정한다(S210). 이후, 이온채널 특성 결정부(20)가 활동전위 측정부(10)가 측정한 활동전위를 이용하여 환자의 이온채널 특성을 결정(S220)하며, 마지막으로 부정맥 치료제 모의 평가부(30)가 상기 결정된 환자의 이온채널 특성에 부정맥 치료제의 특성을 반영하여 치료 효과를 모의 평가한다(S230). 전체적인 순서는 상기 S210 내지 S230단계에 따르며, 본 발명의 주요 기술적 특징인 리버스 엔지니어링 이론을 통해 환자의 이온통로 특성을 결정하는 방법은 도 8과 함께 설명한다.

[80]

[81] 도 12는 이온채널 특성 결정부가 환자의 이온채널 특성을 결정하는 방법에

대한 순서도를 나타낸 도면이다. 이온채널 값 저장부(21)에는 건강한 사람에 대한 모든 이온채널의 이온채널 최대값이 저장되어 있는 것을 전제로 한다.

[82]

[83] 우선, 파라미터 추출부(22)가 상기 이온채널 값 저장부(21)에 저장된 생리학적 컨덕턴스 값 중에서 이온채널 재구도와 연관된 n 개의 이온채널의 생리학적 컨덕턴스 최대값을 추출하여 파라미터 P_1 내지 P_n 으로 설정하고, 이를 균일 분포를 갖도록 변환한다(S221). 여기서 이온채널 재구도와 연관된 이온채널은 일반적으로 I_{Na} , I_{CaL} , I_{K1} , I_{Kr} , I_{Nak} , I_{Naca} , I_{To} , I_{Kur} 이온채널이므로, 상기 n 은 8이 되는 것이 바람직하다. 그에 따라 이온채널 값 저장부(21)에 저장된 I_{Na} , I_{CaL} , I_{K1} , I_{Kr} , I_{Nak} , I_{Naca} , I_{To} , I_{Kur} 이온채널의 이온채널 최대값을 나타내는 8개 값을 추출하고 이를 파라미터 P_1 내지 P_8 으로 설정한다. 예를 들어, I_{Na} 이온채널의 최대값을 P_1 , I_{CaL} 이온채널의 최대값을 P_2 , I_{K1} 이온채널의 최대값을 P_3 , I_{Kr} 이온채널의 최대값을 P_4 , I_{Nak} 이온채널의 최대값을 P_5 , I_{Naca} 이온채널의 최대값을 P_6 , I_{To} 이온채널의 최대값을 P_7 , I_{Kur} 이온채널의 최대값을 P_8 로 설정할 수 있을 것이나, 이는 하나의 실시 예일 뿐이며, 사용자 임의로 자유롭게 설정 가능할 것이다. 또한, 파라미터 추출부(22)는 설정한 파라미터 P_1 내지 P_n 을 0 내지 2배까지 그 값을 임의로 변화시켜 균일한 분포(Uniform Distribution)를 갖도록 변환하며, 0 내지 2배는 하나의 실시 예일 뿐이고, 사용자가 자유롭게 설정 가능하나, 2배 이상이 되는 경우 그 범위가 상당히 광범위해질 수 있으므로, 2배까지 변화시키는 것이 바람직하다.

[84]

[85] 이후, 파라미터 집합 설정부(23)가 상기 균일 분포를 갖도록 변환한 파라미터 중에서 임의의 P_1 내지 P_n 을 K 번 이상 추출하여 파라미터 집합 S_1 내지 S_k 로 설정한다(S222). 상기 설명한 실시 예와 같이 n 이 8인 경우, 0 내지 2배로 변환되어 분포된 파라미터 P_1 내지 P_8 을 무작위로 K 번 추출한다는 것이다. 이를 통해 파라미터 집합 $S_1(P_1$ 내지 $P_8)$, $S_2(P_1$ 내지 $P_8)$, ..., $S_k(P_1$ 내지 $P_8)$ 가 설정될 수 있다. 여기서 K 는 추출의 신뢰도 향상을 위해 최소한 10,000이상이 되는 것이 바람직하며, K 가 10,000인 경우, 파라미터 집합은 S 는 10,000개 설정될 수 있을 것이다.

[86]

[87] 파라미터 집합 S_1 내지 S_k 가 설정되면, 파라미터 집합 선택부(24)가 상기 파라미터 집합 S_1 내지 S_k 에서 하나의 파라미터 집합 $S_i(i=K)$ 를 랜덤으로 M 회 이상 선택하며(S223), 여기서 M 역시 선택의 신뢰도 향상을 위해 최소한 10,000이상이 되는 것이 바람직하다. 이후, 그래프 생성부(25)가 상기 선택한 파라미터 집합 $S_i(i=K)$ 를 대상으로 전기 조율 프로토콜을 모의 실행하여 활동전위 길이와 조율 간격 연관 그래프를 M 개 이상 생성한다(S224). 여기서 파라미터 집합 S_i 는 비록 파라미터의 일종이나, 파라미터 P_1 내지 P_n 을 포함하는 파라미터이고, 파라미터 P_1 내지 P_n 은 n 개의 이온채널의 이온채널 최대값을

나타내는 파라미터이기 때문에, 결국 n 개의 이온채널의 이온채널 최대값을 나타내는 심근 세포에 대하여 전기 조율 프로토콜을 모의 실행하는 것으로 볼 수 있다. 한편, 전기 조율 프로토콜을 1회 실행하면 조율 간격 연관 그래프를 1개 생성할 수 있으므로, 파라미터 집합 S_i 를 선택하는 것과 같이 10,000회 이상 반복하여 모의 실행하는 것이 바람직하다.

[88]

[89] 그래프 생성부(25)에 의해 조율 간격 연관 그래프가 생성되었으면, 파라미터 집합 추출부(26)가 상기 그래프 생성부(25)가 생성한 그래프의 활동전위 길이와 활동전위 측정부(10)가 측정한 환자의 단상 활동전위의 오차를 산출하고, 상기 오차의 범위가 기 설정한 값보다 작은 파라미터 집합 $S_j(j=K)$ 를 추출한다(S225). 여기서 오차의 산출은 분산(Variance)을 이용하며, 구체적으로 그래프 생성부(25)가 생성한 모든 그래프의 활동전위 길이와 활동전위 측정부(10)가 측정하여 기록한 환자의 단상 활동전위의 차이를 제곱하여 전부 합산한 후, 그 제곱근을 오차로 산출할 수 있다. 산출된 오차의 범위가 기 설정한 값보다 작은 모든 파라미터 집합 S_j 는 환자의 이온채널 특성과 상당히 유사한 이온채널 특성을 갖는다고 볼 수 있을 것이며, 오차의 범위는 사용자가 임의로 설정할 수 있으나, 일반적으로 도 8에 도시된 10,000개의 조율 간격 연관 그래프의 평균의 95%정도로 설정할 수 있을 것이다. 도 9를 참조하면, 산출된 오차가 일정한 값보다 작은 모든 그래프들은 환자의 단상 활동전위 그래프와 상당히 유사한 형상을 나타내는 것을 확인할 수 있다. 한편, 파라미터 집합 S_j 의 추출은 오차의 범위가 기 설정한 값보다 작은 조율 간격 연관 그래프가 포함하는 파라미터 집합을 추출하면 될 것이다.

[90]

[91] 마지막으로, 이온채널 특성 도출부(27)가 상기 파라미터 집합 추출부(26)가 추출한 파라미터 집합 $S_j(j=K)$ 에 포함되는 n 개의 파라미터가 나타내는 이온채널의 이온채널 최대값을 상기 이온채널 값 저장부에서 추출하여 환자의 이온 채널 특성을 도출한다(S226). 파라미터 집합 S_j 에는 파라미터 P_1 내지 P_n 이 포함되어 있으며, 파라미터 P_1 내지 P_n 은 이온채널의 최대값을 나타내는 파라미터이기 때문에 이를 통해 환자의 이온채널 특성이 파라미터 P_1 내지 P_n 과 유사하다는 결론을 도출할 수 있다.

[92]

[93] 중복서술을 방지하기 위하여 자세히 기재하지는 않았지만, 상기 부정맥 치료제 효과 평가 시스템(100)과 관련하여 상술한 특징들은 부정맥 치료제 효과 평가 방법에도 당연히 유추되어서 적용될 수 있다. 예를 들어, 부정맥 치료제 효과 평가 방법 역시 K 와 N 이 10,000일 수 있다. 또한, 부정맥 치료제 효과 평가 방법은 프로그램의 형태로 구현될 수 있으며, 이러한 상태에서 컴퓨터에 실행시키기 위한 프로그램이 기록된 컴퓨터에서 판독 가능한 기록 매체에 저장되거나, 프로그램 제공 서버를 통해 배포될 수 있다.

[94]

[95] 위에서 설명된 본 발명의 실시 예들은 예시의 목적을 위해 개시된 것이며, 이들에 의하여 본 발명이 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명에 대한 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 사상과 범위 안에서 다양한 수정 및 변경을 가할 수 있을 것이며, 이러한 수정 및 변경은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 보아야 할 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 환자의 심근 활동전위(Cardiac Action Potential)를 측정하는 활동전위 측정부;
상기 측정한 활동전위를 이용하여 환자의 이온 채널 특성을 결정하는 이온채널 특성 결정부; 및
상기 결정된 환자의 이온 채널 특성에 부정맥 치료제의 특성을 반영하여 치료 효과를 모의 평가하는 부정맥 치료제 효과 평가부;
를 포함하는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 활동전위 측정부는,
환자의 심근 활동전위를 전극도자로 측정하여 전기 조율 프로토콜로 기록하는 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 이온채널 특성 결정부는,
건강한 사람에 대한 모든 이온채널의 생리학적 컨덕턴스 최대값이 저장된 이온채널 값 저장부;
상기 이온채널 값 저장부에 저장된 생리학적 컨덕턴스 값 중에서 이온채널 재구도와 연관된 n 개의 이온채널의 생리학적 컨덕턴스 최대값을 추출하여 파라미터 P_1 내지 P_n 으로 설정하고, 이를 균일 분포(Uniform Distribution)를 갖도록 변환하는 파라미터 추출부; 및
상기 균일 분포를 갖도록 변환한 파라미터 중에서 임의의 P_1 내지 P_n 을 K 번 이상 추출하여 파라미터 집합 S_1 내지 S_k 로 설정하는 파라미터 집합 설정부;
를 포함하는 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 이온채널 특성 결정부는,
상기 파라미터 집합 S_1 내지 S_k 에서 하나의 파라미터 집합 S_i ($i=K$)를 랜덤으로 M 회 이상 선택하는 파라미터 집합 선택부; 및
상기 선택한 M 개 이상의 파라미터 집합 S_i 를 대상으로 전기 조율 프로토콜을 모의 실행하여 활동전위 길이(Action Potential Duration)와 조율 간격 연관 그래프를 M 개 이상 생성하는 그래프 생성부;
를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템
- [청구항 5] 제4항에 있어서,
상기 이온채널 특성 결정부는,

상기 그래프 생성부가 생성한 그래프의 활동전위 길이와 활동전위 측정부가 측정한 환자의 심근 활동전위의 오차를 산출하고, 상기 오차의 범위가 기 설정한 값보다 작은 파라미터 집합 $S_j(j=K)$ 를 추출하는 파라미터 집합 추출부;

를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템

[청구항 6]

제5항에 있어서,

상기 이온채널 특성 결정부는,

상기 파라미터 집합 추출부가 추출한 파라미터 집합 S_j 에 포함되는 n 개의 파라미터가 나타내는 이온채널의 생리학적 컨덕턴스 값을 상기 이온채널 값 저장부에서 추출하여 환자의 이온채널 특성을 도출하는 이온채널 특성 도출부;

를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템

[청구항 7]

제5항에 있어서,

상기 파라미터 집합 추출부는,

상기 그래프 생성부가 생성한 그래프의 활동전위 길이와 활동전위 측정부가 측정한 환자의 심근 활동전위의 차이를 제공하여 합산한 후, 그 제공근을 오차로 산출하는 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템

[청구항 8]

제3항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 n 은 8이며,

상기 n 개의 이온채널은,

I_{Na} , I_{CaL} , I_{K1} , I_{Kr} , I_{Nak} , I_{Naca} , I_{To} , I_{Kur} 이온채널인 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템

[청구항 9]

제3항에 있어서,

상기 K 는 10,000인 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템

[청구항 10]

제4항에 있어서,

상기 M 은 10,000인 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 시스템

[청구항 11]

(a) 활동전위 측정부가 환자의 심근 활동전위를 측정하는 단계;

(b) 이온채널 특성 결정부가 상기 측정한 활동전위를 이용하여 환자의 이온채널 특성을 결정하는 단계; 및

(c) 부정맥 치료제 모의 평가부가 상기 결정된 환자의 이온채널 특성에 부정맥 치료제의 특성을 반영하여 치료 효과를 모의 평가하는 단계;

를 포함하는 부정맥 치료제 효과 평가 방법

[청구항 12]

제11항에 있어서,
 상기 이온채널 특성 결정부는 건강한 사람에 대한 모든
 이온채널의 생리학적 컨덕턴스 값이 저장되어 있는 이온채널 값
 저장부를 포함하며,
 상기 (b)단계는,
 (b-1) 파라미터 추출부가 상기 이온채널 값 저장부에 저장된
 생리학적 컨덕턴스 값 중에서 이온채널 재구도와 연관된 n 개의
 이온채널의 생리학적 컨덕턴스 최대값을 추출하여 파라미터 P_1
 내지 P_n 으로 설정하고, 이를 균일 분포(Uniform Distribution)를
 갖도록 변환하는 단계; 및
 (b-2) 파라미터 집합 설정부가 상기 균일 분포를 갖도록 변환한
 파라미터 중에서 임의의 P_1 내지 P_n 을 K 번 이상 추출하여 파라미터
 집합 S_1 내지 S_k 로 설정하는 단계;
 를 포함하는 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 방법

[청구항 13]

제12항에 있어서,
 상기 (b)단계는,
 (b-3) 파라미터 집합 선택부가 상기 파라미터 집합 S_1 내지 S_k 에서
 하나의 파라미터 집합 $S_i(i=K)$ 를 랜덤으로 M 회 이상 선택하는
 단계;
 (b-4) 그래프 생성부가 상기 선택한 파라미터 집합 $S_i(i=K)$ 를
 대상으로 전기 조율 프로토콜을 모의 실행하여 활동전위
 길이(Action Potential Duration)와 조율 간격 연관 그래프를 M 개
 이상 생성하는 단계;
 를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 방법

[청구항 14]

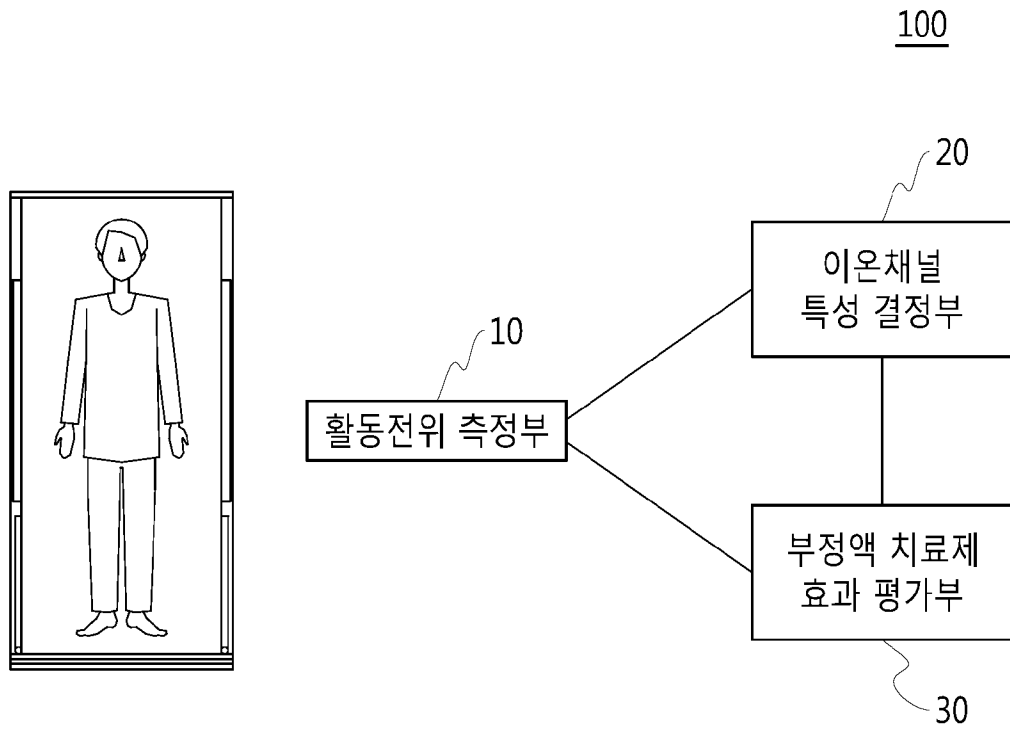
제13항에 있어서,
 상기 (b)단계는,
 (b-5) 파라미터 집합 추출부가 상기 그래프 생성부가 생성한
 그래프의 활동전위 길이와 활동전위 측정부가 측정한 환자의 심근
 활동전위의 오차를 산출하고, 상기 오차의 범위가 기 설정한
 값보다 작은 파라미터 집합 $S_j(j=K)$ 를 추출하는 단계;
 를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 방법

[청구항 15]

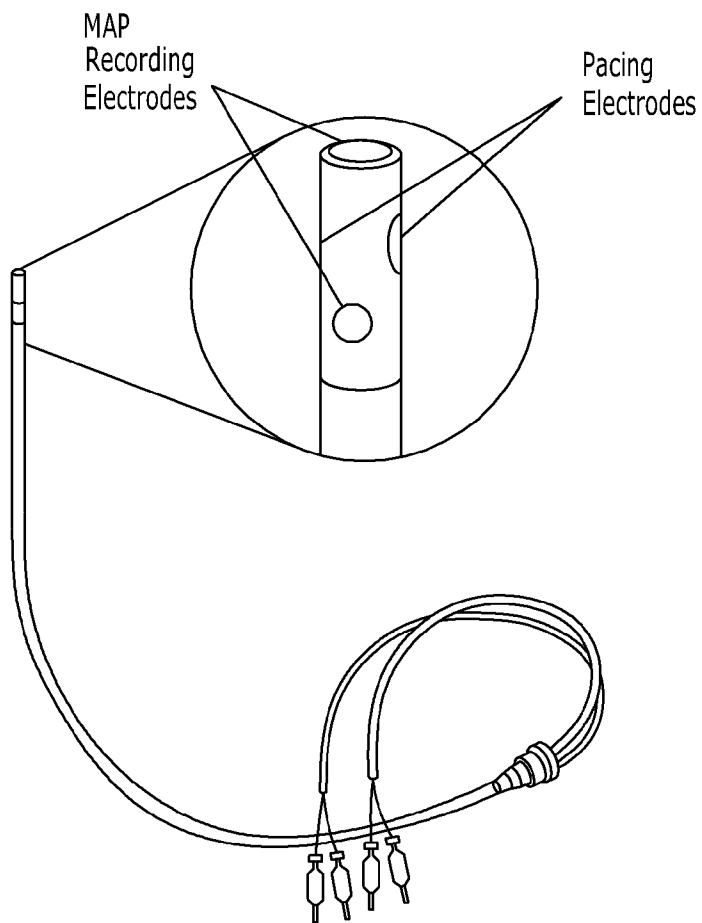
제14항에 있어서,
 상기 (b)단계는,
 (b-6) 이온채널 특성 도출부가 상기 파라미터 집합 추출부가
 추출한 파라미터 집합 $S_j(j=K)$ 에 포함되는 n 개의 파라미터가
 나타내는 이온채널의 생리학적 컨덕턴스 값을 상기 이온채널 값
 저장부에서 추출하여 환자의 이온 채널 특성을 도출하는 단계;
 를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 부정맥 치료제 효과 평가 방법

- [청구항 16] 제12항에 있어서,
 상기 n 은 8이며,
 상기 n 개의 이온채널은,
 I_{Na} , I_{CaL} , I_{K1} , I_{Kr} , I_{Nak} , I_{Naca} , I_{To} , I_{Kur} 이온채널인 것을 특징으로 하는
 부정맥 치료제 효과 평가 방법
- [청구항 17] 제15항에 있어서,
 상기 n 은 8이며,
 상기 n 개의 이온채널은,
 I_{Na} , I_{CaL} , I_{K1} , I_{Kr} , I_{Nak} , I_{Naca} , I_{To} , I_{Kur} 이온채널인 것을 특징으로 하는
 부정맥 치료제 효과 평가 방법
- [청구항 18] 제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 부정맥 치료제 효과 평가 방법을 컴퓨터에서 실행시키기
 위한 프로그램이 기록된 컴퓨터에서 판독 가능한 기록 매체

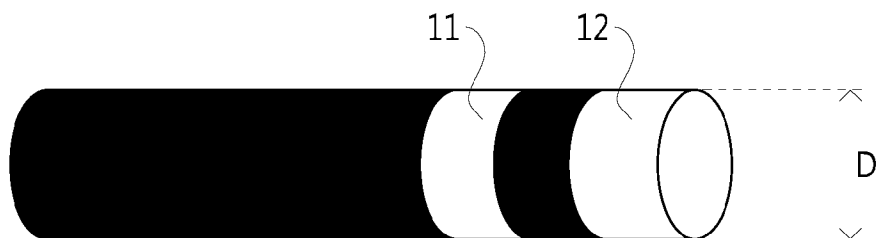
[Fig. 1]



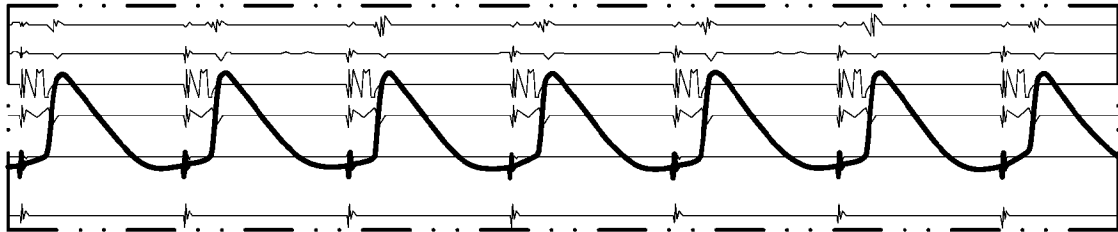
[Fig. 2]



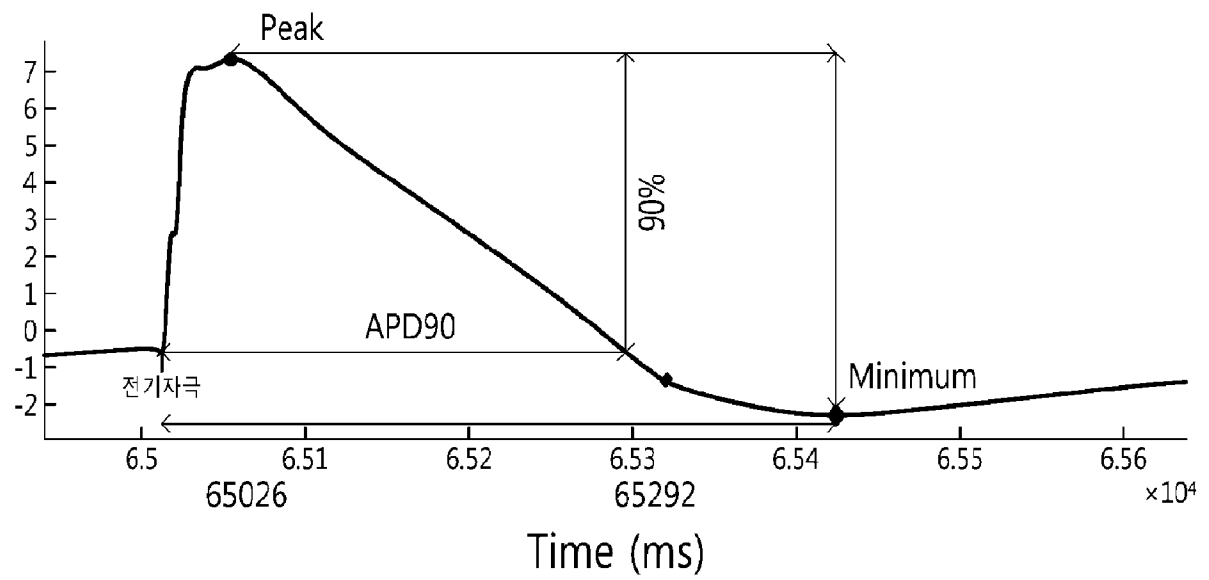
[Fig. 3]



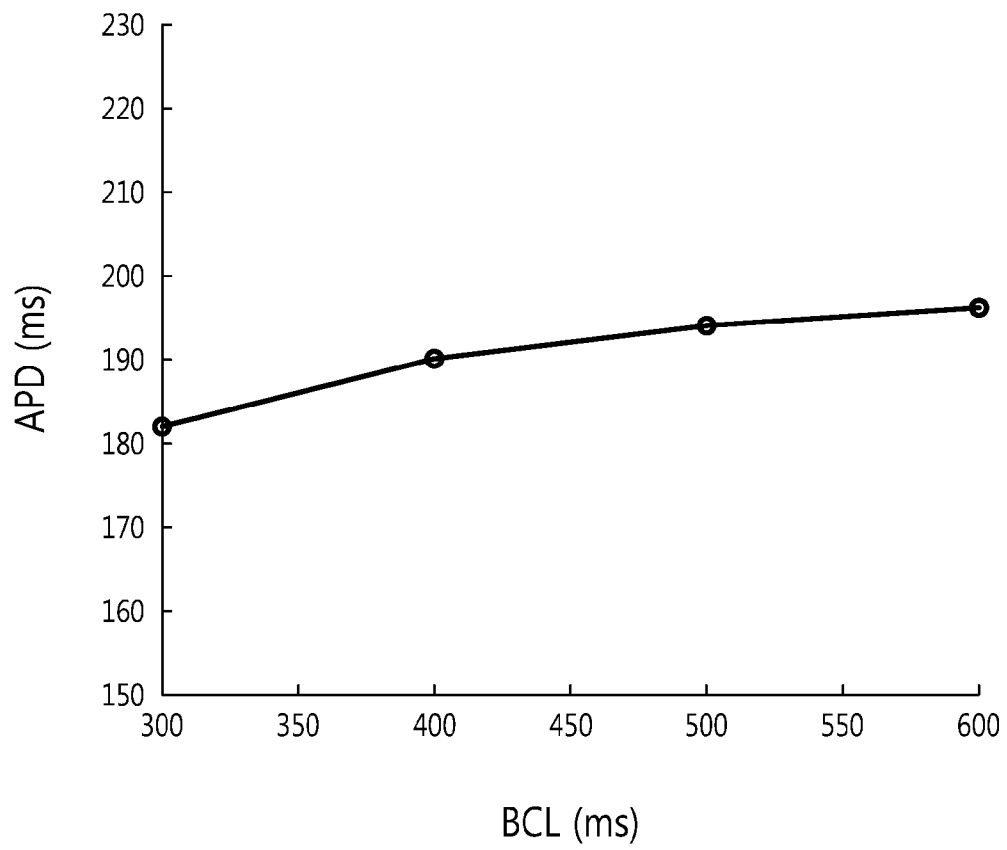
[Fig. 4]



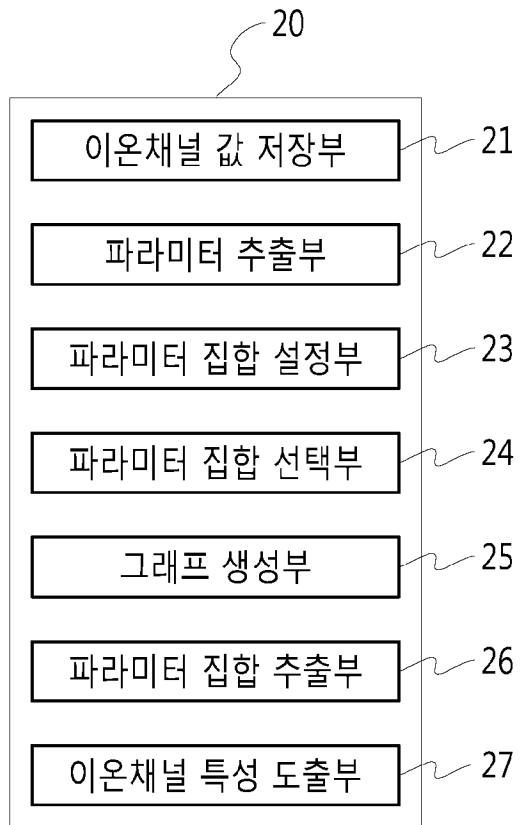
[Fig. 5]



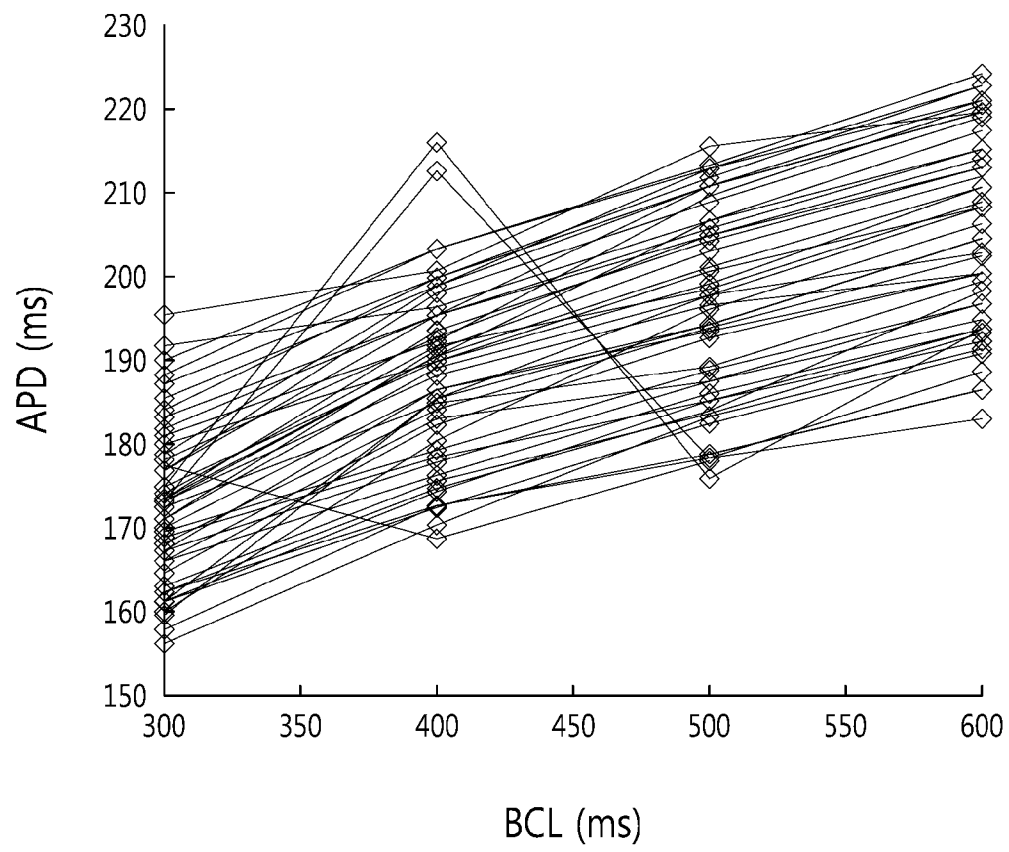
[Fig. 6]



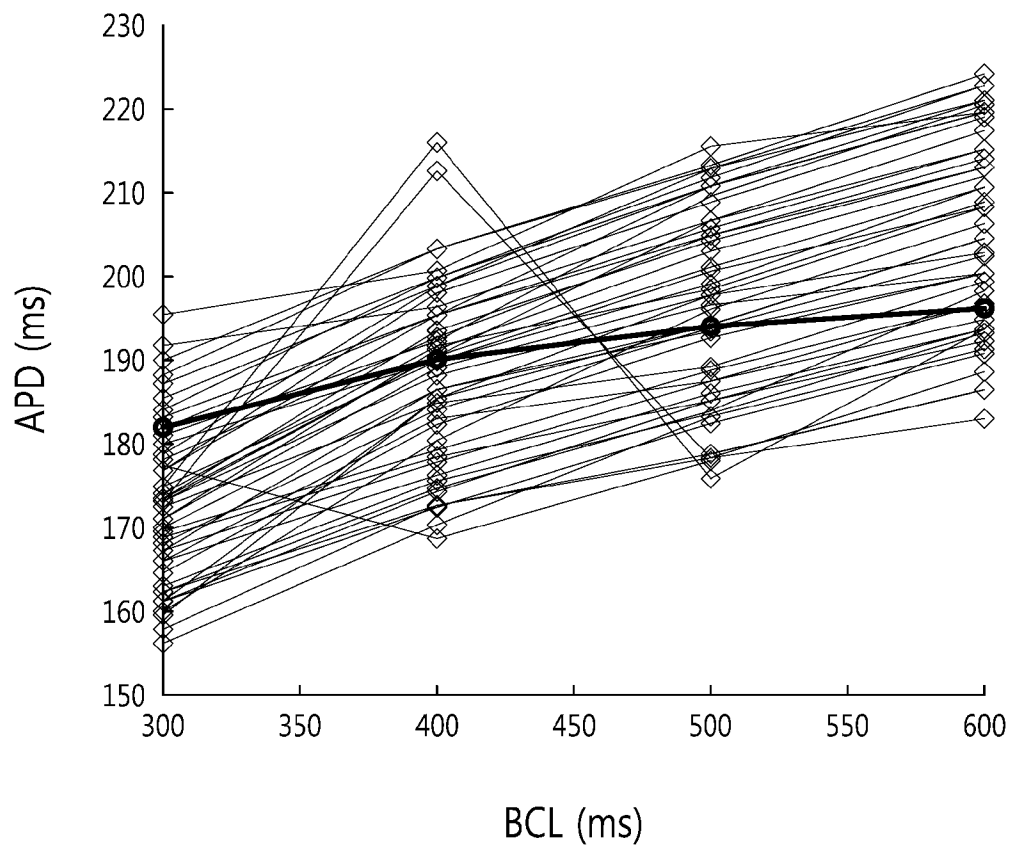
[Fig. 7]



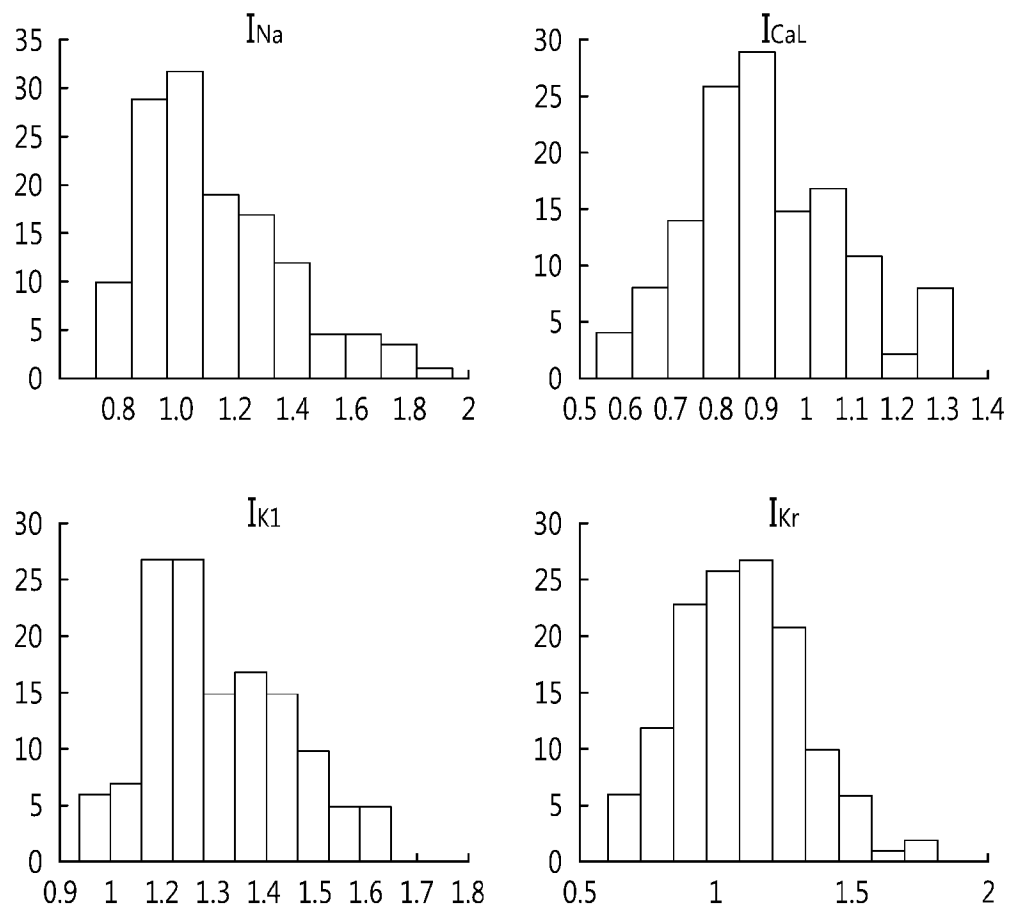
[Fig. 8]



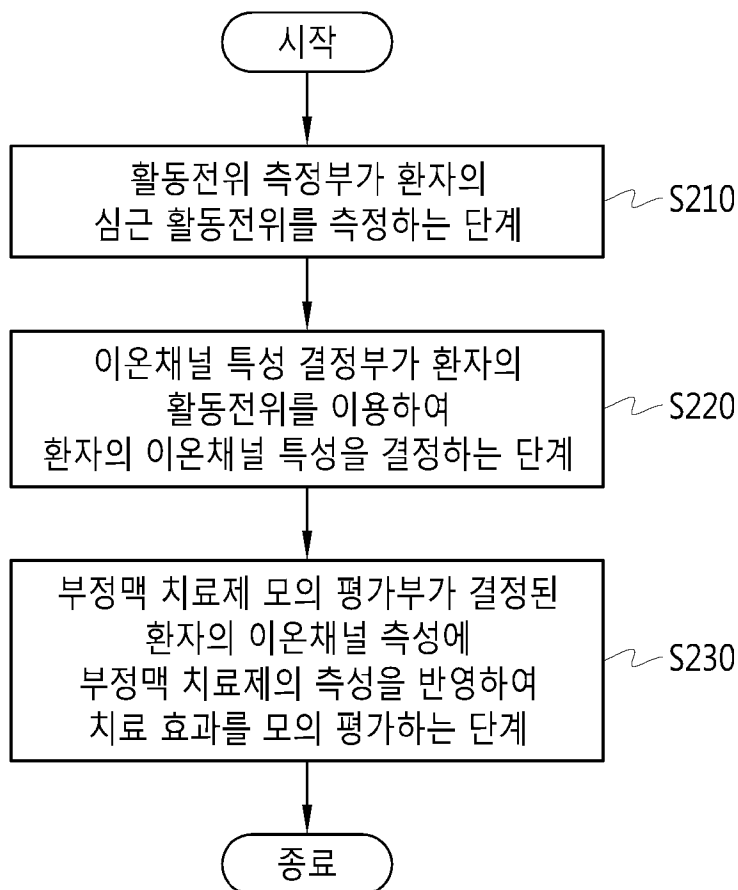
[Fig. 9]



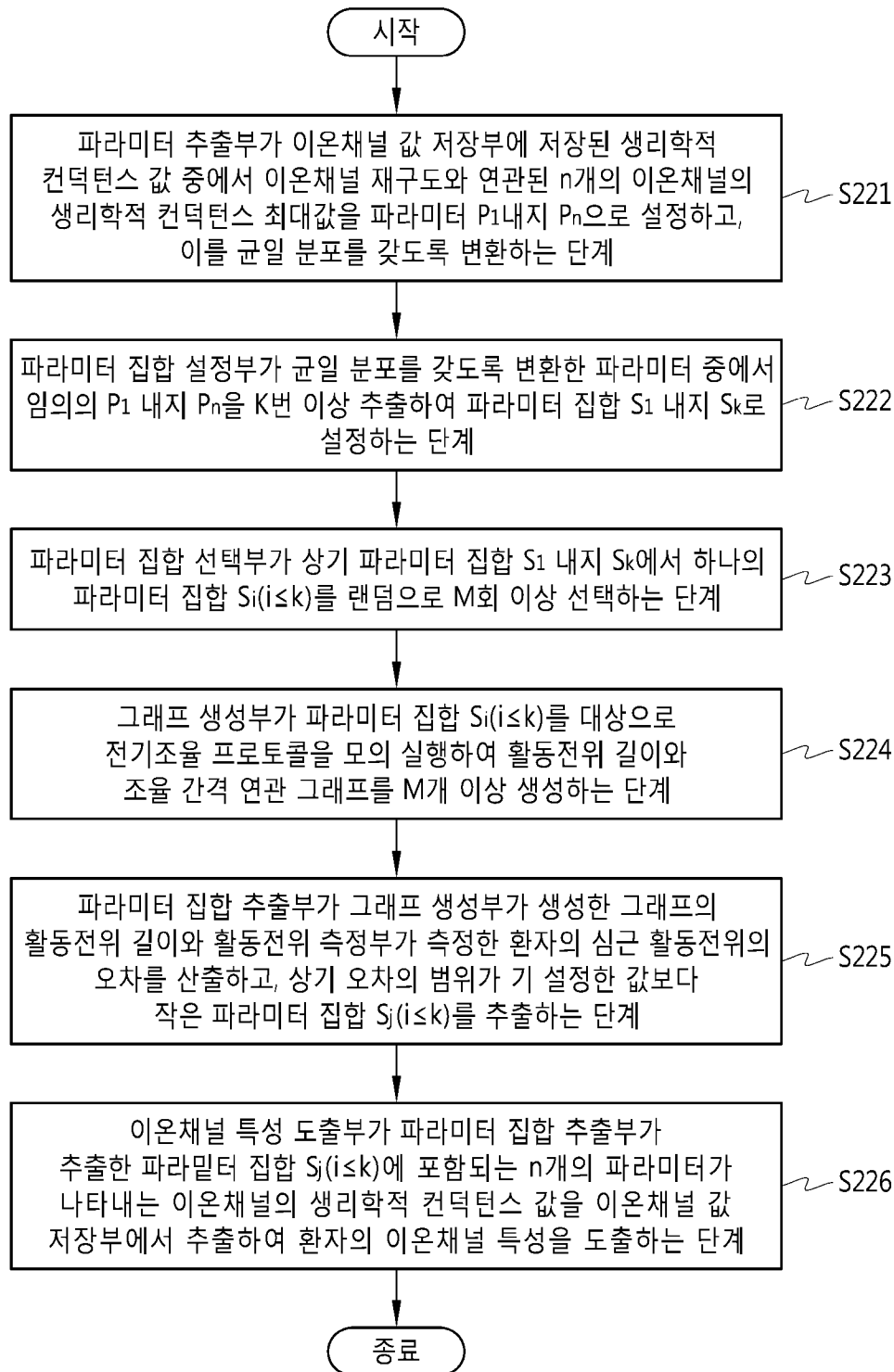
[Fig. 10]



[Fig. 11]



[Fig. 12]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/007861**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****G01N 33/15(2006.01)i, A61B 5/0402(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 33/15; G09B 23/28; A61M 5/00; A61L 31/00; A61B 18/12; A61B 5/0402

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: arrhythmia, ion, channel, simulation, virtual, arrhythmia, simulation, medicine, cardiac action potential

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 5161963 B2 (QU, Jihong et al.) 13 March 2013 See abstract, claim 1, paragraphs [0124] to [0126] and figure 1	1,2,11,18
A		3-10,12-17
A	JP 4565841 B2 (CHANTEST, INC.) 20 October 2010 See claim 1, paragraph [0060]	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 OCTOBER 2015 (28.10.2015)

Date of mailing of the international search report

28 OCTOBER 2015 (28.10.2015)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

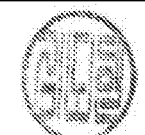
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2015/007861

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 5161963 B2	13/03/2013	EP 2187974 A2	26/05/2010
		JP 2010-536474 A	02/12/2010
		US 2009-0054943 A1	26/02/2009
		US 8311620 B2	13/11/2012
		WO 2009-025812 A2	26/02/2009
		WO 2009-025812 A3	07/05/2009
JP 4565841 B2	20/10/2010	AU 2003-217607 A1	09/09/2003
		AU 2003-217607 B2	14/08/2008
		CA 2476996 A1	04/09/2003
		CA 2476996 C	15/02/2011
		CA 2696267 A1	04/09/2003
		DE 60326548 D1	23/04/2009
		EP 1485096 A2	15/12/2004
		EP 1485096 A4	11/07/2007
		EP 1485096 B1	11/03/2009
		EP 2052722 A1	29/04/2009
		JP 04565841 B2	20/10/2010
		JP 2005-524646 A	18/08/2005
		NZ 535334 A	28/04/2006
		US 06743797 B2	01/06/2004
		US 07700600 B2	20/04/2010
		US 08450325 B2	28/05/2013
		US 2003-0162793 A1	28/08/2003
		US 2004-0138146 A1	15/07/2004
		US 2008-0214554 A1	04/09/2008
		US 2010-0069403 A1	18/03/2010
		US 2011-237604 A1	29/09/2011
		WO 2003-072030 A2	04/09/2003
		WO 2003-072030 A3	22/01/2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) G01N 33/15(2006.01)i, A61B 5/0402(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) G01N 33/15; G09B 23/28; A61M 5/00; A61L 31/00; A61B 18/12; A61B 5/0402 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 부정맥, 이온, 채널, 모의, 가상, arrhythmia, simulation, medicine, cardiac action potential		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	JP 5161963 B2 (Qu Jihong 외 3명) 2013.03.13 요약, 청구항 1, 식별번호 [0124] 내지 [[0126] 및 도면 1 참조	1, 2, 11, 18
A		3-10, 12-17
A	JP 4565841 B2 (ChanTest, Inc.) 2010.10.20 청구항 1, 식별번호 [0060] 참조	1-18
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2015년 10월 28일 (28.10.2015)		국제조사보고서 발송일 2015년 10월 28일 (28.10.2015)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140		심사관 김도현 전화번호 +82-42-481-3484 

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 5161963 B2	2013/03/13	EP 2187974 A2 JP 2010-536474 A US 2009-0054943 A1 US 8311620 B2 WO 2009-025812 A2 WO 2009-025812 A3	2010/05/26 2010/12/02 2009/02/26 2012/11/13 2009/02/26 2009/05/07
JP 4565841 B2	2010/10/20	AU 2003-217607 A1 AU 2003-217607 B2 CA 2476996 A1 CA 2476996 C CA 2696267 A1 DE 60326548 D1 EP 1485096 A2 EP 1485096 A4 EP 1485096 B1 EP 2052722 A1 JP 04565841 B2 JP 2005-524646 A NZ 535334 A US 06743797 B2 US 07700600 B2 US 08450325 B2 US 2003-0162793 A1 US 2004-0138146 A1 US 2008-0214554 A1 US 2010-0069403 A1 US 2011-237604 A1 WO 2003-072030 A2 WO 2003-072030 A3	2003/09/09 2008/08/14 2003/09/04 2011/02/15 2003/09/04 2009/04/23 2004/12/15 2007/07/11 2009/03/11 2009/04/29 2010/10/20 2005/08/18 2006/04/28 2004/06/01 2010/04/20 2013/05/28 2003/08/28 2004/07/15 2008/09/04 2010/03/18 2011/09/29 2003/09/04 2004/01/22