(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022 년 6 월 2 일 (02.06.2022)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2022/114383 A1

(51) 국제특허분류:
A61N 1/40 (2006.01) *A61N 1/36* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2021/000061

(22) 국제출원일: 2021 년 1 월 5 일 (05.01.2021)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2020-0160333 2020 년 11 월 25 일 (25.11.2020) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (**KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION**) [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145, 고려대학교, Seoul (KR). 주식회사 필드큐어 (**FIELDCURE CO., LTD.**) [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145, 고려대학교 B동 472호, Seoul (KR).

(72) 발명자: 김종현 (**KIM, Jong Hyun**); 02704 서울시 성북구 보국문로37길 14-5, 101동 401호., Seoul (KR). 오건 (**OH, Geon**); 02584 서울시 동대문구 왕산로 72, 204호, Seoul (KR). 성희훈 (**SUNG, Hee Hun**); 02473 서울시 동대문구 안암로22길 44, 101호., Seoul (KR). 윤명근 (**YOON, Myong Geun**); 12422 경기도 가평군 가평읍 동연재로 20-10, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 다해 (**DAHAI INTERNATIONAL PATENT & LAW FIRM**); 06141 서울시 강남구 테헤란로27길 8, 다온빌딩 10층, Seoul (KR).

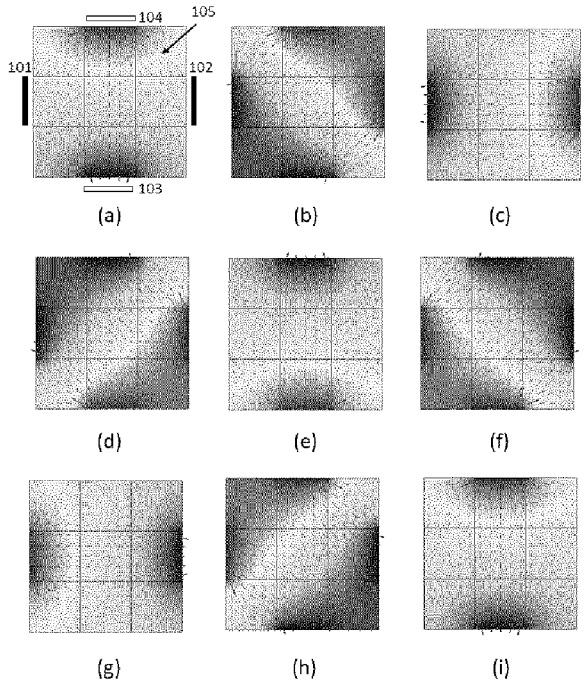
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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,

(54) **Title:** ELECTRIC FIELD CANCER TREATMENT APPARATUS AND METHOD USING ROTATING ALTERNATING CURRENT ELECTRIC FIELD

(54) **발명의 명칭:** 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치 및 방법

[도2]



(57) **Abstract:** An electric field cancer treatment apparatus using a rotating alternating current electric field according to one embodiment of the present invention comprises: a plurality of electrode pairs that transmit alternating current electric fields to a target region inside a body; a plurality of alternating current electric field generators that are respectively connected to the plurality of electrode pairs and generate alternating current electric fields to be applied to the plurality of electrode pairs; and a controller that controls the generation, by the plurality of alternating current electric field generators, of the alternating current electric fields, wherein the respective alternating current electric field generators simultaneously apply alternating currents to the respective electrode pairs connected thereto so that a plurality of alternating current electric fields are simultaneously transmitted, and the direction of the electric fields formed by the plurality of alternating current electric fields and transmitted to the target region rotate with time.

(57) **요약서:** 본 발명의 일 실시예에 따른 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치는, 체내의 타겟 영역에 교류 전기장을 전달하는 복수의 전극쌍; 상기 복수의 전극쌍에 각각 연결되며, 상기 복수의 전극쌍에 인가할 교류 전기장을 발생하는 복수의 교류 전기장 발생기; 및 상기 복수의 교류 전기장 발생기에 의한 교류 전기장 발생을 제어하는 제어기를 포함하고, 각각의 교류 전기장 발생기는 이에 연결된 각각의 전극쌍에 동시에 교류 전류를 인가하여 복수의 교류 전기장이 동시에 전달되도록 하고, 상기 복수의 교류 전기장에 의해 형성되어 상기 타겟 영역에 전달되는 전기장의 방향이 시간에 따라 회전하는 것을 특징으로 한다.

WO 2022/114383 A1

[다음 쪽 계속]

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 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치 및 방법

기술분야

[1] 본 출원은 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치 및 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 인체 내 종양 세포에 전달되는 전기장이 회전하도록 하여 치료 효과를 극대화시킬 수 있는 전기장 암 치료 장치 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 전자기파를 이용한 암 치료 기법은 치료 주파수 대역에 따라 각각 다른 원리로 종양을 제거하여 치료한다. 예를 들어, 10^{10} MHz 근방의 X-선 주파수 대역은 암세포의 DNA 이중나선을 끊어 사멸시키는 원리를 이용하며, 10 MHz 영역의 전자기파는 종양 내에 열을 발생시켜 제거하는 원리를 이용한다.

[3] 2004년 최초로 보고된 전기장 암 치료법(Tumor Treating Fields, TTFields, 또는 종양치료장)은 저강도(1 ~ 3V/cm), 중간 주파수 대역(50 ~ 500kHz)의 교류 전기장을 분열하는 종양세포에 전달하여 세포분열을 지연시켜 사멸시키는 원리를 이용하여 치료하는 기술이다(비특허문헌 1 [Kirson2004] 및 비특허문헌 2 [Kirson2007] 참조). 2011년 재발한 교모세포종(recurrent glioblastoma multiform brain tumors) 환자에 대한 전기장 암 치료기가 미국 FDA 승인을 받은 이후, 짧은 역사에도 불구하고 2020년 현재 전 세계적으로 1000여 개의 치료 센터에서 치료를 진행하고 있을 정도로 큰 관심을 받고 있다.

[4] 비특허문헌 1 [Kirson2004], 비특허문헌 2 [Kirson2007] 및 비특허문헌 3 [Hottinger2016]에 따르면 전기장 암 치료법의 작동 메커니즘은 분열하는 세포의 유전영동(dielectrophoresis)으로 설명된다. 유사 분열을 진행하는 세포는 두 개의 딸 세포(daughter cells)가 형성되는 후기(anaphase)와 말기(telophase)에 모세포 중심부에 분열 고랑(cleavage furrow)이 만들어지게 된다. 이 때 세포분열 축(cell division axis)과 평행하게 전기장이 가해지면, 세포 내 전기력선의 분포가 분균일해진다. 즉, 선밀도(line density)가 분열 고랑 쪽으로 증가한다. 극성을 가지는 단백질에 가해진 분균일한 전기장은 선밀도가 더 큰 쪽으로 힘을 받게 된다. 이런 유전영동(dielectrophoresis) 현상이 세포의 분열 능력을 방해하여 세포사(apoptosis)를 유도한다. 이 작동 메커니즘으로부터 치료 효과를 높이기 위해 다음 두 가지 사항을 고려할 필요가 있다.

[5] 첫째, 분열하는 세포 내의 극성을 가지는 단백질에 가해지는 전기력의 크기는 특정 주파수에서 최대가 되고, 그 최적 주파수(optimal frequency)는 암세포의 크기에 의존한다. 비특허문헌 4 [Wenhger2018]는 유한요소(finite element) 모델링을 통해 셀의 크기가 커질수록 분열 고랑에서의 전기장의 최대값이 더

낮은 주파수에서 발생하는 것을 보여준다. 이 같은 세포의 크기와 최적 주파수의 관계를 이용하여, 특허문헌 4 [US 9,655,669]는 종양 조직의 임피던스(impedance)로부터 세포의 평균 크기를 대략 근사함으로써 일정 시간 간격마다 적절한 치료 주파수(treatment frequency)로 변경하는 방법을 개시한다. 한편, 종양 세포 크기의 분포를 고려하면 치료 주파수가 일정 범위 안에 분포해야 할 필요가 있다. 이와 관련하여, 특허문헌 3 [US 8,244,345]은 치료 주파수를 일정 범위 안에서 시간에 따라 연속적으로 변화시키거나, 복수개의 치료 주파수를 교대로 전달하는 방법을 개시한다.

[6] 둘째, 전기장 암치료 법의 치료 효과는 전기장의 방향과 분열 축의 방향 사이의 각도와 관련된다. 두 방향이 일치할 때 분열은 최대한으로 방해를 받게 되고, 두 방향이 직각으로 교차할 때 분열은 거의 방해를 받지 않는다. 비특허문헌 4 [Wenhger2018]는 셀의 세포분열 축과 전기장의 방향 사이의 각도에 따라 분열 고랑에서의 전기장의 최대값이 극명하게 바뀌는 것을 보여준다. 그런데, 셀의 분열 축은 임의적(random)이므로, 종래에는 치료 효과를 극대화하기 위해서 90도로 교차하는 두 쌍의 전극 어레이 또는 방향이 다른 복수 개의 전극 어레이를 멀티플렉서(multiplexer)에 연결하고, 일정 시간마다 전극 어레이 쌍을 교대 함으로써 전기장의 방향을 바꿔주는 방식을 사용하였다. 비특허문헌 5 [Berkelmann2019]는 BT4Ca cell line 실험에서, 전기장을 일정 방향으로만 가할 때보다 교대 주기가 60초인 경우에 효과가 가장 좋다는 것을 보여준다. 또한, 비특허문허 6 [Zhao1999]은 전기장이 없을 때는 분열의 축이 임의(random)적이지만, 전기장 하에서는 특이하게도 분열의 축이 전기장의 방향과 비슷하게 배열하는 현상을 발견하였다. 그러나, 이는 직류 전기장에 한정되는 것이다.

[7] 다시 말해, 종래 기술들은 멀티플렉서를 사용하여 주기적으로 전기장의 방향을 전환하면서, 부가적으로 주파수를 변경하거나 진폭을 변경하는 방법을 사용한다.

[8] 예를 들어, 특허문헌 1 [KR 10-2018-0133431]은 암세포의 확산을 방해하기 위해 유사분열을 억제하는 치료 주파수와 이동성을 억제하는 주파수를 교대로 인가하며, 이에 더하여 두 신호의 진폭을 다르게 하고, 전극 어레이의 방향도 시간에 따라 변경하는 방법을 개시한다.

[9] 또한, 특허문헌 2 [KR 10-2019-0022861]는 길이 방향 축을 가지는 피검자의 신체 부분에서의 종양을 치료하기 위해 길이 방향으로 전후에 각각 전극 어레이 제 1 및 제 2 세트들을 부착하는 방법을 개시한다.

[10] 또한, 특허문헌 3 [US 8,244,345]은 복수 개의 치료 주파수를 교대로 전달하면서, 각 치료 주파수에서 전기장의 방향을 교대로 변경하는 방법을 개시한다.

[11] 상술한 종래 기술에 따르면, 치료 효과를 높이기 위해서 전기장 발생 장치와 멀티플렉서를 사용하여 복수 개의 전극 어레이 세트에 일정 시간마다 교대로

교류 전류를 인가함으로써 체내 종양 세포에 전기장의 방향을 교대로 변경하며, 각 전극 어레이 세트에 인가되는 교류 전류의 주파수와 크기는 같게 또는 다르게 정할 수 있다.

[12] 그러나, 상술한 바와 같이 세포분열의 축과 전기장의 방향 사이의 각도가 정확히 일치할 때(in-phase electric fields) 가장 좋은 치료 효과를 보이고, 90도로 어긋나면(out-phase electric fields) 치료 효과를 가지지 않음을 고려할 때, 세포분열의 축과 전기장의 방향 사이의 각도가 0°를 중심으로 일정 범위 안에 있을 때에만 효과적인 치료를 기대할 수 있으므로, 복수 개의 전극 어레이 세트를 교대로 사용하는 종래의 방법은 필연적으로 각 전극 어레이 쌍의 유효 각도 범위 밖에 있는 암세포의 유효한 사멸을 기대하기 어렵다는 한계가 있다.

[13] (특허문헌 1) 노보큐어 리미티드, “TTfield을 이용하는 암 세포의 운동성 감소”, 한국공개특허 제10-2018-0133431호, 2018년 12월 14일 공개

[14] (특허문헌 2) 노보큐어 리미티드, “신체에 대한 종양 치료장의 길이 방향 전달을 위한 어레이들”, 한국공개특허 제10-2019-0022861호, 2019년 03월 06일 공개.

[15] (특허문헌 3) Novocure Ltd, St. Helier, "Treating a tumor or the like with electric fields at different frequencies." 미국등록특허 제8,244,345호, 2012년 08월 14일 공고.

[16] (특허문헌 4) Novocure Ltd, "Optimizing treatment using TTFields by changing the frequency during the course of long term tumor treatment", 미국등록특허 제9,655,669호, 2017년 05월 23일 공고.

[17] (비특허문헌 1; Kirson2004) Kirson, Eilon D., et al. "Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields." Cancer research 64.9 (2004): 3288-3295.

[18] (비특허문헌 2; Kirson2007) Kirson, Eilon D., et al. "Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors." Proceedings of the National Academy of Sciences 104.24 (2007): 10152-10157.

[19] (비특허문헌 3; Hottinger2016) Hottinger, Andreas F., Patricia Pacheco, and Roger Stupp. "Tumor treating fields: a novel treatment modality and its use in brain tumors." Neuro-oncology 18.10 (2016): 1338-1349.

[20] (비특허문헌 4; Wenger2018) Wenger, Cornelia, et al. "A review on tumor-treating fields (TTFields): clinical implications inferred from computational modeling." IEEE reviews in biomedical engineering 11 (2018): 195-207.

[21] (비특허문헌 5; Berkelmann2019) Berkelmann, Lukas, et al. "Tumour-treating fields (TTFields): Investigations on the mechanism of action by electromagnetic exposure of cells in telophase/cytokinesis." Scientific reports 9.1 (2019): 1-11.

[22] (비특허문헌 6; Zhao1999) Zhao, Min, John V. Forrester, and Colin D. McCaig. "A small, physiological electric field orients cell division." Proceedings of the National Academy of Sciences 96.9 (1999): 4942-4946.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[23] 따라서, 당해 기술분야에서는 종래 기술에 따른 전기장 암 치료법에서 필연적인 무효 각도를 원천적으로 배제하여 효과적인 치료를 가능하도록 하기 위한 방안이 요구되고 있다.

[24]

[25] 본 발명의 목적은 이상에서 언급한 목적으로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 목적들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 통상의 지식을 가진 자에게 명확히 이해될 수 있을 것이다.

기술적 해결방법

[26] 상기 과제를 해결하기 위해서, 본 발명의 일 실시예는 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치를 제공한다.

[27] 상기 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치는, 체내의 타겟 영역에 교류 전기장을 전달하는 복수의 전극쌍; 상기 복수의 전극쌍에 각각 연결되며, 상기 복수의 전극쌍에 인가할 교류 전기장을 발생하는 복수의 교류 전기장 발생기; 및 상기 복수의 교류 전기장 발생기에 의한 교류 전기장 발생을 제어하는 제어기를 포함하고, 각각의 교류 전기장 발생기는 이에 연결된 각각의 전극쌍에 동시에 교류 전류를 인가하여 복수의 교류 전기장이 동시에 전달되도록 하고, 상기 복수의 교류 전기장에 의해 형성되어 상기 타겟 영역에 전달되는 전기장의 방향이 시간에 따라 회전하는 것을 특징으로 한다.

[28]

[29] 또한, 본 발명의 다른 실시예는 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 방법을 제공한다.

[30] 상기 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 방법은, 제1 전극쌍에 의해 체내의 타겟 영역에 전달할 제1 교류 전기장의 주파수 및 엔벨로프를 선택하는 단계; 제2 전극쌍에 의해 상기 타겟 영역에 전달할 제2 교류 전기장의 주파수 및 엔벨로프를 선택하는 단계; 상기 제1 전극쌍 및 제2 전극쌍에 의해 각각 제1 교류 전기장 및 제2 교류 전기장을 동시에 인가하는 단계; 및 상기 제1 교류 전기장 및 제2 교류 전기장에 의해 상기 타겟 영역에 전달되는 전기장이 회전하는 단계를 포함할 수 있다.

[31]

[32] 덧붙여 상기한 과제의 해결수단은, 본 발명의 특징을 모두 열거한 것이 아니다. 본 발명의 다양한 특징과 그에 따른 장점과 효과는 아래의 구체적인 실시형태를 참조하여 보다 상세하게 이해될 수 있을 것이다.

발명의 효과

[33] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 치료 전기장을 회전시킴으로써 무효 각도를 원천적으로 배제하여 보다 효과적으로 암세포의 사멸을 유도할 수 있다.

[34]

[35] 본 발명의 효과는 이상에서 언급한 효과로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 효과들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 통상의 지식을 가진 자에게 명확히 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[36] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치의 구성도이다.

[37] 도 2는 두 개의 전극쌍에 소정 주기의 전류를 90도 위상 차이가 나도록 각각 흘려줄 때 시간에 따라 바디 내부로 전달되는 교류 전기장의 방향과 크기를 도시하는 도면이다.

[38] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치에 포함된 교류 전기장 발생기의 일 구현예를 도시하는 도면이다.

[39] 도 4는 본 발명의 다른 실시예에 따른 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 방법의 흐름도이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[40] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 발명을 용이하게 실시할 수 있도록 바람직한 실시예를 상세히 설명한다. 다만, 본 발명의 바람직한 실시예를 상세하게 설명함에 있어, 관련된 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략한다. 또한, 유사한 기능 및 작용을 하는 부분에 대해서는 도면 전체에 걸쳐 동일한 부호를 사용한다.

[41] 덧붙여, 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 '연결'되어 있다고 할 때, 이는 '직접적으로 연결'되어 있는 경우뿐만 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 '간접적으로 연결'되어 있는 경우도 포함한다. 또한, 어떤 구성요소를 '포함'한다는 것은, 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[42]

[43] 상술한 바와 같이 본 발명에서는 i) 임의적인 암세포의 분열의 축과 전기장의 방향 사이에서 발생 가능한 무효 각도를 원천적으로 배제하고 ii) 각 방향에서의 전기장의 세기를 일정하게 최대가 되도록 하여 치료 효과를 극대화하기 위한 전기장 암 치료 장치 및 방법을 제안한다.

[44]

[45] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치의 구성도이다.

[46] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치는 복수의 전극쌍(10), 복수의 교류 전기장 발생기(20) 및 제어기(30)를 포함하여 구성될 수 있다.

[47] 복수의 전극쌍(10)은 체내의 타겟 영역(예를 들어, 암세포, 종양 세포)에 교류 전기장을 전달하기 위한 것으로, 각각의 전극쌍(11, 12, 13)에 의해 타겟 영역에 가해지는 전기장 방향 사이의 각도가 기 설정된 각도 범위에 포함되도록 신체의 타겟 영역에 상응하는 부위에 배치될 수 있다.

[48] 일 실시예에 따라, 전기장 암 치료 장치가 제1 전극쌍(11) 및 제2 전극쌍(12)를 포함하는 경우, 제1 전극쌍(11)에 의해 제1 교류 전기장이 제1 방향으로 타겟 영역에 인가되고, 제2 전극쌍(12)에 의해 제2 교류 전기장이 제2 방향으로 타겟 영역에 인가될 수 있다.

[49] 이 경우, 제1 방향과 제2 방향이 이루는 각도는 60도 내지 90도 범위에 포함될 수 있으며, 바람직하게는 제1 방향과 제2 방향이 서로 직각을 이룰 수 있다.

[50] 또한, 제1 교류 전기장은 제1 주파수와 제1 엔벨로프를 가지고, 제2 교류 전기장은 제2 주파수와 제2 엔벨로프를 가질 수 있다.

[51] 여기서, 제1 주파수 및 제2 주파수는 타겟 영역의 세포의 유사 분열을 방해하도록 선택될 수 있으며, 예를 들어 50kHz 내지 500kHz 범위에서 선택될 수 있다.

[52] 또한, 제1 엔벨로프 및 제2 엔벨로프는 타겟 영역의 세포에 전달되는 전기장의 방향이 회전하도록 위상 및 세기가 선택될 수 있다. 이 경우, 회전하는 전기장의 회전 주기가 0.1 초 이상이 되도록 선택될 수 있다. 또한, 제1 엔벨로프와 제2 엔벨로프의 위상 차는 60도 내지 120도 범위에 포함될 수 있으며, 바람직하게는 위상 차는 90도일 수 있다.

[53]

[54] 복수의 교류 전기장 발생기(20)는 복수의 전극쌍(10)에 인가할 교류 전기장을 발생하기 위한 것으로, 각각의 교류 전기장 발생기(21, 22, 23)가 각각의 전극쌍(11, 12, 13)에 연결될 수 있다.

[55] 여기서, 각각의 교류 전기장 발생기(21, 22, 23)는 전기적으로 독립적으로 전류가 흐르도록 구성, 즉, 부동 접지(floating ground)를 가져야 하고, 서로 절연(isolation)되어 있어야 한다.

[56] 또한, 각각의 교류 전기장 발생기(21, 22, 23)는 이에 연결된 각각의 전극쌍(11, 12, 13)에 동시에 교류 전류를 인가하여 복수의 교류 전기장이 동시에 전달되도록 하고, 복수의 교류 전기장에 의해 형성되어 타겟 영역에 전달되는 전기장의 방향이 시간에 따라 회전하도록 할 수 있다.

[57]

[58] 제어기(30)는 각각의 교류 전기장 발생기(21, 22, 23)에 의한 교류 전기장 발생을 제어하여 타겟 영역에 전달되는 전기장의 방향이 시간에 따라 회전하도록 하기 위한 것이다.

[59] 일 실시예에 따르면, 직교하는 두 개의 전극쌍에 의해 체내의 타겟 영역 내의 암세포에 하기의 수학식 1 및 2와 같은 교류 전기장 E_1과 E_2를 동시에 전달할 수 있다.

[60] [수식1]

$$E_1 = A_1(t)\sin(\omega t)$$

[61] [수식2]

$$E_2 = A_2(t)sin(\omega t)$$

[62] 여기서, ω는 유전영동 현상에 의한 세포사를 유도하는 최적 주파수를 의미하는 것으로, 50kHz 내지 500kHz이다. 또한, $A_1(t)$와 $A_2(t)$는 각각 교류 전기장 E_1과 E_2의 엔벨로프 세기를 의미한다.

[63] 이 경우, 두 개의 전극쌍에 의해 암세포에 전달되는 전기장은 교류 전기장 E_1과 E_2의 벡터 합이 된다.

[64] 또한, 두 전기장이 직교 방향으로 전달되는 경우, 전기장의 세기를 일정하게 유지하기 위해서는 $A_1(t)$와 $A_2(t)$가 하기의 수학식 3의 관계를 만족하여야 한다. 따라서, $A_1(t)$와 $A_2(t)$는 각각 수학식 4와 5를 만족한다. 여기서, T_{env}은 엔벨로프의 주기를 의미하고, Ø는 $A_1(t)$와 $A_2(t)$의 위상 차이(phase shift)를 의미한다. 또한, A_0는 암세포에 전달되는 전기장의 세기를 의미한다.

[65]

[66] [수식3]

$$A_1^2 + A_2^2 = A_0^2$$

[67] [수식4]

$$A_1 = A_0 sin\left(\frac{2\pi}{T_{env}}t\right)$$

[68] [수식5]

$$A_2 = A_0 sin\left(\frac{2\pi}{T_{env}}t + \emptyset\right)$$

[69]

[70] 다른 실시예에 따르면, 3차원 공간에서 서로 직교하는 세 개의 전극쌍에 의해 타겟 영역에 교류 전기장을 동시에 전달하여 3차원 공간에서 전기장이 회전하도록 할 수도 있다.

[71] 이 경우, 각 전극쌍에 인가되는 교류 전기장의 엔벨로프는 하기의 수학식 6 내지 9를 만족하여야 한다.

[72] [수식6]

$$A_x^2 + A_y^2 + A_z^2 = A_0^2$$

[73] [수식7]

$$A_x = \mathrm{A_0}\sin(\theta)\cos(\varphi)$$

[74] [수식8]

$$A_y = \mathrm{A}_0 \sin(\theta) \sin(\varphi)$$

[75] [수식9]

$$A_z = \mathrm{A}_0 \cos(\theta)$$

[76] 여기서, θ 및 φ는 각각 $\theta \in [0, \pi]$, $\varphi \in [0, 2\pi)$의 범위에 들어오는 시간의 함수이다.

[77]

[78] 도 2는 두 개의 전극쌍에 소정 주기의 전류를 90도 위상 차이가 나도록 각각 흘려줄 때 시간에 따라 바디 내부로 전달되는 교류 전기장의 방향과 크기를 도시하는 도면이다.

[79] 일 실시예에 따라, 바디(105)에 부착된 두 개의 전극쌍(101 및 102, 103 및 104)에 엔벨로프의 주기(T_{env})가 240초인 엔벨로프 전류를 90도 위상 차이가 나도록 각각 흘려줄 수 있다. 이 경우, 바디(105) 내부에 전달되는 교류 전기장의 방향과 크기를 시간에 따라 시뮬레이션한 결과를 나타내면 도 2와 같다.

[80] 구체적으로, 도 2의 (a) 내지 (i)는 각각 엔벨로프의 주기 동안 30초 간격으로, 즉 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240초에서의 바디(105)의 내부 전기장을 도시한 것이다.

[81] 도 2를 참조하면, 상술한 바와 같이 두 개의 전극쌍에 소정 주기의 전류를 90도 위상 차이가 나도록 각각 흘려줄 때, 시간에 따라 일정한 크기의 전기장이 회전함을 알 수 있다.

[82]

[83] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치에 포함된 교류 전기장 발생기의 일 구현예를 도시하는 도면으로, 교류 전기장 발생기는 폐회로(cloased-loop) 피드백 시스템을 구성하도록 구현될 수 있다.

[84] 구체적으로, 각각의 교류 전기장 발생기의 입력신호(201A, 201B)로는 하기의 수학식 10 및 11과 같은 전류가 입력될 수 있다. 즉, 각각의 교류 전기장 발생기의 입력신호는 수학식 4 및 5와 같은 엔벨로프를 가지는 전류일 수 있다.

[85] [수식10]

$$I_1 = I_0 \sin\left(\frac{2\pi}{T_{env}} t\right) \sin(\omega t)$$

[86] [수식11]

$$I_2 = I_0 \sin\left(\frac{2\pi}{T_{env}} t + \emptyset\right) \sin(\omega t)$$

[87]

[88] 이와 같은 입력신호(201A, 201B)와 피드백 신호(208A, 208B)의 차이가 제어 앰프(Control amp)(203A, 203B)를 통해 출력될 수 있다.

[89] 이 경우, 전체 폐회로 피드백 시스템의 밴드위스(bandwidth)는 피드백 캐패시터(Feedback capacitor)(204A, 204B)에 의해 제어될 수 있다.

[90] 제어 앰프(203A, 203B)의 출력단은 파워 앰프(Power amp)(205A, 205B)를 구성하는 내부 FET의 Gate 신호로 연결되어 파워 앰프(205A, 205B)로 입력되는 파워 소스의 크기를 제어할 수 있다.

[91] 파워 앰프(205A, 205B)의 출력단은 각각의 전극쌍(Electrode 1, Electrode 2)에 연결되어 인체 내에 전기장을 전달한다.

[92] 한편, 각 전극에 흐르는 전류는 센싱 저항(Sensing resistor)(206A, 206B) 양단에 걸리는 전압에 비례하고, 이 전압은 전류/전압 변환기(I/E Converter)(207A, 207B)에 의해 피드백 신호(Feedback signal)(208A, 208B)로 변환되어 가산기(Adder circuit)(202A, 202B)를 통해 다시 제어 앰프(203A, 203B)로 입력된다.

[93] 또한, 파워 앰프(205A, 205B)로 입력되는 파워 소스는 서로 절연(isolation)되어 있어야 하며, 각각의 신호 접지(Signal ground)(209A, 209B)는 부동 접지로 구성된다.

[94]

[95] 도 4는 본 발명의 다른 실시예에 따른 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 방법의 흐름도로, 두 개의 전극쌍을 이용하여 교류 전기장이 회전하도록 하여 전기장 암 치료를 수행하는 방법에 대해 설명한다.

[96] 도 4를 참조하면, 우선 제1 교류 전기장의 주파수 및 엔벨로프를 선택하고(S41), 제2 교류 전기장의 주파수 및 엔벨로프를 선택할 수 있다(S42). 여기서, 제1 교류 전기장 및 제2 교류 전기장의 주파수는 타겟 영역의 세포의 유사 분열을 방해하도록 형성되고, 제1 교류 전기장 및 제2 교류 전기장의 엔벨로프는 타겟 영역의 세포에 전달되는 전기장의 방향이 회전하도록 위상 및 진폭이 선택될 수 있다.

[97] 이후, 제1 전극쌍 및 제2 전극쌍에 의해 각각 제1 교류 전기장 및 제2 교류 전기장을 동시에 인가할 수 있으며(S43-1, S43-2), 제1 교류 전기장 및 제2 교류 전기장에 의해 타겟 영역에 전달되는 전기장이 회전하도록 하여 전기장 치료를 수행할 수 있다(S44).

[98] 도 4를 참조하여 상술한 전기장 암 치료 방법은 도 1을 참조하여 상술한 전기장 암 치료 장치에 의해 수행될 수 있으며, 각 단계에 대한 구체적인 방법은 도 1 내지 도 3을 참조하여 상술한 바와 동일하므로 이에 대한 중복적인 설명은 생략한다.

[99]

[100] 본 발명은 전술한 실시예 및 첨부된 도면에 의해 한정되는 것이 아니다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어, 본 발명의 기술적

사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명에 따른 구성요소를 치환, 변형 및 변경할 수 있다는 것이 명백할 것이다.

청구범위

[청구항 1] 체내의 타겟 영역에 교류 전기장을 전달하는 복수의 전극쌍;
상기 복수의 전극쌍에 각각 연결되며, 상기 복수의 전극쌍에 인가할 교류 전기장을 발생하는 복수의 교류 전기장 발생기; 및
상기 복수의 교류 전기장 발생기에 의한 교류 전기장 발생을 제어하는 제어기를 포함하고,
각각의 교류 전기장 발생기는 이에 연결된 각각의 전극쌍에 동시에 교류 전류를 인가하여 복수의 교류 전기장이 동시에 전달되도록 하고, 상기 복수의 교류 전기장에 의해 형성되어 상기 타겟 영역에 전달되는 전기장의 방향이 시간에 따라 회전하는 것을 특징으로 하는 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치.

[청구항 2] 제 1 항에 있어서,
상기 복수의 전극쌍은, 상기 복수의 전극쌍 각각에 의해 상기 타겟 영역에 가해지는 전기장 방향 사이의 각도가 기 설정된 각도 범위에 포함되도록 상기 타겟 영역에 상응하는 부위에 배치되는 것을 특징으로 하는 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치.

[청구항 3] 제 2 항에 있어서
상기 복수의 전극쌍은 제1 전극쌍 및 제2 전극쌍을 포함하고,
상기 제1 전극쌍에 의해 제1 교류 전기장이 제1 방향으로 타겟 영역에 인가되고, 상기 제2 전극쌍에 의해 제2 교류 전기장이 제2 방향으로 타겟 영역에 인가되며,
상기 제1 방향과 제2 방향이 이루는 각도는 60도 내지 90도 범위에 포함되는 것을 특징으로 하는 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치.

[청구항 4] 제 3 항에 있어서,
상기 제1 교류 전기장은 제1 주파수와 제1 엔벨로프를 가지고, 상기 제2 교류 전기장은 제2 주파수와 제2 엔벨로프를 가지며,
상기 제1 주파수 및 제2 주파수는 상기 타겟 영역의 세포의 유사 분열을 방해하도록 50kHz 내지 500kHz 범위에서 선택되고,
상기 제1 엔벨로프 및 제2 엔벨로프는 상기 타겟 영역의 세포에 전달되는 전기장의 방향이 회전하도록 위상 및 세기가 선택되는 것을 특징으로 하는 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치.

[청구항 5] 제 4 항에 있어서,
상기 제1 엔벨로프와 제2 엔벨로프의 위상 차는 60도 내지 120도 범위에 포함되는 것을 특징으로 하는 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치.

[청구항 6] 제 4 항에 있어서,

상기 제1 방향과 제2 방향이 이루는 각도는 90도이고,
상기 제1 엔벨로프와 제2 엔벨로프의 세기는 각각 하기의 수학식,

$$A_1 = A_0 sin\left(\frac{2\pi}{T_{env}} t\right),$$

$$A_2 = A_0 sin\left(\frac{2\pi}{T_{env}} t + \emptyset\right)$$

과 같으며, A_1 및 A_2는 각각 제1 엔벨로프 및 제2 엔벨로프의 세기이고, T_{env}은 엔벨로프의 주기이고,
는 A_1와 A_2의 위상 차인 것을 특징으로 하는 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치.

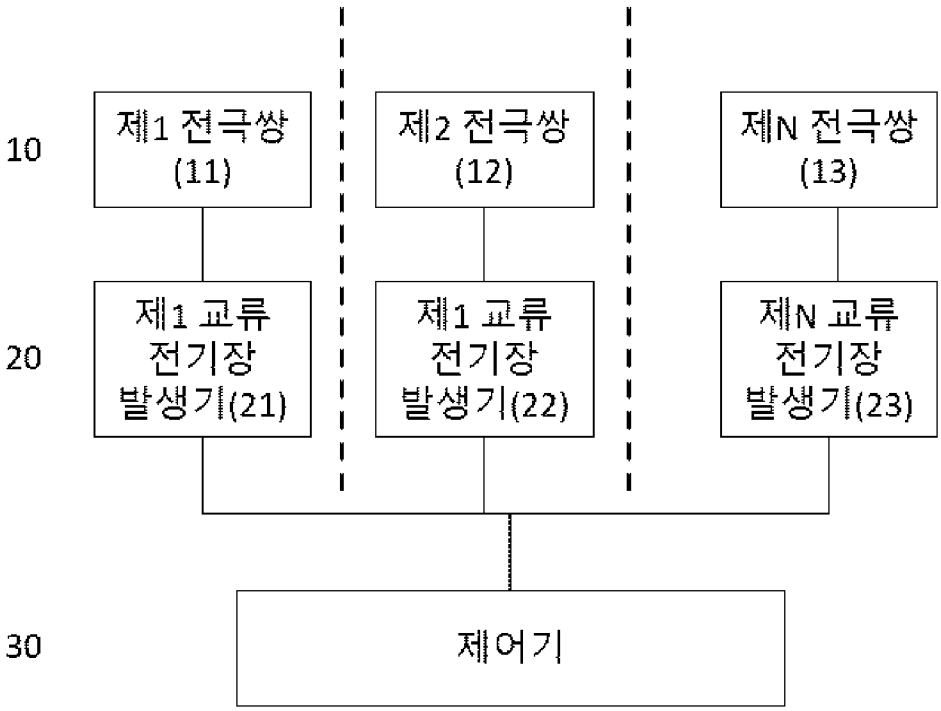
[청구항 7] 제 4 항에 있어서,
상기 회전하는 전기장의 회전 주기가 0.1 초 이상인 것을 특징으로 하는 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치.

[청구항 8] 제 1 항에 있어서,
상기 각각의 교류 전기장 발생기는 전기적으로 독립적으로 전류가 흐르도록 부동 접지(floating ground)를 가지고, 서로 절연(isolation)되는 것을 특징으로 하는 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 장치.

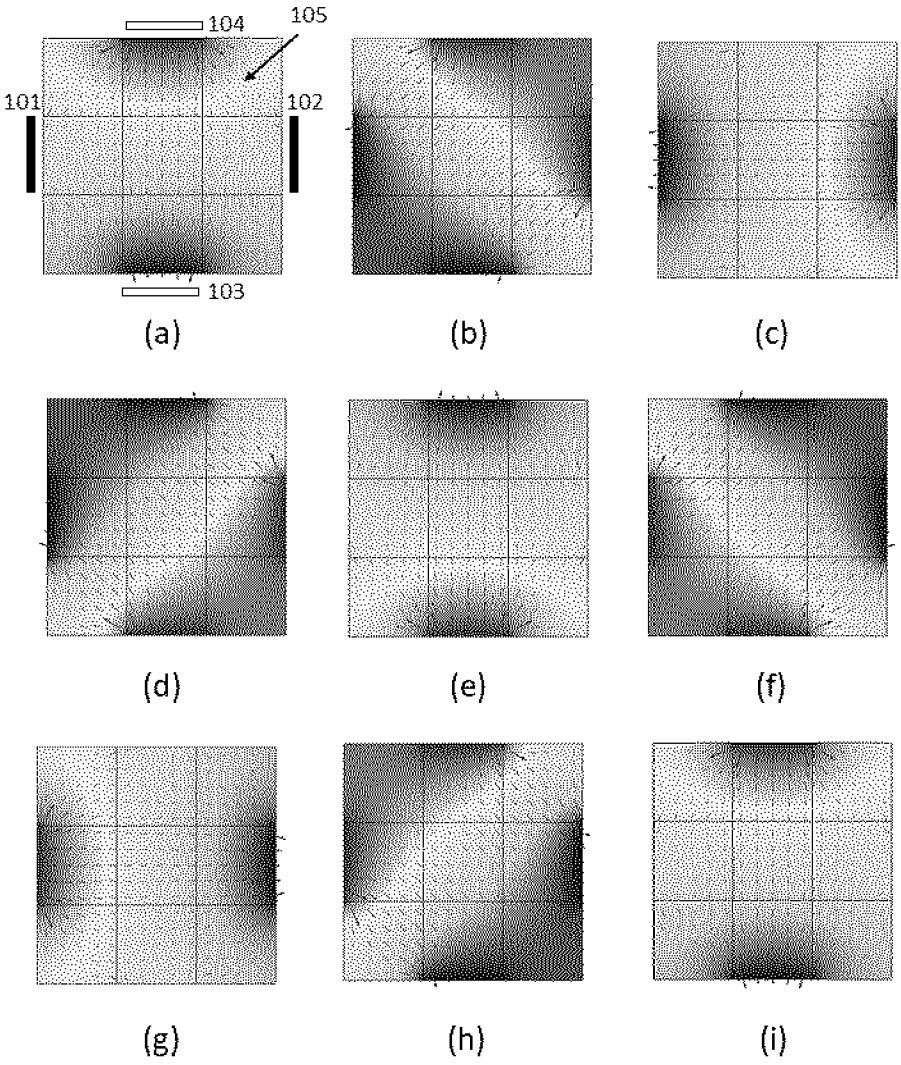
[청구항 9] 제1 전극쌍에 의해 체내의 타겟 영역에 전달할 제1 교류 전기장의 주파수 및 엔벨로프를 선택하는 단계;
제2 전극쌍에 의해 상기 타겟 영역에 전달할 제2 교류 전기장의 주파수 및 엔벨로프를 선택하는 단계;
상기 제1 전극쌍 및 제2 전극쌍에 의해 각각 제1 교류 전기장 및 제2 교류 전기장을 동시에 인가하는 단계; 및
상기 제1 교류 전기장 및 제2 교류 전기장에 의해 상기 타겟 영역에 전달되는 전기장이 회전하는 단계를 포함하는 회전하는 교류 전기장을 이용한 전기장 암 치료 방법.

WO 2022/114383 PCT/KR2021/000061

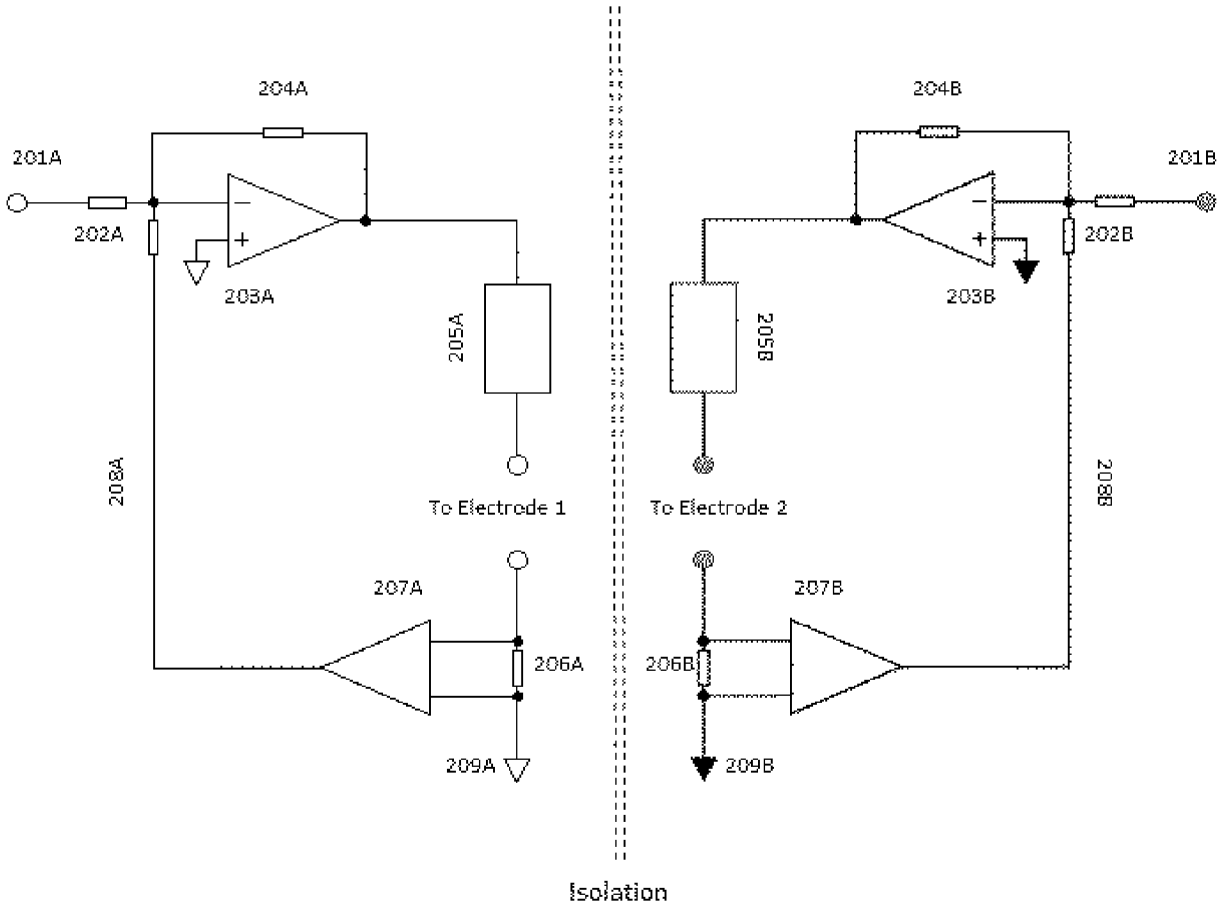
[도1]



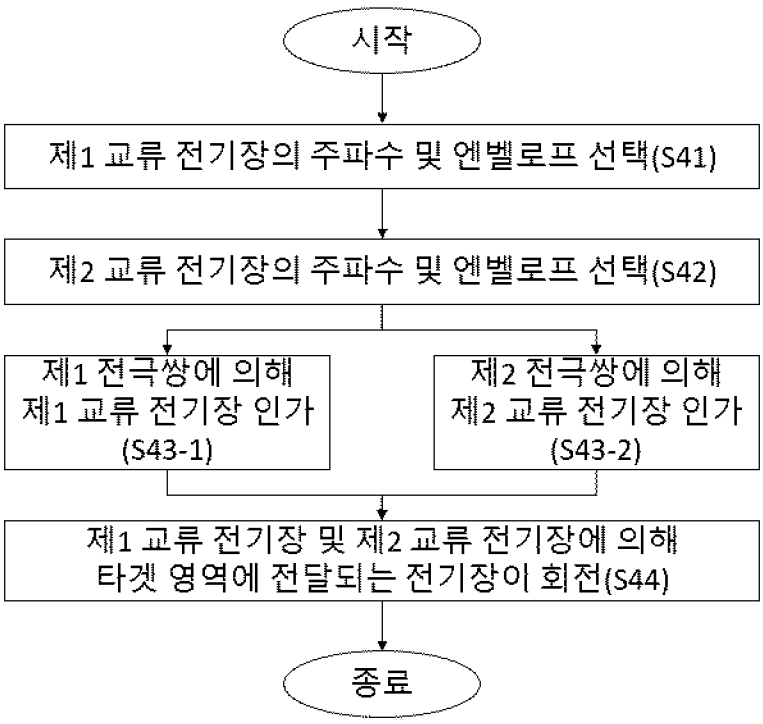
[도2]



[도3]


204A
201A
202A
203A
205A
208A
To Electrode 1
207A
206A
209A
204B
201B
202B
203B
205B
208B
To Electrode 2
207B
206B
209B
Isolation

[도4]


시작
제1 교류 전기장의 주파수 및 엔벨로프 선택(S41)
제2 교류 전기장의 주파수 및 엔벨로프 선택(S42)
제1 전극쌍에 의해
제1 교류 전기장 인가
(S43-1)
제2 전극쌍에 의해
제2 교류 전기장 인가
(S43-2)
제1 교류 전기장 및 제2 교류 전기장에 의해
타겟 영역에 전달되는 전기장이 회전(S44)
종료

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2021/000061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61N 1/40(2006.01)i; **A61N 1/36**(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)

A61N 1/40(2006.01); A61B 18/00(2006.01); A61B 18/14(2006.01); A61B 18/18(2006.01); A61M 25/09(2006.01); A61N 1/00(2006.01); A61N 1/05(2006.01); A61N 1/36(2006.01); G02F 1/167(2006.01); G02F 1/17(2006.01)

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: 교류(alternating current), 전기장(electric field), 전극(electrode), 방향(direction), 시간(time), 회전(rotation)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2017-0258518 A1 (LAZURE SCIENTIFIC, INC.) 14 September 2017 (2017-09-14) See paragraphs [0002], [0037]-[0038], [0060], [0062] and [0067]; and figures 17A-17D.	1-9
Y	JP 2007-271741 A (TOSHIBA CORP.) 18 October 2007 (2007-10-18) See paragraphs [0018]-[0020], [0024]-[0026] and [0029]; claim 1; and figures 1-4.	1-9
Y	US 2019-0117975 A1 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 25 April 2019 (2019-04-25) See paragraphs [0110], [0116] and [0131]; and figure 4C.	8
A	KR 10-2017-0115033 A (NEUROTRONIK IP HOLDING (JERSEY) LIMITED) 16 October 2017 (2017-10-16) See claims 1-5; and figure 1a.	1-9
A	US 2010-0324547 A1 (PALTI, Yoram) 23 December 2010 (2010-12-23) See claims 1-6; and figures 1-2.	1-9

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
13 August 2021	**13 August 2021**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2021/000061

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 2017-0258518 A1	14 September 2017	US 2009-0076500 A1	19 March 2009
		WO 2009-036459 A1	19 March 2009
JP 2007-271741 A	18 October 2007	JP 4751226 B2	17 August 2011
US 2019-0117975 A1	25 April 2019	EP 3204113 A1	16 August 2017
		EP 3204113 A4	18 July 2018
		US 10173061 B2	08 January 2019
		US 10905878 B2	02 February 2021
		US 2017-0216594 A1	03 August 2017
		US 2021-0121693 A1	29 April 2021
		WO 2016-057855 A1	14 April 2016
		WO 2016-057855 A8	20 April 2017
KR 10-2017-0115033 A	16 October 2017	CA 2994800 A1	11 February 2016
		EP 3177361 A2	14 June 2017
		EP 3177361 A4	02 May 2018
		JP 2017-523849 A	24 August 2017
		US 10525260 B2	07 January 2020
		US 2018-0126151 A1	10 May 2018
		US 2020-0164204 A1	28 May 2020
		WO 2016-022867 A2	11 February 2016
		WO 2016-022867 A3	07 April 2016
US 2010-0324547 A1	23 December 2010	CN 101321555 A	10 December 2008
		CN 101321555 B	08 December 2020
		CN 104771830 A	15 July 2015
		CN 104771830 B	26 October 2018
		DK 1933937 T3	07 April 2015
		EP 1933937 A2	25 June 2008
		EP 1933937 B1	14 January 2015
		EP 2902075 A1	05 August 2015
		EP 3804809 A1	14 April 2021
		JP 2009-520509 A	28 May 2009
		PT 1933937 E	23 April 2015
		US 2007-0225766 A1	27 September 2007
		US 7917227 B2	29 March 2011
		US 8718756 B2	06 May 2014
		WO 2007-039799 A2	12 April 2007
		WO 2007-039799 A3	12 July 2007

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2021/000061

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61N 1/40(2006.01)i; **A61N 1/36**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61N 1/40(2006.01); A61B 18/00(2006.01); A61B 18/14(2006.01); A61B 18/18(2006.01); A61M 25/09(2006.01); A61N 1/00(2006.01); A61N 1/05(2006.01); A61N 1/36(2006.01); G02F 1/167(2006.01); G02F 1/17(2006.01)

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: 교류(alternating current), 전기장(electric field), 전극(electrode), 방향(direction), 시간(time), 회전(rotation)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	US 2017-0258518 A1 (LAZURE SCIENTIFIC, INC.) 2017.09.14 단락 [0002], [0037]-[0038], [0060], [0062], [0067]; 및 도면 17A-17D	1-9
Y	JP 2007-271741 A (TOSHIBA CORP.) 2007.10.18 단락 [0018]-[0020], [0024]-[0026], [0029]; 청구항 1; 및 도면 1-4	1-9
Y	US 2019-0117975 A1 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 2019.04.25 단락 [0110], [0116], [0131]; 및 도면 4C	8
A	KR 10-2017-0115033 A (뉴로트로닉 아이피 홀딩 (저지) 리미티드) 2017.10.16 청구항 1-5; 및 도면 1a	1-9
A	US 2010-0324547 A1 (YORAM PALTI) 2010.12.23 청구항 1-6; 및 도면 1-2	1-9

☐ 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
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 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 신규성 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	국제조사보고서 발송일
2021년08월13일(13.08.2021)	**2021년08월13일(13.08.2021)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)** 팩스 번호 **+82-42-481-8578**	정다원 전화번호 **+82-42-481-5373**

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2021/000061

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2017-0258518 A1	2017/09/14	US 2009-0076500 A1	2009/03/19
		WO 2009-036459 A1	2009/03/19
JP 2007-271741 A	2007/10/18	JP 4751226 B2	2011/08/17
US 2019-0117975 A1	2019/04/25	EP 3204113 A1	2017/08/16
		EP 3204113 A4	2018/07/18
		US 10173061 B2	2019/01/08
		US 10905878 B2	2021/02/02
		US 2017-0216594 A1	2017/08/03
		US 2021-0121693 A1	2021/04/29
		WO 2016-057855 A1	2016/04/14
		WO 2016-057855 A8	2017/04/20
KR 10-2017-0115033 A	2017/10/16	CA 2994800 A1	2016/02/11
		EP 3177361 A2	2017/06/14
		EP 3177361 A4	2018/05/02
		JP 2017-523849 A	2017/08/24
		US 10525260 B2	2020/01/07
		US 2018-0126151 A1	2018/05/10
		US 2020-0164204 A1	2020/05/28
		WO 2016-022867 A2	2016/02/11
		WO 2016-022867 A3	2016/04/07
US 2010-0324547 A1	2010/12/23	CN 101321555 A	2008/12/10
		CN 101321555 B	2020/12/08
		CN 104771830 A	2015/07/15
		CN 104771830 B	2018/10/26
		DK 1933937 T3	2015/04/07
		EP 1933937 A2	2008/06/25
		EP 1933937 B1	2015/01/14
		EP 2902075 A1	2015/08/05
		EP 3804809 A1	2021/04/14
		JP 2009-520509 A	2009/05/28
		PT 1933937 E	2015/04/23
		US 2007-0225766 A1	2007/09/27
		US 7917227 B2	2011/03/29
		US 8718756 B2	2014/05/06
		WO 2007-039799 A2	2007/04/12
		WO 2007-039799 A3	2007/07/12