



- (51) 국제특허분류:
A61B 5/02 (2006.01) A61B 5/145 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/007277
- (22) 국제출원일: 2013년 8월 13일 (13.08.2013)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2012-0089089 2012년 8월 14일 (14.08.2012) KR
- (71) 출원인: 경희대학교 산학협력단 (UNIVERSITY-INDUSTRY COOPERATION GROUP OF KYUNG HEE UNIVERSITY) [KR/KR]; 446-701 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스내, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 박헌국 (PARK, Hun Kuk); 130-820 서울시 동대문구 용두동 119-21, Seoul (KR). 이기자 (LEE, Gi Ja); 139-956 서울시 노원구 월계3동 그랑빌아파트 104동 1504호, Seoul (KR). 김옥균 (KIM, Ok Kyun); 130-820 서울시 동대문구 용두동 100-1 대명랜드마크 타워 1501호, Seoul (KR). 강성욱 (KANG, Sung Wook); 142-812 서울시 강북구 미아3동 783-15호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 손민 (SON, Min); 135-855 서울특별시 강남구 양재천로 163 STX R&D 센터 6층 한얼국제특허사무소, Seoul (KR).

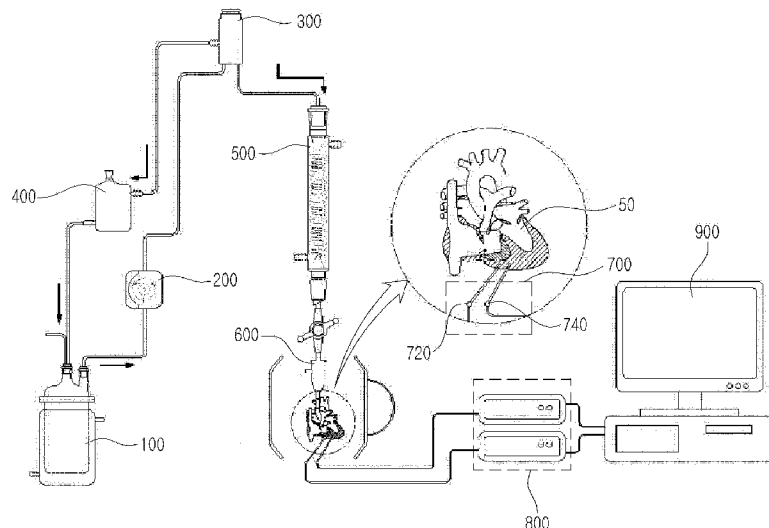
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, 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, 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).

[다음 쪽 계속]

(54) Title: REAL-TIME BIOSIGNAL MEASUREMENT APPARATUS FOR CARDIAC ISCHEMIA AND REPERFUSION

(54) 발명의 명칭: 심장 허혈 및 재관류에 따른 실시간 생체신호 측정 장치



(57) Abstract: The present invention relates to a real-time biosignal measurement apparatus for cardiac ischemia and reperfusion. The apparatus includes: a peristaltic pump which pumps perfusate from a tank storing the perfusate; a pressure trap which offsets the pulsation of both sides between a solution chamber temporarily storing the pumped perfusate and the perfusate tank; a heat exchanger to which the temporarily stored perfusate is applied so as to transfer the heat of the perfusate; a bubble trap to which the perfusate is applied and which filters the latter, wherein the heat of the perfusate is transferred on one side, in order to transmit the perfusate to a harvested heart connected to the other side; a sensor unit which detects the air concentration value of the harvested heart in real time during the cardiac ischemia reperfusion; and a control unit which is supplied with the air concentration value of the harvested heart in order to analyze the correlation with the degree of myocardial injury of the harvested heart.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

**공개:**

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치를 공개한다. 이 장치는 관류액을 저장하는 용액 저장소로부터 상기 관류액을 펌핑하는 연동 펌프; 상기 펌핑되는 관류액을 임시 보관하는 용액 챔버 및 상기 용액 저장소 사이에서 양측의 맥동을 상쇄시키는 압력 트랩; 상기 임시 보관된 관류액을 인가받아 관류액의 열을 교환하는 열 교환기; 일측에서 상기 열이 교환된 관류액을 인가받아 필터링하여 타측에 연결된 적출된 심장에 전달하는 버블 트랩; 심장 허혈의 재관류 동안 상기 적출된 심장의 기체 농도 값을 실시간으로 검출하는 센서부; 상기 검출된 기체 농도 값을 인가받아 상기 적출된 심장의 심근 손상 정도와의 상관관계를 분석하는 제어부;를 구비하는 것을 특징으로 한다.

명세서

발명의 명칭: 심장 허혈 및 재관류에 따른 실시간 생체신호 측정 장치

기술분야

- [1] 본 발명은 실시간 생체신호 측정 장치에 관한 것으로서, 특히 심장의 허혈-재관류 손상에 의한 심근 생존 능력 및 혈관기능 평가를 하는데 있어서 중요한, 심근 내 신호 전달 가스 물질과 산소 농도를 실시간으로 정확하게 측정할 수 있는 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 시스템에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 일반적으로 급성 심근 경색은 질병의 임상 관리의 개선에도 불구하고 선진국에서 병적 상태 및 사망의 주요 원인 중 하나로, 발병 즉시 40%가 사망에 이르는 매우 심각한 질병이다.
- [3] 심근 경색은 심장 근육에 산소와 영양분을 공급하는 혈관이 막혀 심근이 괴사하는 것으로, 가능한 빠른 시간에 재관류를 시행하여 산소와 영양분이 재공급되는 것이 중요하다.
- [4] 하지만 재관류 자체도 손상을 야기하는 것으로 알려져 있고, 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이 이러한 재관류 손상(reperfusion injury)의 주 원인 중의 하나이며, 이는 심장 허혈-재관류(ischemia-reperfusion, IR)를 포함하는 병리학적 조건 하에 미토콘드리아 호흡 체인이 주된 원천이다.
- [5] 특히, 일산화질소(nitric oxide, NO)는 다양한 병태생리학적 과정을 조절하면서 심혈관계에서 중요한 역할을 담당하고 있으며 특히 혈관 항상성 조절에 관여하고, 일반적으로 허혈성 세포사멸에 대해 보호 효과를 가지는 것으로 알려져 있다.
- [6] 일산화질소는 산화 스트레스(oxidative stress), 사이토카인(cytokine) 방출을 억제할 뿐 아니라 구조성(constitutive) 산화질소 합성효소(nitric oxide synthase, NOS)에 의하여 합성되는 소량의 일산화질소는 관상동맥의 혈류를 조절하고, 혈전 응고와 내피 부착을 억제시키며, 심근의 산소소모량을 조절하는 것으로 알려져 있다.
- [7] 그러므로 내인성으로 생성되는 일산화질소의 농도에 대한 정확한 측정은 일산화질소의 생물학적 역할과 신호 전달 과정을 이해하는데 반드시 필요하다. 하지만 일산화질소는 생체 내에서 나노 몰 정도의 미세 농도로 존재하고 2~6초 정도의 매우 짧은 반감기를 가지며, 자유 라디칼(free radical), 과산화물(peroxides), 산소 등과 같은 많은 내인성 물질들과 반응성이 매우 강하여 일산화질소의 농도를 시간적, 공간적 해상도를 가지고 정확히 측정하는데 한계가 있었다.

- [8] 최근 일부 연구에 의하면, 재관류 동안에 심근으로 운반되는 산소의 양은 허혈 후 심장 부전 및 허혈-재관류 손상의 중요한 결정 인자임이 보고되었다. 이와 같이, 심장이 정상적으로 작동하기 위해서는 심근의 상태가 매우 중요하므로, 허혈 후 심근 내 산소 농도에 대한 정확한 측정은 허혈-재관류 손상에 의한 심근 생존 능력 및 기능의 평가를 위해서 매우 중요하다.
- [9] 이를 위하여 종래에 실험용 설치류의 심근에서 산소 소비량을 측정하기 위하여 재관류되는 심장으로 유입 및 유출되는 유체가 사용되었는데, 이 방법은 비흐름(no-flow) 허혈 동안에는 산소 농도의 실시간 변화를 측정하고, 산소 전달이나 신진 대사 활동에 있어서 조직 이질성(heterogeneity)을 계산하는 것이 불가능한 문제점이 있었다.
- [10] 또한, 미립자 스핀 프로브와 형격막 전기 자극 호흡(EPR) 기반 산소 측정법은 심근 산소 소비량을 측정하는데 매우 민감하게 작동할 수 하지만, 수 mmHg 이하에서 수백 mmHg의 농도범위에서 산소의 변화를 연속적으로 실시간 측정하는 것은 불가능하다는 한계가 있었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [11] 본 발명의 목적은 적출된 실험 쥐 심장의 살아있는 심장 상태를 유지하고, 심장 허혈 유발과 재관류가 정상적으로 이루어지는지 산소센서를 통해 확인하면서 허혈시 심근 내 내인성으로 발생하는 혈관내피 의존성 혈관이완 가스물질의 변화량을 센서로 측정하고, 재관류시 심근의 재산소화 정도를 정량적으로 분석하여 손상 정도를 평가할 수 있는 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [12] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치는 관류액을 저장하는 용액 저장소로부터 상기 관류액을 펌핑하는 연동 펌프; 상기 펌핑되는 관류액을 임시 보관하는 용액 챔버 및 상기 용액 저장소 사이에서 양측의 맥동을 상쇄시키는 압력 트랩; 상기 임시 보관된 관류액을 인가받아 관류액의 열을 교환하는 열 교환기; 일측에서 상기 열이 교환된 관류액을 인가받아 필터링하여 타측에 연결된 적출된 심장에 전달하는 버블 트랩; 심장 허혈의 재관류 동안 상기 적출된 심장의 기체 농도 값을 실시간으로 검출하는 센서부; 상기 검출된 기체 농도 값을 인가받아 상기 적출된 심장의 심근 손상 정도와의 상관관계를 분석하는 제어부;를 구비하는 것을 특징으로 한다.
- [13] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치는, 상기 제어부가 상기 허혈 유발 후 일정 시간의 재관류 후 회복되는 산소 농도 및 상기 재관류시 최대 산소 농도를 통해 상기 상관관계를 분석하는 것 특징으로 한다.

- [14] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치는, 상기 심근 손상 정도가 상기 허혈 시간의 변화에 따른 상기 적출된 심장의 심장 경색의 크기를 통하여 평가되는 것을 특징으로 한다.
- [15] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치는, 상기 심장 경색의 크기가 TTC(triphenyltetrazolium chloride)의 염색법에 의해 위험 영역의 백분율로 표시되는 것을 특징으로 한다.
- [16] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치는, 상기 일정 시간이 55 내지 65 분인 것을 특징으로 한다.
- [17] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치는, 상기 센서부가 상기 적출된 심장의 산소 농도를 실시간으로 검출하는 산소 센서; 상기 적출된 심장의 일산화질소 농도를 실시간으로 검출하는 일산화질소 센서; 상기 적출된 심장의 일산화탄소 농도를 실시간으로 검출하는 일산화탄소 센서; 및 상기 적출된 심장의 황화수소 농도를 실시간으로 검출하는 황화수소 센서; 중 어느 하나 이상을 구비하는 것을 특징으로 한다.
- [18] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치는, 상기 센서부가 상기 산소 센서를 통하여 상기 심장 허혈 유발시 감소하는 산소 농도와 상기 재관류 후 회복되는 산소 농도 및 상기 재관류시 최대 산소 농도를 측정하고, 상기 일산화질소 센서를 통하여 상기 심장 허혈 유발 기간 동안 상기 일산화질소 농도 변화 및 상기 허혈 유발과 상기 재관류시 상기 일산화질소의 최대 농도 증가량 및 감소량을 측정하여 상기 기체 농도 값을 검출하는 것을 특징으로 한다.
- [19] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치는, 상기 생체신호 측정 장치가 상기 센서부에 일정 전위를 공급하고 전류변화를 측정하는 일정 전위기를 더 구비하는 것을 특징으로 한다.
- [20] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치는, 상기 열 교환기가 상기 적출된 심장의 대동맥 연결부위 직전에 접촉되는 열전쌍; 및 상기 적출된 심장으로 유입되는 관류액의 온도를 일정 온도로 유지하는 온도 제어기를 구비하는 것을 특징으로 한다.
- [21] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치는, 상기 일정 온도가 35 내지 39 °C인 것을 특징으로 한다.
- [22] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치는, 상기 용액 챔버가 상기 적출된 심장과 일정 높이를 유지하는 것을 특징으로 한다.
- [23] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치는, 상기 일정 높이가 85 내지 95 cm인 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

- [24] 본 발명에 의할 경우, 양측의 맥동을 상쇄시키는 압력 트랩을 통하여 적출된 심장의 심근에 산소와 영양분을 공급할 심혈관 쪽으로 보내기 위한 관류액의 압력을 일정하게 유지할 수 있다.
- [25] 또한, 동작 전위가 낮고 민감도가 높은 산소 센서를 통하여 심근 내 산소 농도의 지속적인 실시간 측정이 가능하다.
- [26] 또한, 감도가 높고 선택성이 뛰어난 신호 전달 가스 센서를 통하여 심근 내 신호 전달 가스의 변화량에 대해 지속적인 실시간 측정이 가능하다.
- [27] 또한, 심장 허혈-재관류 손상 정도와, 적출된 심장의 기체 농도 값과의 상관관계를 정확하게 분석할 수 있고, 손상에 대해 내인성 방어기전을 강화할 수 있는 다양한 보호 약물들을 평가 및 선정하는데 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [28] 도 1은 본 발명에 따른 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치의 구성도 및 일부 확대도이다.
- [29] 도 2는 본 발명에 따른 허혈성 시간에 따라 심장 허혈의 재관류 동안 산소 농도(pO_2) 응답의 대표적인 패턴에 대한 그래프이다.
- [30] 도 3a 및 도 3b는 본 발명에 따른 실험 프로토콜에 걸쳐 산소 농도의 변화에 대하여 제안된 분석 매개 변수의 정의에 대한 그래프이다.
- [31] 도 4는 본 발명에 따른 허혈 시간에 따라 전-허혈 레벨의 백분율로서 재관류 동안 산소 농도의 최대 및 복원 레벨을 나타내는 Box-and-Whisker 그래프이다.
- [32] 도 5는 본 발명에 따라 허혈 시간의 변화에 따른 실험쥐의 심장 경색의 크기를 나타낸 그래프이다.
- [33] 도 6은 본 발명에 따라 허혈 시간의 변화에 따라 심장 경색의 크기가 변화되는 실험쥐의 심장을 비교한 사진이다.
- [34] 도 7은 본 발명에 따른 허혈 후 심근의 재산소화(reoxygenation) 매개 변수와 허혈-재관류 손상의 심각도 사이의 상관 관계를 나타내는 그래프이다.
- [35] 도 8은 본 발명에 따라 30분의 허혈과 60분간의 재관류시 실험쥐의 심근 내에서 측정된 일산화질소와 산소의 변화를 동시 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [36] 이하, 본 발명에 따른 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치의 바람직한 실시예를 첨부된 도면을 참조하여 설명한다.
- [37]
- [38] 도 1은 본 발명에 따른 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치의 구성도 및 일부 확대도로서, 용액 저장소(100), 연동 펌프(200), 용액 챔버(300), 압력 트랩(400), 열 교환기(500), 버블 트랩(600), 센서부(700), 일정 전위기(800) 및 제어부(900)를 구비하고, 센서부(700)는 산소 센서(720), 일산화질소 센서(740)를 구비한다.
- [39] 도 4는 본 발명에 따라 허혈 시간의 변화에 따른 실험쥐의 심근경색 부위의

크기를 나타낸 그래프이다.

[40] 도 1을 참조하여 본 발명에 따른 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치의 각 구성 요소의 기능을 설명하면 다음과 같다.

[41] 용액 저장소(100)는 관류액을 저장하는데, 관류액은 95 % 산소와 5 % 이산화탄소가 용해되어 있는 K-H(Krebs-Henseleit) 용액을 사용한다.

[42] 연동 펌프(200)는 용액 저장소(100)로부터 관류액을 펌핑하여 용액 챔버(300)로 전달한다.

[43] 용액 챔버(300)는 적출된 심장(50)과 일정 높이를 유지하면서 펌핑되는 관류액을 임시 보관한다.

[44] 압력 트랩(400)은 용액 챔버(300) 및 용액 저장소(100) 사이에서 양측의 맥동을 상쇄시킨다.

[45] 열 교환기(500)는 일측에서 용액 챔버(300)로부터 임시 보관된 관류액을 인가받아 관류액의 열을 교환하여 관류액의 온도를 일정하게 유지한다.

[46] 버블 트랩(600)은 일측에서 열교환기 (500)을 통과하여 전달된 관류액을 인가받아 필터링하여 타측에 연결된 적출된 심장(50)에 전달한다.

[47] 센서부(700)는 심장 허혈의 재관류 동안 적출된 심장(50)의 기체 농도 값을 실시간으로 검출한다. 즉, 산소 센서(720)는 적출된 심장(50)의 산소 농도를, 일산화질소 센서는 적출된 심장(50)의 일산화질소 농도를 실시간으로 검출한다.

[48] 이때, 센서부(700)는 산소 센서(720) 및 일산화질소 센서(740) 외에 일산화탄소 센서, 황화수소 센서 등을 복수개로 구비할 수 있다.

[49] 일정 전위기(800)는 센서부(700)에 일정 전위를 공급하고 그에 따른 전류변화를 측정한다.

[50] 제어부(900)는 검출된 기체 농도의 변화를 실시간으로 관찰하고, 기체 농도 변화를 인가받아 적출된 심장(50)의 심근 손상 정도와의 상관관계를 분석한다. 즉, 허혈 유발 후 일정 시간의 재관류 후 회복되는 산소 농도 및 재관류시 최대 산소 농도를 통해 검출된 기체 농도 값과 적출된 심장(50)의 심근 손상 정도와의 상관관계를 분석한다.

[51]

[52] 도 1 및 도 4를 참조하여 본 발명에 따른 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치의 동작을 설명하면 다음과 같다.

[53] 먼저, 이중 재킷 형태의 용액 저장소(100)와 열 교환기(500)를 이용하여 심장(50)으로 들어가는 대동맥 연결부위 직전에 열전쌍(thermocouple)을 접촉시키고 자체 제작된 온도 제어기를 이용하여 심장(50)으로 들어가는 관류액의 온도를 35 내지 39 °C, 바람직하게는 37 °C로 유지한다.

[54] 이는 실험을 최적화하기 위한 실험쥐의 정상 체온으로서, 만일 관류액의 온도가 35 °C 미만이면 저 체온증으로 적출된 실험쥐의 심장이 괴사될 가능성이 있고, 39 °C 초과가 되면 단백질의 변성 또는 세포의 손상을 초래할 수 있다.

- [55] 또한, 심근에 산소와 영양분을 공급할 심혈관 쪽으로 관류액을 보내기 위하여 용액 챔버(300)를 적출된 심장과 일정 높이인 85 내지 95 cm, 바람직하게는 90cm를 유지시키고 압력 트랩(400)을 이용하여 일정 관류압인 60 내지 70 mmHg, 바람직하게는 65 mmHg를 유지한다.
- [56] 이는 만일 상기 높이가 85 cm 미만이면 관막을 저칠 수가 없어 관류액이 심혈관 쪽으로 전달되지 않을 가능성이 있고, 95 cm 초과가 되면 관류액이 심혈관 쪽이 아닌 심방쪽으로 전달될 가능성이 있기 때문이다.
- [57] 이때, 연동 펌프(200)는 관류액을 저장하는 용액 저장소(100)로부터 관류액을 펌핑하고, 압력 트랩(400)은 펌핑되는 관류액을 임시 보관하는 용액 챔버(300)에서의 맥동과 용액 저장소(100)에서의 맥동을 상쇄시킨다.
- [58] 이와 같이 적출심장관류 장치를 정상적으로 작동시킨 후, 실험 쥐의 심장(50)을 적출하여 버블 트랩(600) 하단의 대동맥 캐놀라 (aortic cannula)에 연결한 후 약 10분간 안정화 시킨 후 관류속도 (flow rate, ml/min)를 측정하여 10 내지 28 ml/min 범위로서 정상적인 심장 상태를 확인한다.
- [59] 확인결과, 정상적 기능을 유지하는 심장(50)에 대하여 센서부(700)를 심근 내 삽입 또는 접촉시킨 상태에서 관류액의 공급을 차단함으로써 허혈을 유발하기 전까지 약 30분 정도 측정하고자 하는 기체 농도에 상응하는 전류 신호를 안정화시킨다.
- [60] 이후, 열 교환기(500) 하단의 밸브를 이용하여 연속적으로 공급되는 관류액을 차단함으로써 허혈을 유발하며, 일정시간 허혈 상태를 유지한 후 다시 밸브를 열어 관류액을 개통시켜 준다.
- [61] 이때, 산소 센서(720)를 이용하여 허혈 유발시 산소 농도가 '0'으로 감소하는 것을 확인하고, 제어부(900)는 허혈 유발 후 1시간의 재관류 후 회복되는 산소 농도 및 재관류시 최대 산소 농도를 통해 심근 손상 정도와의 상관관계를 분석한다.
- [62] 또한, 일산화질소 센서(740)를 이용하여 허혈 유발 기간 동안 일산화질소 농도의 변화를 실시간으로 관찰하고, 제어부(900)는 허혈 유발과 재관류시 일산화질소의 최대 농도 증가량과 감소량을 통해 심근 손상 정도와의 상관관계를 분석한다.
- [63] 이때, 산소 센서(720) 및 일산화질소 센서(740)는 기체 투과성 막으로 처리된 미소 센서 (microsensor) 및 코일형 Ag/AgCl 기준 전극을 사용하여 제작된다.
- [64] 산소 센서(720)는 작동 전극의 큰 효율의 영역, 낮은 동작 전위(-0.4 V) 및 기체 투과성 막에 의해 야기되어 민감도가 높고, 심근 내 산소 농도의 지속적인 실시간 측정이 가능하다.
- [65] 또한, 일산화질소 센서(740)는 작동 전극 표면처리와 일산화질소 투과성 막에 의해 민감도가 높고 일산화질소에 대한 선택성이 뛰어나며, 심근 내 일산화질소의 농도변화에 대해 지속적인 실시간 측정이 가능하다.
- [66]

[67] 실험 쥐 심장(50)의 허혈 및 재관류의 유도

[68] 도 1에서 보는 바와 같이, 실험 쥐의 심장(50)은 대동맥의 캐눌레이션(cannulation)을 통해 본 발명의 생체신호 측정 장치에 연결되어 70 mmHg의 지속적인 관류 압력에서 K-H 버퍼 용액에 의해 관류된다.

[69] 이때, 관류액은 5.0 μm 미소 필터(microfilter)를 통해 필터링되고 37 °C에서 95 % 산소와 5 % 이산화탄소와 함께 버블되어 pH 7.4 를 얻는다.

[70] 또한, 물 순환을 통한 이중 재킷 저장소와 열교환기를 통해 37 °C를 유지하고 연동 펌프(200)를 통해 전체 장치에 순환시킨다.

[71]

[72] 실험 쥐 심장(50)의 허혈 및 재관류 동안 심근내 산소 농도의 측정

[73] 기체 투과성 막으로 처리된 산소 센서(720)가 적출된 실험쥐 심장(50) 좌심실의 심근 중간에 삽입되어 전류는 허혈 유도 전 30 분 동안 기준선에서 안정된다.

[74] 허혈은 연속적 관류의 중지에도 의해 시작되고 허혈 유도 후 재관류는 55 내지 65 분, 바람직하게는 60 분 동안 수행된다.

[75] 실험 쥐의 심장(50)은 허혈 시간에 따라 다섯 그룹으로 나누어 지는데, 대조군(0 분), 제1 실험군(10 분), 제2 실험군(20 분), 제3 실험군(30 분) 및 제4 실험군(40 분)으로 분류되고, 재관류(reperfusion)는 허혈 유도 후 60 분 동안 실시된다.

[76]

[77] 허혈 유발 후 재관류시 심근 내 산소의 변화

[78] 일정시간 허혈 후 재관류된 심근에서의 산소 농도(pO_2)의 변화를 조사하기 위해, 농도에 따른 전류 변화로 보정된 산소 센서(720)를 활용하여 실험 쥐의 심장(50)에서 산소에 의한 전류 변화를 실시간으로 모니터링 하였다. 먼저, 130 분 연속적인 관류 동안 산소 센서(720)를 통해 측정된 전류의 변화는 없다.

[79] 하지만, 허혈이 시작되자마자 산소 농도(pO_2)는 빠른 속도로 제로 레벨로 감소하고, 허혈 유발이 진행되는 동안 유지된다. 재관류가 시작되었을 때, 산소 농도(pO_2)의 변화는 허혈 유발 시간에 의존한다.

[80]

[81] 도 2는 본 발명에 따른 허혈 유발 시간에 따라 재관류 시 산소 농도(pO_2) 응답의 대표적인 패턴에 대한 그래프로서, (A)는 제1 실험군(10 분), (B)는 제2 실험군(20 분), (C)는 제3 실험군(30 분), (D)는 제4 실험군(40 분)을 나타낸다.

[82] 도 3a 및 도 3b는 본 발명에 따른 실험 프로토콜에 걸쳐 산소 농도의 변화에 대하여 제안된 분석 매개 변수의 정의에 대한 그래프로서, 제1 내지 제4 실험군의 재관류 개시 후 산소 농도(pO_2)의 변화를 효율적으로 분석하기 위한 산소 농도(pO_2) 역학 9가지 파라미터를 나타낸다.

[83] 이러한 매개 변수의 정의 및 허혈 유발 시간에 따른 실험 쥐의 심장 허혈-재관류시 심근 내 산소 농도 변화는 다음의 표 1 및 표 2와 같다.

[84] 표 1은 본 발명에 따른 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치에서 사용되는 산소 농도(pO_2)의 변화 및 산소 동적 시간을 나타내는 매개

변수들의 정의를 나타낸다.

[85] 표 2는 본 발명에 따른 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치에서 허혈 유발 시간의 변화에 따른 산소 농도(pO_2) 및 산소 동적 시간의 변화를 나타낸다.

[86]

[87] 표 1

[Table 1]

매개변수		정 의
산소농도(pO_2)의 변화	% pO_2	Normalized pO_2 ($pO_2/pO_{2\text{ basal}}$) $\times$ 100
	$pO_{2\text{ basal}}$	Basal pO_2 during pre-ischemic period
	$pO_{2\text{ isch}}$	pO_2 in ischemic plateau
	$pO_{2\text{ rep-max}}$	Maximum level of pO_2 during the reperfusion period
	$pO_{2\text{ rep-res}}$	Restoration level of pO_2 after 60 min of reperfusion
산소동적시간	$T_{i\text{-plat}}$	Time elapsed to reach ischemic plateau
	T_i	Time of effective ischemia induction
	$T_{\text{rep-plat}}$	Time to maintenance of ischemic plateau after initiation of reperfusion
	$T_{\text{rep-max}}$	Time of % $pO_{2\text{ rep-max}}$ in reperfusion episode
	$T_{\text{rep-res}}$	Time to maintenance of $pO_{2\text{ rep-res}}$ after $T_{\text{rep-max}}$

[88]

[89] 표 2

[Table 2]

매개변수		허혈시간				P 값
		10 min	20 min	30 min	40 min	
산소농도 (pO_2)	% $pO_{2\text{-basal}}$	98.25 $\pm$ 5.11	98.73 $\pm$ 3.96	99.49 $\pm$ 0.54	98.68 $\pm$ 2.03	NS
	% $pO_{2\text{-ische}}$	1.39 $\pm$ 0.49	0.87 $\pm$ 0.34	0.54 $\pm$ 0.12	1.03 $\pm$ 0.68	NS
	% $pO_{2\text{-rep max}}$	187.83 $\pm$ 26.79	120.15 $\pm$ 23.83	12.54 $\pm$ 10.62	1.24 $\pm$ 1.09	< 0.001
	% $pO_{2\text{-rep res}}$	129.46 $\pm$ 29.84	87.76 $\pm$ 3.90	3.40 $\pm$ 4.82	0.99 $\pm$ 0.94	< 0.001
시간	$T_{i\text{-plat}}$	79 $\pm$ 42	87 $\pm$ 37	158 $\pm$ 138	49 $\pm$ 35	NS
	T_i	754 $\pm$ 283	1113 $\pm$ 37	1642 $\pm$ 138	2351 $\pm$ 35	< 0.001
	$T_{\text{rep-plat}}$	NA	NA	2714 $\pm$ 1252	*	NA
	$T_{\text{rep-max}}$	851 $\pm$ 1001	2265 $\pm$ 1223	842 $\pm$ 653	NA	NS
	$T_{\text{rep-res}}$	2754 $\pm$ 1006	1864 $\pm$ 476	1892 $\pm$ 1876	NA	NS

NA : 비적용
NS : 비중요

[90]

[91] 표 2에서 보는 바와 같이, 허혈의 발생 후 허혈성 정체기는 제1 실험군의 경우 79 $\pm$ 42 초, 제2 실험군의 경우 87 $\pm$ 37 초, 제3 실험군의 경우 158 $\pm$ 138 초, 제4 실험군의 경우 49 $\pm$ 35 초 이내에 각각 달성되었다.

[92] 또한, 허혈성 정체기에 도달하는 시간($T_{i\text{-plat}}$) 및 % 산소 농도(pO_2) 값은 실험군

간에 의미있는 차이가 나타나지 않았다.

- [93] 반면, 재관류가 시작되자마자 제1 및 제2 실험군의 경우 산소 농도(pO_2) 값이 허혈 유발 전 수준으로 증가했으나, 제3 실험군의 경우 산소 농도(pO_2) 값이 $2,714 \pm 1,252$ 초까지 증가하고, 제4 실험군의 경우 산소 농도(pO_2) 값이 재관류 기간 내내 증가하지 않았다.
- [94] 또한, % 산소 농도(pO_2) rep-max 값은 제1 실험군의 경우 187.83 ± 26.79 , 제2 실험군의 경우 120.15 ± 23.83 , 제3 실험군의 경우 12.54 ± 10.62 , 제4 실험군의 경우 1.24 ± 1.09 이었다. 재관류의 60 분 후, % 산소 농도(pO_2) repress 값은 제1 실험군의 경우 129.46 ± 29.84 , 제2 실험군의 경우 87.76 ± 3.90 , 제3 실험군의 경우 3.40 ± 4.82 , 제4 실험군의 경우 0.99 ± 0.94 이었다.
- [95]
- [96] 도 4는 본 발명에 따른 허혈 유발 시간에 따라 허혈 전 레벨의 백분율로서 재관류 동안 산소 농도의 최대 및 복원 레벨을 나타내는 Box-and-Whisker 그래프이다.
- [97] 도 4에서 보는 바와 같이, 재관류 후의 제3 및 제4 실험군의 산소 농도(pO_2) 최대 및 복원값은 허혈 유발 전 값보다 작고, 제4 실험군의 산소 농도(pO_2) 값은 전혀 복원되지 않았다.
- [98] 요컨대, 허혈이 20 분 이내에 종료될 경우, 심근에서의 산소 농도(pO_2)는 재관류 발생 후에 증가하고 허혈 유발 전 레벨을 복원하나, 허혈 시간이 30 분을 초과하는 경우, 심근에서의 산소 농도(pO_2)는 허혈 유발 전 상태로 복원되지 않았다.
- [99] 이와 같은 결과는 허혈 시간이 30 분을 초과하여 지속하는 것은 장기로 공급되는 영양분의 감소 및 재관류 기간 중 미소 순환(microcirculation)의 장애를 초래하는 것을 보여준다.
- [100]
- [101] 허혈 유발 시간에 따른 심근 내 경색 크기의 변화
- [102] 도 5는 본 발명에 따라 허혈 유발 시간의 변화에 따른 실험쥐의 심장 경색의 크기를 나타낸 그래프이다.
- [103] 도 6은 본 발명에 따라 허혈 시간의 변화에 따라 심장 경색의 크기가 변화되는 실험쥐의 심장(50)을 비교한 사진으로서, (A)는 정상인 경우이고, 허혈 시간이 (B)는 10 분, (C)는 20 분, (D)는 30 분, (E)는 40 분인 경우이다.
- [104] 심근 경색의 크기는 TTC(triphenyltetrazolium chloride)의 염색법에 의해 결정되는데, 재관류의 1 시간 후, 경색의 크기는 TTC로 염색하는 것에 의해 평가되고, 심근 경색은 위험 영역의 백분율로 표시된다
- [105] 도 5에서 보는 바와 같이, 제3 및 제4 실험군의 경색 크기는 각각 $41.96 \pm 6.23 \%$ 및 $43.02 \pm 5.46 \%$ 로서 $22.57 \pm 6.41 \%$ 인 제1 실험군 및 $25.16 \pm 5.08 \%$ 인 제2 실험군에 비해 상당히 큰 값이나, 제3 및 제4 실험군 간의 경색 크기의 차이는 없었다.

[106]

[107] 도 7은 본 발명에 따른 허혈 유발 후 심근의 재산소화(reoxygenation) 매개 변수와 허혈-재관류 손상의 심각도 사이의 상관 관계를 나타내는 그래프이다.

[108] 도 7에서 보는 바와 같이, 허혈 유발 후 심근의 산소 농도(pO_2)의 최대 및 복원 값이 경색의 크기와 밀접한 관련이 있음을 알 수 있다.

[109] 즉, 초기 미소 순환 장애는 허혈 유발 후 조직 손상과 상호 관련이 있고, 심실세동과 함께 진행되는 재관류에서 공급되는 산소는 빠른 속도의 산화적 인산화 (oxidative phosphorylation) 또는 부정맥 관련 관류 섀트 때문에 완전히 소모된다.

[110] 또한, 일단 부정맥이 종료되면, 심장의 산소화는 정상화되고 수축성 기능도 돌아온다.

[111] 따라서, 허혈 후 심근의 재산소화의 정도는 IR 손상, 심근의 생존 능력 및 허혈 후 심장 기능 장애의 중요한 지수임을 알 수 있다.

[112]

[113] 심장 허혈-재관류시 심근 내 산소와 일산화질소의 변화 실시간 동시측정

[114] 도 8은 본 발명에 따라 30분의 심장 허혈과 60분간의 재관류시 실험쥐의 심근 내에서 측정된 일산화질소와 산소의 변화를 동시 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

[115] 도 8에서 보는 바와 같이, 허혈 유발 직후 산소량은 급격히 감소하여 거의 제로 레벨에 이른 후 그 상태를 허혈 내내 유지하는 반면, 일산화질소는 서서히 감소하다가 약 200~300 초 후부터 점차적으로 증가되었다가, 약 900 초 경에 다시 감소하는 경향을 보였다.

[116] 또한, 재관류시 일산화질소는 급격히 증가한 후 서서히 감소하는 반면, 산소의 경우 재관류 시행 후 약 2000 초 뒤에야 조금 증가하는 경향을 보였다.

[117] 이는 허혈시 일산화질소 합성효소의 발현 변화로 설명 가능하다. 허혈 유발시 내피성 산화질소 합성효소의 활성이 수 분내에 증가하여 허혈 초기에 일산화질소 양은 계속적으로 증가하지만 허혈이 지속되게 되면 조직 산화(acidosis)가 일어나 내피성 산화질소 합성효소의 활성을 저하시켜 일산화질소 농도가 감소하게 된다.

[118] 따라서, 일산화질소의 합성에는 산소가 밀접하게 관련되어 있으므로, 허혈시 내인성으로 발생하는 일산화질소의 양과 재관류시 산소 농도의 회복 정도간의 상관관계를 살핌으로써 내인성 일산화질소의 변화와 심근보호 효과와의 연관성을 밝히는데 중요한 기반이 될 수 있다.

[119] 이와 같이 본 발명에 따른 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치를 이용하여 살아있는 심장 상태를 유지하고, 심장 허혈 유발과 재관류가 정상적으로 이루어지는지 산소센서를 통해 확인하면서 허혈시 심근 내 내인성으로 발생하는 혈관내피 의존성 혈관이완 가스물질의 변화량을 측정함으로써 동작 전위는 낮고 민감도가 높은 산소 센서와 고감도와

고선택성의 일산화질소 센서를 통하여 심근 내 산소 및 일산화질소 농도의 지속적인 실시간 측정이 가능하다.

[120] 또한, 심근허혈 유발 재관류 손상에서 적출된 심장의 신호 전달 기체 농도 값과의 상관관계를 정확하게 분석할 수 있고, 손상에 대해 내인성 방어기전을 강화할 수 있는 다양한 보호 약물들을 평가 및 선정하는데 유용하게 활용될 수 있다.

[121] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시 예를 참조하여 설명하였지만, 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자라면 이하의 특허 청구범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역을 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[122]

청구범위

- [청구항 1] 관류액을 저장하는 용액 저장소로부터 상기 관류액을 펌핑하는 연동 펌프;
상기 펌핑되는 관류액을 임시 보관하는 용액 챔버 및 상기 용액 저장소 사이에서 양측의 맥동을 상쇄시키는 압력 트랩;
상기 임시 보관된 관류액을 인가받아 관류액의 열을 교환하는 열 교환기;
일측에서 상기 열이 교환된 관류액을 인가받아 필터링하여 타측에 연결된 적출된 심장에 전달하는 버블 트랩;
심장 허혈의 재관류 동안 상기 적출된 심장의 기체 농도 값을 실시간으로 검출하는 센서부; 및
상기 검출된 기체 농도 값을 인가받아 상기 적출된 심장의 심근 손상 정도와의 상관관계를 분석하는 제어부;
를 구비하는 것을 특징으로 하는,
심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 제어부는
상기 허혈 유발 후 일정 시간의 재관류 후 회복되는 산소 농도 및 상기 재관류시 최대 산소 농도를 통해 상기 상관관계를 분석하는 것을 특징으로 하는,
심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치.
- [청구항 3] 제2항에 있어서,
상기 심근 손상 정도는
상기 허혈 시간의 변화에 따른 상기 적출된 심장의 심장 경색의 크기를 통하여 평가되는 것을 특징으로 하는,
심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 심장 경색의 크기는
TTC(triphenyltetrazolium chloride)의 염색법에 의해 위험 영역의 백분율로 표시되는 것을 특징으로 하는,
심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치.
- [청구항 5] 제2항에 있어서,
상기 일정 시간은
55 내지 65 분인 것을 특징으로 하는,
심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 센서부는

상기 적출된 심장의 산소 농도를 실시간으로 검출하는 산소 센서;
 상기 적출된 심장의 일산화질소 농도를 실시간으로 검출하는
 일산화질소 센서;
 상기 적출된 심장의 일산화탄소 농도를 실시간으로 검출하는
 일산화탄소 센서; 및
 상기 적출된 심장의 황화수소 농도를 실시간으로 검출하는
 황화수소 센서;
 중 어느 하나 이상을 구비하는 것을 특징으로 하는,
 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치.

[청구항 7]

제6항에 있어서,
 상기 센서부는
 상기 산소 센서를 통하여 상기 심장 허혈 유발시 감소하는 산소
 농도와 상기 재관류 후 회복되는 산소 농도 및 상기 재관류시 최대
 산소 농도를 측정하고,
 상기 일산화질소 센서를 통하여 상기 심장 허혈 유발 기간 동안
 상기 일산화질소 농도 변화 및 상기 허혈 유발과 상기 재관류시
 상기 일산화질소의 최대 농도 증가량 및 감소량을 측정하여 상기
 기체 농도 값을 검출하는 것을 특징으로 하는,
 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치.

[청구항 8]

제1항에 있어서,
 상기 생체신호 측정 장치는
 상기 센서부에 일정 전위를 공급하고 전류변화를 측정하는 일정
 전위기;
 를 더 구비하는 것을 특징으로 하는,
 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치.

[청구항 9]

제1항에 있어서,
 상기 열 교환기는
 상기 적출된 심장의 대동맥 연결부위 직전에 접촉되는 열전쌍; 및
 상기 적출된 심장으로 유입되는 관류액의 온도를 일정 온도로
 유지하는 온도 제어기;
 를 구비하는 것을 특징으로 하는,
 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치.

[청구항 10]

제9항에 있어서,
 상기 일정 온도는
 35 내지 39℃인 것을 특징으로 하는,
 심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치.

[청구항 11]

제1항에 있어서,
 상기 용액 챔버는

[청구항 12]

상기 적출된 심장과 일정 높이를 유지하는 것을 특징으로 하는,
심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치.

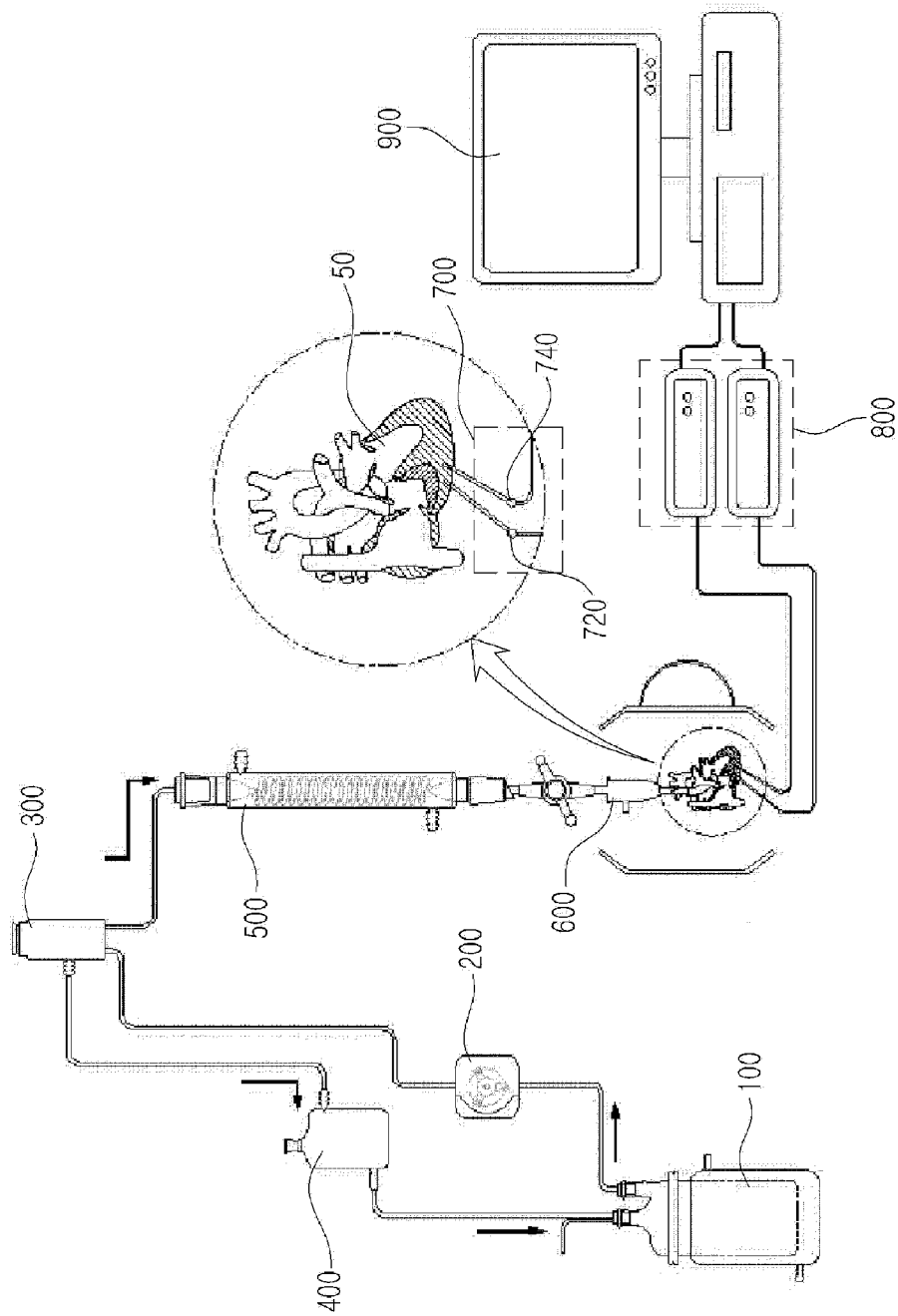
제11항에 있어서,

상기 일정 높이는

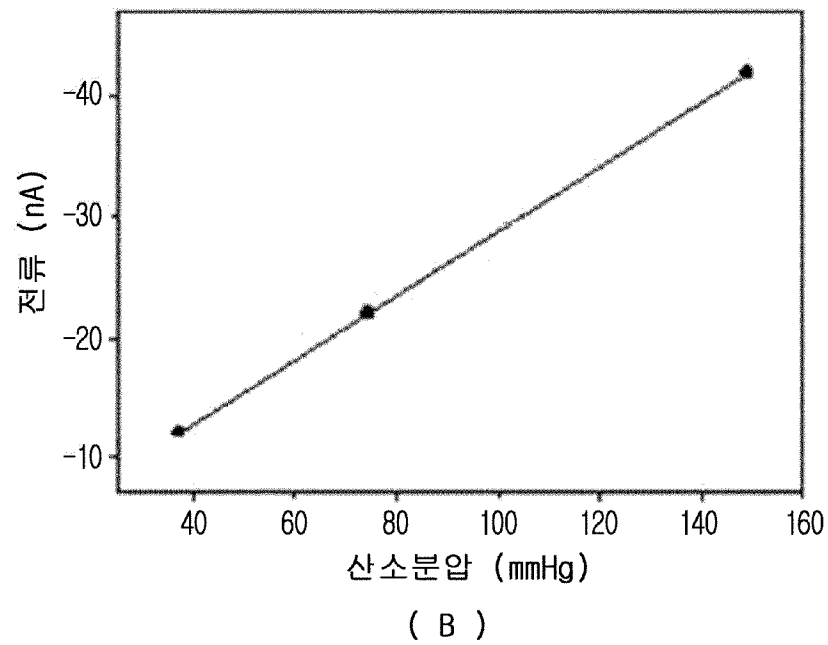
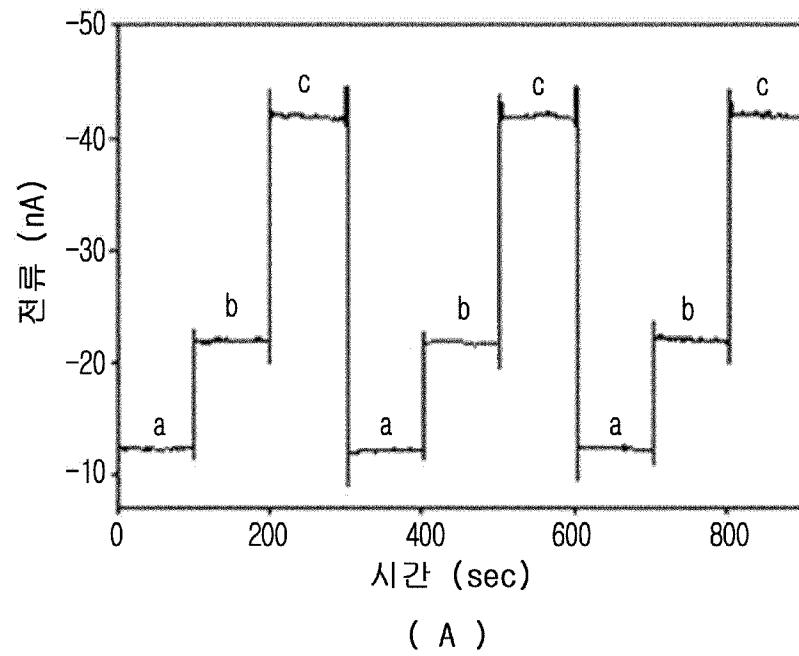
85 내지 95 cm인 것을 특징으로 하는,

심장 허혈 및 재관류에 대한 실시간 생체신호 측정 장치.

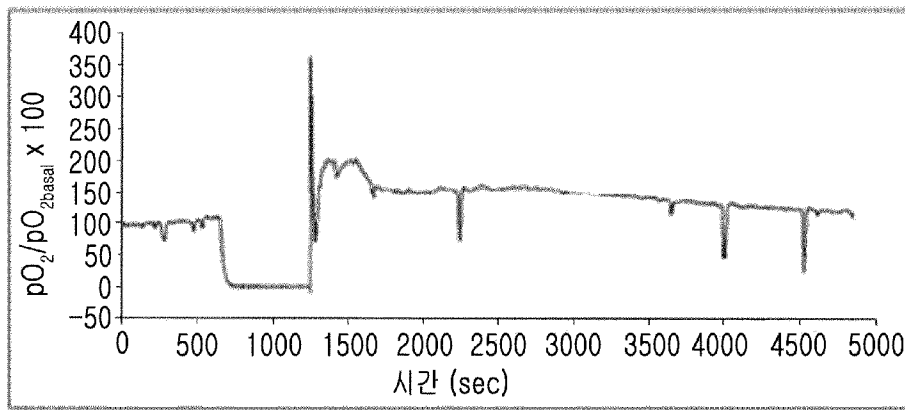
[Fig. 1]



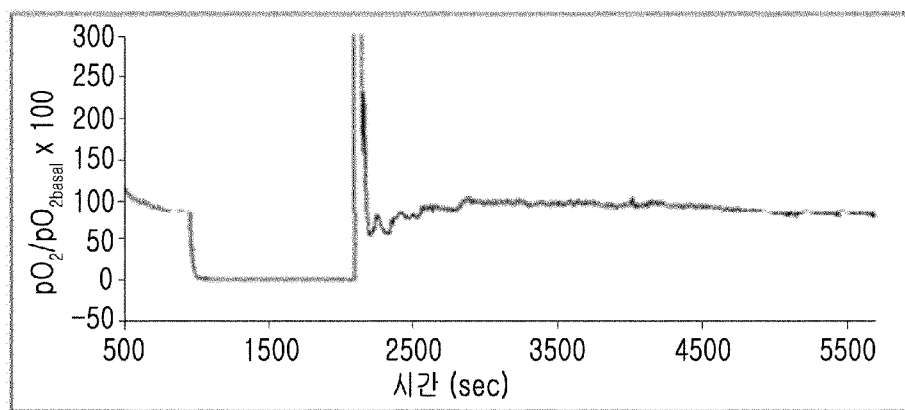
[Fig. 2]



[Fig. 3a]

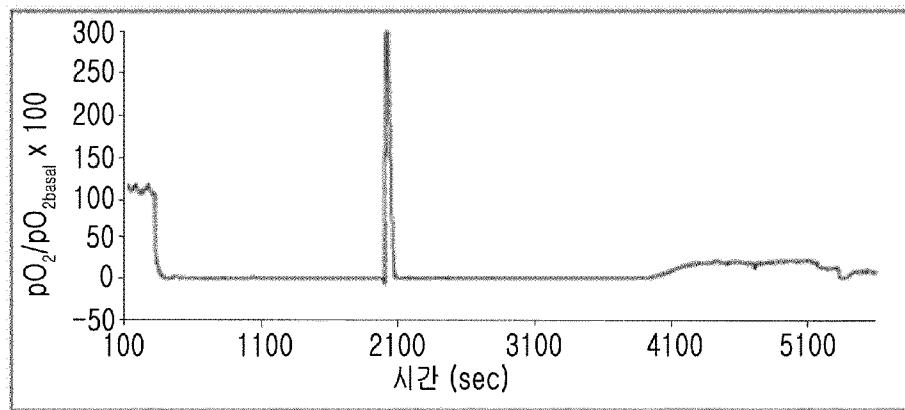


(A)

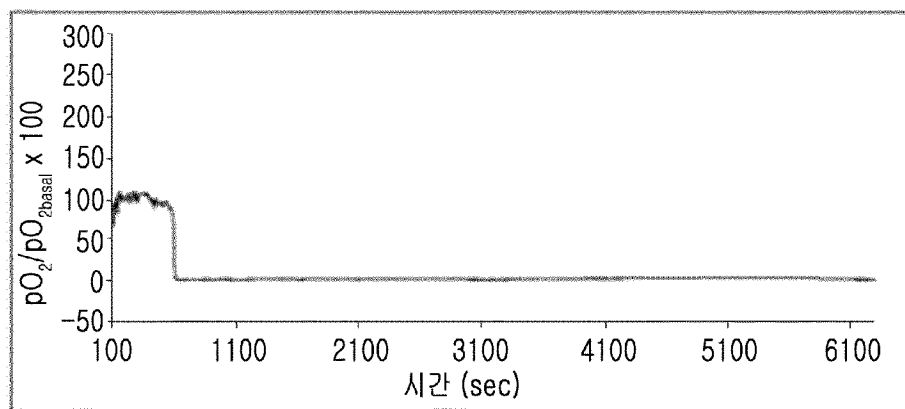


(B)

[Fig. 3b]

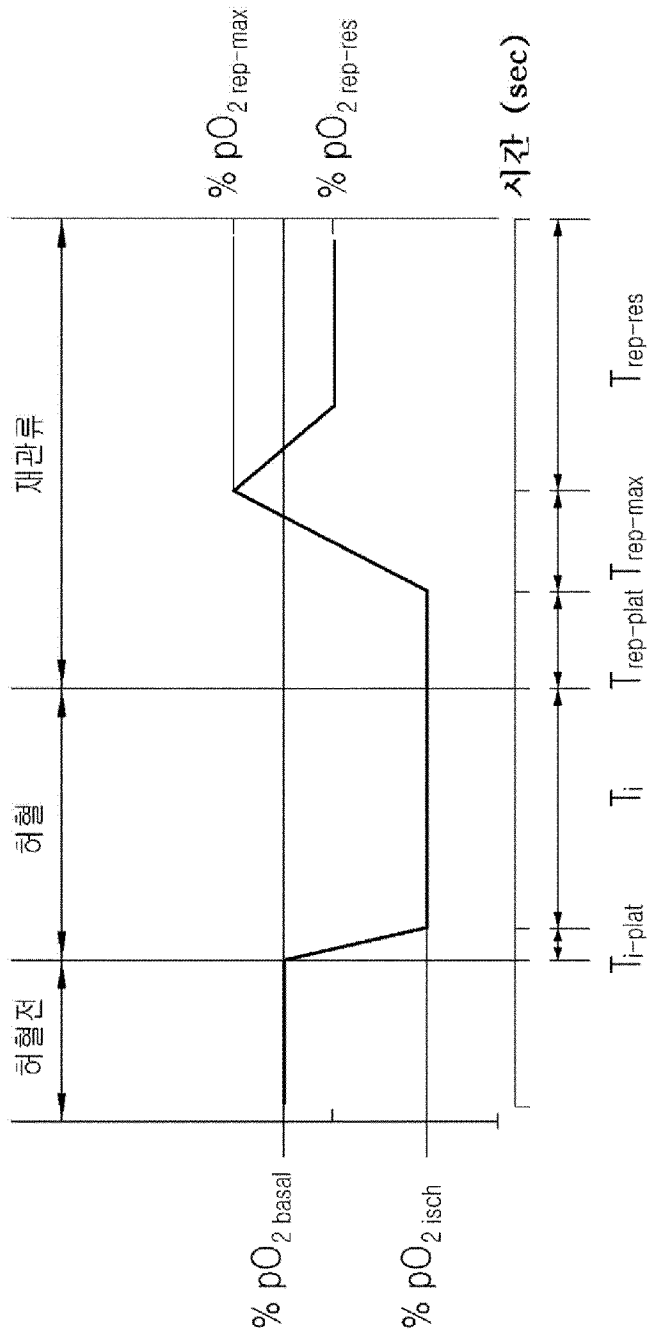


(C)

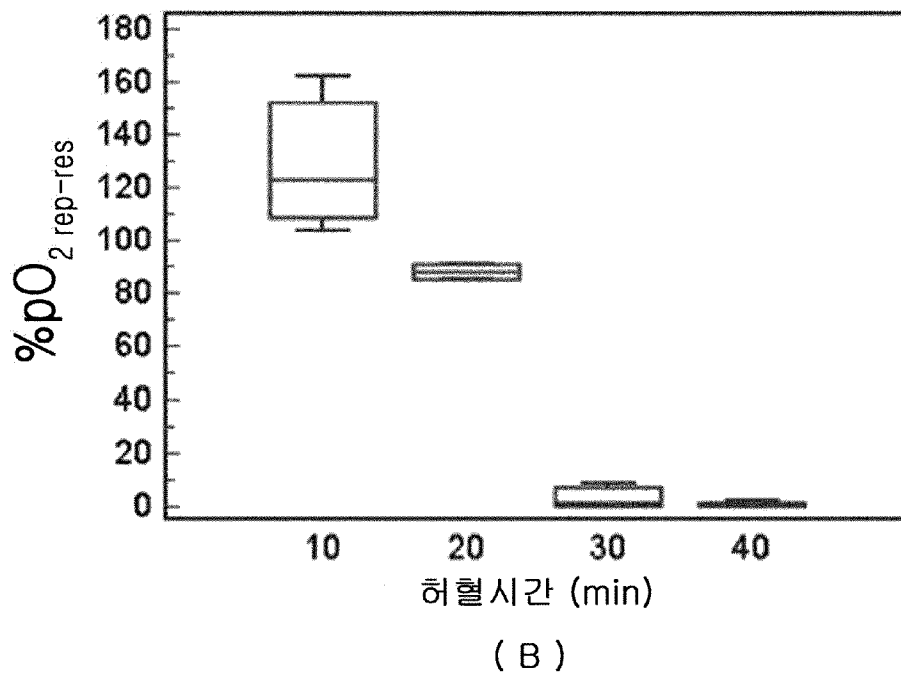
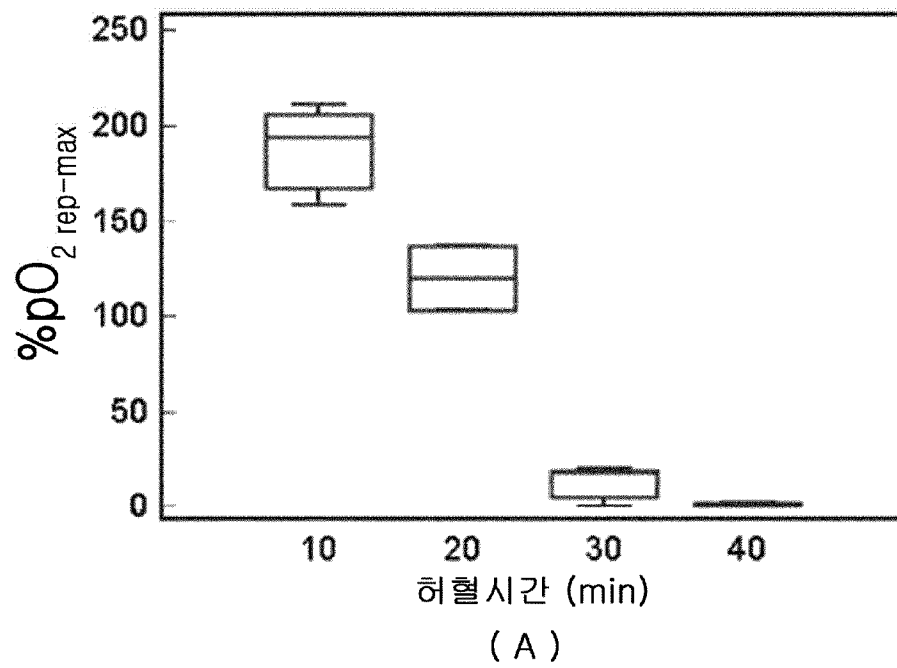


(D)

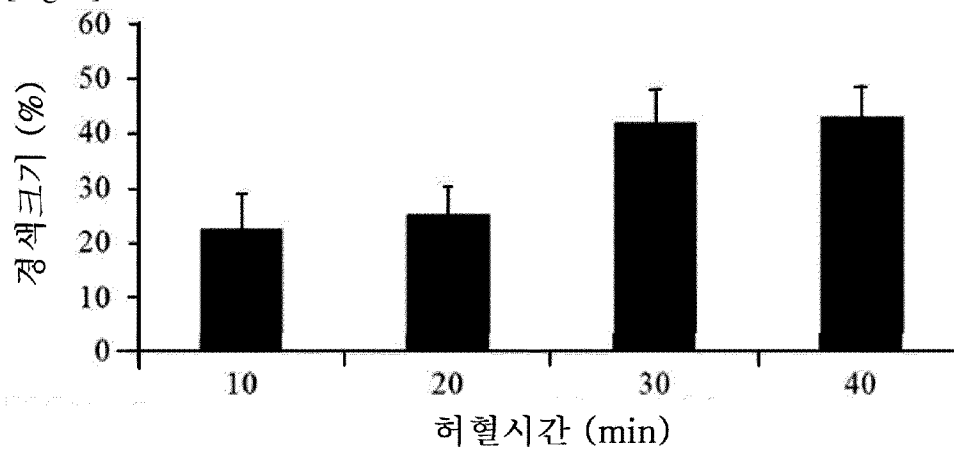
[Fig. 4]



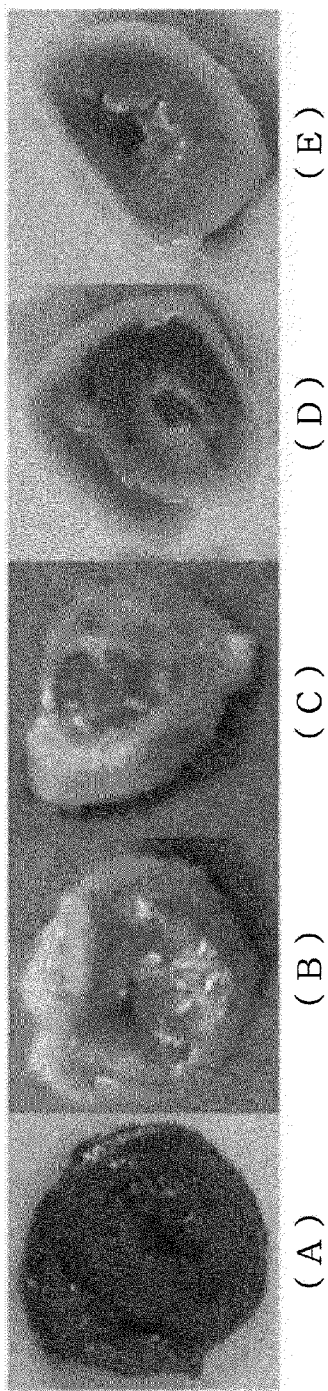
[Fig. 5]



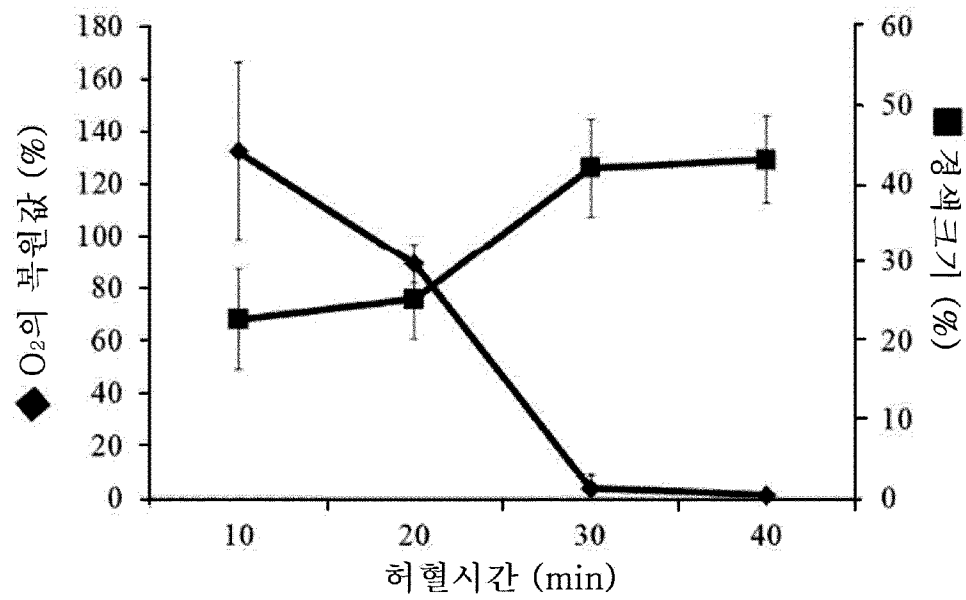
[Fig. 6]



[Fig. 7]



[Fig. 8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/007277**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****A61B 5/02(2006.01)i, A61B 5/145(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)

A61B 5/02; A01N 1/02; A61B 8/06; A61B 5/08; A61M 1/02; G01S 15/89; A61B 5/145

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: heart, ischemia, reperfusion, Myocardial trauma, gas concentration

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2012-092112 A (ORGAN RECOVERY SYSTEMS INC.) 17 May 2012 See paragraphs [0028]-[0033], [0111] and [0132], figure 2 and claims 167, 168.	1,6,8-12
A		2-5,7
A	US 6642045 B1 (BRASILE, Lauren) 04 November 2003 See column 5, line 1 - column 7, line 40.	1-12
A	KR 10-2008-0081388 A (KOREA ADVANCED INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 10 September 2008 See paragraphs [0030]-[0031].	1-12
A	JP 2005-512650 A (KONINKLIJKE PHILIPS ELECTRONICS N.V.) 12 May 2005 See paragraphs [0010]-[0026].	1-12

☐ 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

26 NOVEMBER 2013 (26.11.2013)

Date of mailing of the international search report

27 NOVEMBER 2013 (27.11.2013)

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/KR2013/007277

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 2012-092112 A	17/05/2012	AU 1999-62748 A1	17/04/2000
		AU 2001-86777 A1	08/04/2002
		AU 8677701 A	08/04/2002
		CA 2342944 A1	06/04/2000
		CA 2420848 A1	04/04/2002
		CA 2554872 A1	18/08/2005
		CN 1320014 A0	31/10/2001
		CN 1985170 A	20/06/2007
		CN 1985170 C0	20/06/2007
		EP 1117293 A2	25/07/2001
		EP 1117293 B1	02/09/2009
		EP 1317175 A2	11/06/2003
		EP 1317175 B1	08/08/2012
		EP 1711816 A2	18/10/2006
		EP 1711816 B1	27/08/2008
		EP 1929863 A1	11/06/2008
		EP 2258175 A2	08/12/2010
		EP 2258175 A3	14/12/2011
		EP 2258176 A2	08/12/2010
		EP 2258176 A3	27/07/2011
		EP 2301334 A2	30/03/2011
		EP 2301334 A3	27/07/2011
		EP 2301335 A2	30/03/2011
		EP 2301335 A3	31/08/2011
		EP 2301336 A2	30/03/2011
		EP 2301336 A3	25/04/2012
		EP 2301337 A2	30/03/2011
		EP 2301337 A3	27/07/2011
		EP 2301338 A2	30/03/2011
		EP 2301338 A3	04/01/2012
		EP 2301339 A2	30/03/2011
		EP 2301339 A3	27/07/2011
		EP 2301340 A2	30/03/2011
		EP 2301340 A3	07/09/2011
		EP 2301341 A2	30/03/2011
		EP 2301341 A3	24/08/2011
		EP 2301342 A2	30/03/2011
		EP 2301342 A3	07/09/2011
		EP 2308291 A2	13/04/2011
		EP 2308291 A3	20/07/2011
		EP 2308292 A2	13/04/2011
		EP 2308292 A3	03/08/2011
		EP 2308293 A2	13/04/2011
		EP 2308293 A3	14/12/2011
		EP 2308294 A2	13/04/2011
		EP 2308294 A3	24/08/2011
		EP 2308295 A2	13/04/2011
		EP 2308295 A3	25/05/2011
		EP 2308296 A2	13/04/2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/007277

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EP 2308296 A3	24/08/2011
		JP 04-958380 B2	20/06/2012
		JP 05-329760 B2	30/10/2013
		JP 2002-525290 A	13/08/2002
		JP 2004-513889 A	13/05/2004
		JP 2004-513889 T	13/05/2004
		JP 2007-519763 A	19/07/2007
		JP 2012-092111 A	17/05/2012
		JP 2012-092113 A	17/05/2012
		JP 2012-092114 A	17/05/2012
		TW 442306 A	23/06/2001
		TW 442306 B	23/06/2001
		US 2004-0058432 A1	25/03/2004
		US 2004-0224298 A1	11/11/2004
		US 2006-0063142 A1	23/03/2006
		US 2010-0221696 A1	02/09/2010
		US 2011-0039253 A1	17/02/2011
		US 2011-0053256 A1	03/03/2011
		US 2011-0059429 A1	10/03/2011
		US 2011-0129810 A1	02/06/2011
		US 2011-0129908 A1	02/06/2011
		US 2011-183310 A1	28/07/2011
		US 6673594 B1	06/01/2004
		US 6977140 B1	20/12/2005
		US 7749693 B2	06/07/2010
		US 7824848 B2	02/11/2010
		US 8268547 B2	18/09/2012
		US 8318415 B2	27/11/2012
		US 8323954 B2	04/12/2012
		US 8349551 B2	08/01/2013
		US 8420381 B2	16/04/2013
		US 8431385 B2	30/04/2013
		WO 00-18226 A2	06/04/2000
		WO 00-18226 A3	25/05/2000
		WO 02-026034 A3	20/03/2003
		WO 02-26034 A2	04/04/2002
		WO 02-26034 A3	20/03/2003
		WO 2005-074681 A2	18/08/2005
		WO 2005-074681 A3	24/11/2005
US 6642045 B1	04/11/2003	AU 2000-43454 A1	14/11/2000
		CA 2376607 A1	19/10/2000
		EP 1181032 A1	27/02/2002
		US 2002-012988 A1	31/01/2002
		US 2004-0038192 A1	26/02/2004
		US 2004-0038193 A1	26/02/2004
		US 2007-0166292 A1	19/07/2007
		US 2008-0096184 A1	24/04/2008
		US 2010-0316705 A1	16/12/2010
		US 6582953 B2	24/06/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/007277

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2008-0081388 A	10/09/2008	US 7985536 B2	26/07/2011
		WO 00-61166 A1	19/10/2000
		WO 2004-105484 A1	09/12/2004
JP 2005-512650 A	12/05/2005	EP 1967138 A1	10/09/2008
		JP 2008-212686 A	18/09/2008
		US 2008-0221460 A1	11/09/2008
JP 2005-512650 A	12/05/2005	AU 2002-351072 A1	30/06/2003
		CN 1650188 A	03/08/2005
		CN 1650188 C0	03/08/2005
		EP 1461640 A1	29/09/2004
		JP 2005-512650 T	12/05/2005
		US 2003-0114759 A1	19/06/2003
		US 2005-0075567 A1	07/04/2005
		US 6692438 B2	17/02/2004
		WO 03-052453 A1	26/06/2003
		WO 03-052453 A8	29/12/2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61B 5/02(2006.01)i, A61B 5/145(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61B 5/02; A01N 1/02; A61B 8/06; A61B 5/08; A61M 1/02; G01S 15/89; A61B 5/145

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: 심장, 허혈, 재관류, 심근 손상, 기체 농도

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	JP 2012-092112 A (ORGAN RECOVERY SYSTEMS INC.) 2012.05.17 문단 [0028]-[0033], [0111], [0132], 도 2 및 청구항 167,168 참조.	1,6,8-12
A		2-5,7
A	US 6642045 B1 (BRASILE, LAUREN) 2003.11.04 컬럼 5, 라인 1 - 컬럼 7, 라인 40 참조.	1-12
A	KR 10-2008-0081388 A (한국과학기술원) 2008.09.10 문단 [0030]-[0031] 참조.	1-12
A	JP 2005-512650 A (KONINKLIJKE PHILIPS ELECTRONICS N.V.) 2005.05.12 문단 [0010]-[0026] 참조.	1-12

☐ 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

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2013년 11월 26일 (26.11.2013)

국제조사보고서 발송일

2013년 11월 27일 (27.11.2013)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

 대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관

나선희

전화번호 +82-42-481-5746



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 2012-092112 A	2012/05/17	AU 1999-62748 A1	2000/04/17
		AU 2001-86777 A1	2002/04/08
		AU 8677701 A	2002/04/08
		CA 2342944 A1	2000/04/06
		CA 2420848 A1	2002/04/04
		CA 2554872 A1	2005/08/18
		CN 1320014 A0	2001/10/31
		CN 1985170 A	2007/06/20
		CN 1985170 C0	2007/06/20
		EP 1117293 A2	2001/07/25
		EP 1117293 B1	2009/09/02
		EP 1317175 A2	2003/06/11
		EP 1317175 B1	2012/08/08
		EP 1711816 A2	2006/10/18
		EP 1711816 B1	2008/08/27
		EP 1929863 A1	2008/06/11
		EP 2258175 A2	2010/12/08
		EP 2258175 A3	2011/12/14
		EP 2258176 A2	2010/12/08
		EP 2258176 A3	2011/07/27
		EP 2301334 A2	2011/03/30
		EP 2301334 A3	2011/07/27
		EP 2301335 A2	2011/03/30
		EP 2301335 A3	2011/08/31
		EP 2301336 A2	2011/03/30
		EP 2301336 A3	2012/04/25
		EP 2301337 A2	2011/03/30
		EP 2301337 A3	2011/07/27
		EP 2301338 A2	2011/03/30
		EP 2301338 A3	2012/01/04
		EP 2301339 A2	2011/03/30
		EP 2301339 A3	2011/07/27
		EP 2301340 A2	2011/03/30
		EP 2301340 A3	2011/09/07
		EP 2301341 A2	2011/03/30
		EP 2301341 A3	2011/08/24
		EP 2301342 A2	2011/03/30
		EP 2301342 A3	2011/09/07
		EP 2308291 A2	2011/04/13
		EP 2308291 A3	2011/07/20
		EP 2308292 A2	2011/04/13
		EP 2308292 A3	2011/08/03
		EP 2308293 A2	2011/04/13
		EP 2308293 A3	2011/12/14
		EP 2308294 A2	2011/04/13
		EP 2308294 A3	2011/08/24
		EP 2308295 A2	2011/04/13
		EP 2308295 A3	2011/05/25
		EP 2308296 A2	2011/04/13

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		EP 2308296 A3	2011/08/24
		JP 04-958380 B2	2012/06/20
		JP 05-329760 B2	2013/10/30
		JP 2002-525290 A	2002/08/13
		JP 2004-513889 A	2004/05/13
		JP 2004-513889 T	2004/05/13
		JP 2007-519763 A	2007/07/19
		JP 2012-092111 A	2012/05/17
		JP 2012-092113 A	2012/05/17
		JP 2012-092114 A	2012/05/17
		TW 442306 A	2001/06/23
		TW 442306 B	2001/06/23
		US 2004-0058432 A1	2004/03/25
		US 2004-0224298 A1	2004/11/11
		US 2006-0063142 A1	2006/03/23
		US 2010-0221696 A1	2010/09/02
		US 2011-0039253 A1	2011/02/17
		US 2011-0053256 A1	2011/03/03
		US 2011-0059429 A1	2011/03/10
		US 2011-0129810 A1	2011/06/02
		US 2011-0129908 A1	2011/06/02
		US 2011-183310 A1	2011/07/28
		US 6673594 B1	2004/01/06
		US 6977140 B1	2005/12/20
		US 7749693 B2	2010/07/06
		US 7824848 B2	2010/11/02
		US 8268547 B2	2012/09/18
		US 8318415 B2	2012/11/27
		US 8323954 B2	2012/12/04
		US 8349551 B2	2013/01/08
		US 8420381 B2	2013/04/16
		US 8431385 B2	2013/04/30
		WO 00-18226 A2	2000/04/06
		WO 00-18226 A3	2000/05/25
		WO 02-026034 A3	2003/03/20
		WO 02-26034 A2	2002/04/04
		WO 02-26034 A3	2003/03/20
		WO 2005-074681 A2	2005/08/18
		WO 2005-074681 A3	2005/11/24
US 6642045 B1	2003/11/04	AU 2000-43454 A1	2000/11/14
		CA 2376607 A1	2000/10/19
		EP 1181032 A1	2002/02/27
		US 2002-012988 A1	2002/01/31
		US 2004-0038192 A1	2004/02/26
		US 2004-0038193 A1	2004/02/26
		US 2007-0166292 A1	2007/07/19
		US 2008-0096184 A1	2008/04/24
		US 2010-0316705 A1	2010/12/16
		US 6582953 B2	2003/06/24

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 7985536 B2	2011/07/26
		WO 00-61166 A1	2000/10/19
		WO 2004-105484 A1	2004/12/09
KR 10-2008-0081388 A	2008/09/10	EP 1967138 A1	2008/09/10
		JP 2008-212686 A	2008/09/18
		US 2008-0221460 A1	2008/09/11
JP 2005-512650 A	2005/05/12	AU 2002-351072 A1	2003/06/30
		CN 1650188 A	2005/08/03
		CN 1650188 C0	2005/08/03
		EP 1461640 A1	2004/09/29
		JP 2005-512650 T	2005/05/12
		US 2003-0114759 A1	2003/06/19
		US 2005-0075567 A1	2005/04/07
		US 6692438 B2	2004/02/17
		WO 03-052453 A1	2003/06/26
		WO 03-052453 A8	2004/12/29