



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월22일
(11) 등록번호 10-2697118
(24) 등록일자 2024년08월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 1/32 (2006.01) A61N 1/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61N 1/327 (2013.01)
A61N 1/0412 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7025298(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년04월16일
심사청구일자 2023년08월23일
- (85) 번역문제출일자 2023년07월24일
- (65) 공개번호 10-2023-0114329
- (43) 공개일자 2023년08월01일
- (62) 원출원 특허 10-2022-7010475
원출원일자(국제) 2010년04월16일
심사청구일자 2022년04월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/031431
- (87) 국제공개번호 WO 2010/121160
국제공개일자 2010년10월21일
- (30) 우선권주장
61/212,803 2009년04월16일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US06026327 A*
US06413256 B1*
US20020010414 A1*
US20070021803 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
이노비오 파마슈티컬즈, 인크.
미국 19462 펜실베니아주 플리머스 미팅 스위트
110 저먼타운 파이크 660
- (72) 발명자
카르도스, 토마스 조셉
미국 19422 펜실베니아주 블루 벨 스위트 400 빌
딩 18 센트리파크웨이 웨스트 1787 씨/오 - 브이
지엑스 파마슈티칼즈, 엘엘씨
캠머러, 스티븐, 빈센트
미국 19422 펜실베니아주 블루 벨 스위트 400 빌
딩 18 센트리파크웨이 웨스트 1787 씨/오 - 브이
지엑스 파마슈티칼즈, 엘엘씨
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 28 항

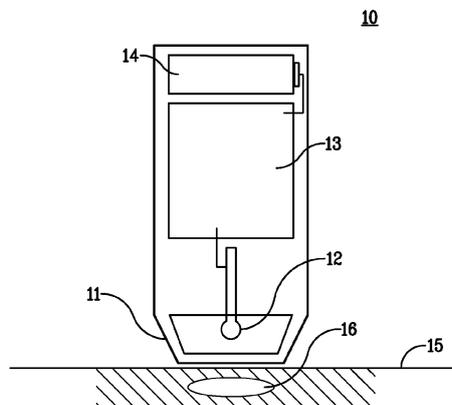
심사관 : 양성연

(54) 발명의 명칭 비접촉식 전기천공 전극 및 방법

(57) 요약

조직 치료 기제의 세포 내로의 운반을 가능하게 하기 위해 전기 에너지의 전기천공 맥동을 조직 표면으로 운반하기 위한 디바이스 및 방법이다. 디바이스는 갭을 가로질러 스파크를 운반하고, 이를 조직 표면으로 운반하는데 충분한 전압 전위를 발생시킬 수 있는 공급원과 합체된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61N 1/0428 (2013.01)

A61N 1/325 (2013.01)

(72) 발명자

세첸, 룬

미국 19422 펜실베이니아주 블루 벨 스위트 400 빌딩
18 센트리파크웨이 웨스트 1787 씨/오 - 브리지액
스 파마슈티칼즈, 엘엘씨

브로데릭, 케이트

미국 19422 펜실베이니아주 블루 벨 스위트 400 빌딩
18 센트리파크웨이 웨스트 1787 씨/오 - 브리지액
스 파마슈티칼즈, 엘엘씨

멕코이, 제이

미국 19422 펜실베이니아주 블루 벨 스위트 400 빌딩
18 센트리파크웨이 웨스트 1787 씨/오 - 브리지액
스 파마슈티칼즈, 엘엘씨

폰즈, 마이클 피.

미국 19422 펜실베이니아주 블루 벨 스위트 400 빌딩
18 센트리파크웨이 웨스트 1787 씨/오 - 브리지액
스 파마슈티칼즈, 엘엘씨

명세서

청구범위

청구항 1

포유류 조직 표면에 전기천공 전기 맥동(electropermeabilizing electric pulse)을 운반하기 위한 디바이스로서,

조직의 세포에 반전 가능하게(reversibly) 포레이션을 형성하는데 충분한 전압 전위를 발생시킬 수 있는 에너지 공급원;

상기 포유류 조직 표면에 상기 충분한 전압 전위를 운반하기 위한 비접촉식 전극; 및

상기 비접촉식 전극의 원위 단부를 넘어서 미리 설정된 거리를 연장하고, 그 둘레에서 카울링을 형성하는 하우징을 포함하고,

상기 충분한 전압 전위에 도달하면, 전기천공 전기 맥동이 상기 미리 설정된 거리 및 비접촉식 전극과 포유류 조직 표면 사이를 가로질러 점프하고, 상기 조직에 2 Amps 내지 70 Amps의 전류를 운반하는 스파크로서 전달되며, 이로써 상기 스파크는 포유류 조직 표면에 거시적 손상을 야기하지 않고 포유류 조직 표면으로 방전되는 것인, 디바이스.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 비접촉식 전극은 단극성 전극이고, 상기 전압 전위는 0.9kV 내지 109kV이며 1ms 미만의 기간에 걸쳐 전달되는 것인 디바이스.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 에너지 공급원은 100 μ s 미만의 기간에 걸쳐 상기 충분한 전압 전위를 발생시킬 수 있고, 전류는 4 Amps 내지 25 Amps이며, 스파크는 조직을 관통하지 않고 조직에 전류를 운반하는 것인 디바이스.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에너지 공급원이 압전 결정인 디바이스.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에너지 공급원이 1V 배터리, 3V 배터리, 9V 배터리, 12V 배터리, 대전 유도 코일, 반 데 그라프 발전기(Van de Graaff generator) 및 대전된 캐패시터로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 디바이스.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 미리 설정된 거리는 제1 미리 설정된 거리이고, 디바이스가 리드 와이어, 비접촉식 전극의 근위 단부에 연결된 수용 와이어, 및 상기 리드 와이어와 수용 와이어 사이의 공간 갭을 포함하는 스파크-갭 레귤레이터를 추가로 포함하고, 상기 공간 갭은 제1 미리 설정된 거리와 동일하거나 이보다 큰 제2 미리 설정된 거리를 갖는 것인 디바이스.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 스파크-갭 레귤레이터가 상기 하우징 내에 위치한 스파크 갭 레귤레이터 하우징을 추가로 포함하고, 리드 와이어 및 수용 와이어는 상기 스파크-갭 레귤레이터 하우징 내에 존재하고, 서로 전기적으로 절연된 것인 디바이스.

청구항 8

제7항에 있어서, 제1 미리 설정된 거리가 일정하고, 제2 미리 설정된 거리가 제1 미리 설정된 거리와 동일하게

나 이보다 큰 것인 디바이스.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 스파크-갭 레귤레이터 하우징이 전기적 불활성 재료를 포함하고, 상기 스파크-갭 레귤레이터 하우징이 공간 갭에서 진공을 제공하는 것인 디바이스.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 제2 미리 설정된 거리는 상기 전위가 상기 리드 와이어에 인가될 때 충분한 전위를 방전하기 위한 크기이고, 충분한 전위를 방전하는 것은 전기천공 전기 맥동이 상기 포유류 조직 표면으로 상기 제1 미리 설정된 거리를 점프하게 하기 위해 비접촉식 전극에 전압을 인가하는 것인, 디바이스.

청구항 11

제6항에 있어서, 상기 공간 갭이 0.01cm 내지 4cm의 치수를 갖는 것인 디바이스.

청구항 12

제1항 내지 제3항 및 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비접촉식 전극의 원위 단부가 성형된 형상을 갖고, 상기 성형된 형상은 구형, 점단형 및 편평 형상을 포함하는 것인 디바이스.

청구항 13

제1항 내지 제3항 및 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하우징이 전기적 불활성 재료를 포함하는 것인 디바이스.

청구항 14

제1항 내지 제3항 및 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비접촉식 전극이 $2.8 \times 10E-8$ 내지 $2.5 \times 10E-6$ 쿨롱의 전체 전하를 갖는 전압 전위를 운반하도록 구성된 것인 디바이스.

청구항 15

제1항 내지 제3항 및 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비접촉식 전극이 상기 포유류 조직 표면에 0.000025 내지 0.27J의 전체 에너지 방전을 부과하는 것인 디바이스.

청구항 16

제1항 내지 제3항 및 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에너지 공급원이 5ns 내지 $5\mu s$ 의 시간 길이를 가진 전기 맥동을 발생시킬 수 있는 것인 디바이스.

청구항 17

제1항 내지 제3항 및 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전기천공 전기 맥동이 조직 표면에 부과되는 1 내지 100회의 개별 스파크를 전달하도록 다수회 반복되는 것인 디바이스.

청구항 18

인간을 제외한 포유류 조직의 표면에 전기천공 전압 전위를 운반하기 위한 스파크 전기천공 디바이스를 이용함으로써 상기 포유류의 조직의 세포 내로 치료 기재의 운반을 가능하게 하는 방법으로서,

상기 포유류 조직 내의 세포에 치료 기재를 주입하는 단계;

비접촉식 전극의 원위 단부와 상기 포유류 조직 표면 사이에서 측정된 미리 설정된 거리의 갭을 점프하는데 충분한 전압 전위를 생성하는 단계; 및

상기 생성된 전압 전위를 상기 포유류 조직의 표면으로 상기 갭을 점프하는 스파크 형태로 운반하는 단계

를 포함하고,

상기 스파크는 상기 포유류 조직 표면으로 방전되고 상기 조직에 2 Amps 내지 70 Amps의 전류를 전달하여, 상기

포유류 조직 표면의 온전함(integrity)에 거시적인 손상을 야기하지 않고 상기 세포에 반전 가능하게 포레이션 을 형성하는 것인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 전압 전위는 0.9kV 내지 109kV이고, 1ms 미만의 기간에 걸쳐 전달되는 것인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 스파크는 상기 포유류의 조직을 관통하지 않고 상기 포유류 조직 표면으로 방전되는 것인 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 운반된 전압 전위가 $2.8 \times 10E-8$ 내지 $2.5 \times 10E-6$ 쿨롱의 전체 전하를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 운반된 전압 전위가 상기 포유류 조직 표면에 0.000025 내지 0.27J의 전체 에너지를 부과하는 것인 방법.

청구항 23

제18항에 있어서, 상기 운반된 전압 전위가 5ns 내지 5 μ s의 맥동 길이를 갖는 것인 방법.

청구항 24

제18항에 있어서, 상기 운반 단계가 조직 표면에 부과되는 1 내지 100회의 개별 스파크를 전달하도록 다수회 반복되는 것인 방법.

청구항 25

제18항에 있어서, 상기 치료 기제가 폴리펩티드, 또는 발현 가능한 폴리펩티드를 부호화(encoding)하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제18항에 있어서, 상기 운반 단계가 전압 전위를 에너지 공급원에서 비접촉식 전극으로 전달하는 것을 포함하고, 상기 에너지 공급원은 1, 3, 9 또는 12V 배터리, 압전 결정, 대전 유도 코일, 반 데 그라프 발전기 및 대전된 캐패시터 중 하나로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 27

제18항에 있어서, 상기 운반 단계는 제2 미리 설정된 거리를 정의하는 공간 갭을 갖는 스파크-갭 레귤레이터를 가로 질러 전압 전위를 운반하는 것을 포함하고, 상기 공간 갭은 전기적 불활성 재료를 포함하는 스파크-갭 레귤레이터 하우징 내에 위치하며,

상기 스파크-갭 레귤레이터 하우징 내에 각각 위치되고 서로 전기적으로 절연된 공급 전기 리드 및 수용 전기 리드를 제공하는 단계로서, 상기 공간 갭은 상기 공급 전기 리드와 수용 전기 리드 사이에 위치하는 단계; 및

상기 스파크-갭 레귤레이터 하우징 내의 대기압을 미리 설정된 값으로 조절하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 공간 갭이 0.01cm 내지 4cm의 치수를 갖는 것인 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 명세서는 신규한 전기천공 시스템을 사용하여 포유류의 세포, 특히 조직 표면에 놓인 세포 또는 다르게는 조직 표면 부근의 세포 내로 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드와 같은 거대분자(macromolecule)를 포함하는 치료 기제의 운반에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 이하의 설명은 본 명세서를 이해하는데 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 임의의 이러한 정보는 종래 기술이거나 또는 본 청구하는 발명과 관련이 있고, 또는 특정하거나 또는 암시적으로 참조된 임의의 공보의 종래 기술인 것으로 인정하지 않았다.

[0003] 포유류 세포의 전기천공은 항암제 블레오마이신 및 시스플라틴과 같은 저분자, 및 핵산과 단백질과 같은 거대분자를 포함하는 치료 기제의 운반에 사용되는 기술이다. 통상적으로, 세포 내로의 이러한 기제의 운반은 세포를 포함하는 조직 내로 기제를 주입(이러한 주입은 단지 이러한 기제를 세포들 사이의 세포 간 공간 내에 위치시킴)하고, 그 다음에 하나의 구성 또는 다른 구성의 금속 전극과 조직을 물리적으로 접촉시키고 전극에 걸쳐 전위를 인가함으로써 행해진다. 일반적으로, 전극은 애노드와 캐소드를 포함하는 적어도 두 개의 대향하는 니들형 조직 관통 로드 또는 튜브의 형태로 나타내어진다. 조직 접촉 전극의 다른 형태는 미국 특허 제 5,439,440호에 개시된 바와 같은 "캘리퍼(caliper)" 전극 디바이스로 알려진 편평 패드와 같은 비관통 전극과, 미국 특허 제 6,009,345호에 개시된 바와 같은 구불구불한(meander) 전극을 포함한다. 또 다른 전극의 종류는 미국 특허 제 6,603,998호에 개시된 바와 같은 최소 침습적 전극을 포함한다.

[0004] 전술한 바와 같은 전극에 대해, 패러다임 내의 모든 작동은 전기천공을 받는 조직과 전극 사이의 신속하고 직접적인 접촉을 요구하는 것으로 전기 분야에서 이해되고 있다. 또한, 종종 V/cm의 "필드 강도"로서 나타내어지는 양극과 음극을 가로지르는 전위는 수십 내지 수백 V/cm 부근, 즉 주어진 거리로 조직 내에 또는 조직상에서 이격된 양극과 음극 사이의 전압 전위이다. 통상적으로, 전극들 사이의 거리는 수십cm 내지 100cm(full centimeters)의 길이를 갖는다. 전기천공에 관한 대부분의 문헌에서, 조직의 세포 포레이션(poration)용의 충분한 필드 강도를 제공하는데 필요한 전압은 피부 조직용의 1V에서 깊은 신체 조직에 놓인 세포용의 500 또는 600V까지의 사이이다. 인가되는 다양한 수준의 전압은 통상적으로 양의 전극과 음의 전극의 간격과, 처리를 받는 조직의 전기 저항에 종속된다.

[0005] 최근 전기천공 분야에서 많은 진보가 있었고, 피부 조직에 낮은 전압 전위가 인가되었다. 이러한 많은 경우, 인가되는 낮은 전압은 전기 에너지를 인가하기 위해 매우 긴 기간에 묶여있다. 소정의 경우, 전기 이동(electrophoresis) 또는 이온 도입(iontophoresis) 효과를 제공하는 것으로 당업계에 알려진 직류 형태로 전기 에너지가 인가되고, 기제는 느리게 조직을 통해 이동한다. 이러한 조건과 특히 저분자에서, 전기 맥동(pulse)은 조직 내의 세포 내측이 아닌 조직 사이 공간을 통해 이동되는 분자용으로만 제공된다. 저전압이 짧은 기간 동안 인가되는 경우에도, 전극은 통상의 복잡한 두 개의 극성 어레이 구성, 즉 예를 들어 조직과 접촉하여 위치한 적어도 하나의 각각 독립적으로 대전 가능한 캐소드(들) 및 애노드(들)를 포함한다. 다른 최근의 문헌에서는, 세포 내로의 기제의 운반을 달성하기 위해 매우 짧은 기간 동안 10,000V 이상의 범위의 초고전압을 사용하지만, 조직과 전극들의 접촉이 여전히 필요한 것을 개시하고 있다.

[0006] 저전압 또는 고전압을 사용하는 조직 접촉 전극 시스템은 주로 처치를 받는 포유류에 대해 안전함과 편안함 또는 그의 결합에 관한 현실적인 제한에 처한다. 또한, 종종 다양한 시퀀스와 맥동 방향으로 서로 독립적으로 맥동하도록 조직된 애노드와 캐소드를 모두 포함하는 복잡한 소형화된 어레이의 제조의 실현 가능성 또는 실현 불가능성이 있다. 조직 관통 및 표면 접촉 전극에 고전압을 사용하는 것은, 10ms를 초과하는 시간에 걸친 고 암페어를 포함하는 조건이면, 심각한 전기 쇼크의 가능성으로 위협할 수 있다. 긴 기간에 걸친 저전압의 사용은 통상적으로 위험하지는 않더라도, 환자인 포유류에게 불편함을 줄 가능성이 있거나 또는 복잡한 제조 프로세스를 요구할 수 있다. 또한, 낮은 수준의 효과를 갖는 전압 용이화(facilitated) 시스템 또는 운반 방법에 대한 논의가 있었다.

[0007] 또 다른 문제점은 피부 또는 조직 표면 세포에 대한 기제의 운반에 관한 것이다. 예를 들어, 일부 시스템은 피부 표면, 즉 각질층을 통해, 통상적인 조직 관통 또는 표면 접촉 전극으로의 전위의 운반에 의하여 기제를 운반하는 방법을 개시한다. 이러한 기제 운반에 대해, 몇몇의 직접 주입 시스템 대신에, 기제와 전위를 제공하기 전에 각질층을 우선 제거하기 위한 다양한 수단의 인가에 의해 이온 도입 및/또는 전기 이동에 의해 각질층을 직접 통과하여 기제를 인출하기 위한 시도가 있었다. 예를 들어, 어떤 하나의 시스템은 각질층에 구멍을 찌르기

위해 레이저 빔을 사용한다(미국 특허 제6,527,716호). 다른 것은 소작 외과 기기(cauterizing surgical instrument)와 다르지 않게 고강도 조직 제거 스파크를 사용한다(미국 특허 제6,611,706호). 이러한 각각의 시스템에서, 이러한 방법론은 기재를 운반하기 위해 그리고 추가로 조직 접촉 전극으로부터 조직 내로 전기 에너지의 전달을 조절하기 위해, 각질층을 물리적으로 제거하는 것에 기인한다.

[0008] 따라서, 당업계에서는 전기적인 위험, 처치 환자에 대한 불편함, 조직의 손상 및 복잡한 제조를 방지하는 방식으로 전기천공을 이용한 세포 내로의 기재의 운반을 증진시킬 필요가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 잠재적인 위험한 전기적 조건, 피부 조직에 대한 물리적인 손상 또는 상당한 불편함을 야기하지 않고 피부 기판 또는 조직 표면 기반의 세포에 세포 투과성(또는 반전 가능한 구멍 형성)을 일으키는데 충분한 필드 강도를 갖는 전위를 운반하는 신규한 방법론 및 전기천공(electropermeabilization 또는 electroporation) 디바이스가 본원에서 개시된다. 또한, 신규한 전극은 침습적이지 않고, 즉 피부를 관통하지 않고 필요한 전위를 운반할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 일 실시예에서, 피부와 같은, 포유류의 조직 표면과 관련된 세포에 약제, 저분자, 거대분자를 포함할 수 있는 치료 기재를 운반하는 방법이 개시된다. 피부에 대해, 상피 또는 표피 조직의 세포 내로 이러한 기재를 운반하기 위해 현행의 방법이 사용될 수 있다. 본원에서 한정된 바와 같이, 거대분자는 큰 스테로이드 화학 합성물뿐만 아니라, DNA, RNA, siRNA 등과 같은 폴리뉴클레오티드와 8 내지 3000의 아미노산 단체 사이의 아미노산 쇠(unit)를 포함하는 단백질과 같은 폴리펩티드를 포함한다. 실시예에서, 폴리뉴클레오티드는 단일 및 이중 스트랜드 절반(moieties) 뿐만 아니라, 짧은 에피토프를 포함하는 모든 관능성 단백질 및 그의 조각을 포함하는 선형 및 원형 폴리뉴클레오티드 시퀀스 코드화 폴리펩티드를 포함한다.

[0011] 일 실시예에서, 구멍난 세포 내로의 치료 기재의 세포 운반을 위해 조직의 세포에 반전 가능한 포레이션을 야기하도록 조직 표면에 충분한 전기 에너지 맥동(또는 전기천공 전압 전위)을 부과하는 방법이 개시된다. 다른 실시예에서, 조직 관통의 필요없이, 바람직하게는 전극과 조직이 접촉하지 않고 또는 "비접촉식"으로 전기 에너지의 맥동을 운반(또는 전압 전위의 운반 또는 방전)하는 방법이 개시된다. 따라서, 전극은 니들형 부재에 의해 조직을 관통하는 것 또는 대안적으로 세포에 운반되는 기재의 전기천공 전 피하 배치 이외의 피부 표면의 가압, 스크래치, 버닝 또는 제거와 같은 조직에 대한 임의의 외상이 없어야 하는 전기천공을 행하기 위한 목적으로 조직에 전기천공 전기 에너지를 부과하는 분야를 진보시킨다.

[0012] 또 다른 실시예에서, 전기천공 시스템은, 치료 기재의 세포 내로의 직접 운반을 위한 세포의 전기천공에 대한 신규한 루트를 제공함으로써 전기 에너지의 운반을 진보시키고, 이러한 실행은 조직의 운반 지점에서 대향 극성의 두 개의 전극의 종래 기술의 요구사항으로부터 그 대신에 운반 전극 극성에 대한 보다 양 또는 보다 음으로 처치되는 대상의 휴지 또는 접지 조직의 극성과 협력하여(또는 이에 대해 방전하여) 작용하는 운반 지점에서의 단일 극성의 단일 전극만을 사용하여 전기 회로의 단순화를 제공한다. 다른 실시예에서, 조직에 부과되는 에너지는 방전되는 전압의 전위와 전극 팁 및 조직 표면 사이의 거리 또는 "갭"의 조합에 종속된다. 관련 실시예에서, 비접촉식 전극과 조직 표면 사이에서 배타적으로 존재하는 것 외에 갭은 비접촉식 전극과 디바이스 회로 사이에 위치한 "스파크 갭 레귤레이터" 요소를 포함할 수 있다. 스파크 갭 레귤레이터는 시간에 대한 전류량을 제한하는 미리 정해진 방식으로 전압 전위의 방전을 허용한다. 또한, 이러한 실시예에서, 전극의 원위 단부는 조직의 표면과 접촉할 수 있고, 즉 피부의 표면과 접촉할 수 있다. 관련 실시예에서, 비접촉식 전극의 단극성은 대향 극성의 전극들을 필요로 하는 종래의 전기천공 시스템에서 일반적인 "필드 강도"가 아니라 조직에 부과되는 "전체 에너지"에 대한 기준을 허용한다. 다른 실시예에서, 비접촉식 전극에 의해 제공되는 전기 에너지의 맥동은, 표 1에서 추가로 개시되는 바와 같이 약 0.025mJ 내지 270mJ 사이와 등가인 전기천공을 달성하기 위해 $2.8 \times 10E-8$ 내지 $2.5 \times 10E-6$ 쿨롱(Coulombs) 사이의 조직에 부과되는 전체 전하를 가질 수 있다.

[0013] 다른 실시예에서, 대안적인 단일 극성 전극은 비침습적 조직 접촉 어레이를 포함할 수 있거나 또는 대안적인 최소 침습적 전극은 니들형 돌기를 포함하고, 각각의 경우 모두 단극성이다. 일 실시예에서, 어레이는 단일의 도전성 재료로 구성될 수 있다. 본원에서 사용된 "단일 극성 전극" 또는 "단극성 전극"은 경우에 따라 하나의 극, 즉 애노드 또는 캐소드만을 갖도록 구성된 것이다. 이러한 단극성 전극은 니들형 돌기의 어레이를 포함하고, 이

러한 모든 돌기 전극은 전기 에너지 발생 공급원으로부터 조직으로 하나의 극으로 맥동한다. 본원에서 사용된 바와 같이 비침습적 전극은 피부 조직의 각질층을 통해 관통하지 않는 니들형 돌기의 어레이를 포함하는 전극이다. 본원에서 사용된 최소 침습적 전극은 피부 조직의 깊이, 즉 약 1 내지 2mm의 깊이로 각질층을 통해 관통하는 니들형 돌기를 포함하는 전극 어레이이다. 이러한 대안적인 실시예에서, 전극은 조직 표면과 접촉하지 않지만, 단전극으로부터 부과된 에너지는 본원에 개시된 바와 같이 스파크 갭 레귤레이터를 가로질러 구동되는 전기 맥동으로부터 유도된다.

[0014] 전극이 최소 침습적이거나 또는 조직의 표면과 접촉하는 소정의 실시예에서, 에너지 공급원은 1ms 미만, 바람직하게는 100 μ s 미만의 기간에 걸쳐 충분한 전압 전위를 생성할 수 있는 것일 수 있다. 바람직한 실시예에서, 에너지 공급원은 압전 결정이다. 이러한 실시예에서, 에너지 공급원과 조직 사이에는 하나의 갭만이 필요하고, 이러한 갭은 전극의 원위 단부와 조직 사이에 있다. 소정의 실시예에서, 전극은 스파크 갭 레귤레이터를 가질 수 있다.

[0015] 또 다른 실시예에서, 규제 방식으로 에너지의 전기천공 맥동을 운반하는 방법이 제공되며, "스파크 갭 레귤레이터"에 의해 전체 에너지 방전이 제어된다. 일 실시예에서, 스파크 갭 레귤레이터는 선택적으로 예를 들어 진공 또는 대기압과 같은 정 또는 부의 대기압 조건 하에서 소정의 치수와 소정의 전기적 저항 등급을 갖는 "갭"에 의해 이격된 두 개의 전기 리드를 덮는, 전기적으로 중성 또는 비도전성인, 투명 플라스틱같은하우징을 포함한다. 관련 실시예에서, 스파크 갭 레귤레이터는 조직 내에 부과되는 최소 및 피크 전압, 전류 범위 및 전체 및/또는 순 전하/에너지(쿨롱 또는 주울) 등을 포함하는 소정의 운반 파라미터를 설정하는데 사용하기 위한 전압 임계치를 프리셋하도록 각각 제조된 임의의 다양한 스파크 갭 레귤레이터를 구비하는 능력을 운반 시스템에 제공한다. 이들 파라미터 각각은 포유류에서 처치되는 특정 질병 또는 장애를 위한 면역력 결과에 영향을 미칠 수 있다고 고려된다.

[0016] 또 다른 실시예에서, 스파크 갭 레귤레이터는 갭을 가로질러 방전 가능한 임의의 수의 전기 에너지 수준(또는 전압 전위)을 제공하도록 구성될 수 있고, 따라서 전극을 통해 조직에 인가되는 전압 전위의 방전을 규제한다. 소정의 예에서, 전극은, 접촉식 단일 극성 전극 어레이 또는 대안적으로 비접촉식 전극을 포함한다.

[0017] 또 다른 실시예에서, 단일 극성 전위를 제공하기 위한 에너지 공급원은 임의의 1 내지 12V 배터리, 충전 캐패시터, 충전 코일, 압전 결정 또는 반 데 그라프 발전기(Van de Graaff generator)를 포함할 수 있다.

[0018] 다른 실시예에서, 단일 극성 전기천공에 의해 포유 동물 조직의 면역력 반응을 이끌어낼 수 있는 방법을 제공한다.

[0019] 다른 특징 및 장점은 이하의 도면, 상세한 설명 및 첨부된 청구범위로부터 명백하게 될 것이다.

[0020] 전술한 요약뿐만 아니라 도식적인 실시예의 이하의 상세한 설명은 첨부된 도면을 참조하여 읽을 때 보다 잘 이해된다. 실시예를 도시하기 위한 목적으로, 실시예의 예시적인 구성이 도면에서 도시되지만, 실시예들은 개시된 특정 방법 및 수단으로 제한되지 않는다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 도 1은 본 명세서를 참조하여 디바이스의 요소들의 예를 도시하는 개략도.
- 도 2는 조직 표면으로부터 "갭"에 의해 이격된 비접촉식 단극성 전극의 확대도.
- 도 3a, 3b 및 3c는 비접촉식 단극성 전극용으로 사용될 수 있는 3가지 형상의 개략도.
- 도 4a 및 4b는 도 1의 디바이스의 대안적인 설계의 요소들의 예를 도시하는 개략도.
- 도 5는 스파크 갭 레귤레이터의 3차원 도면.
- 도 6a, 6b 및 6c는 다양한 에너지 공급원으로부터의 정전 방전의 맥동 특성을 도시하는 그래프.
- 도 7a 내지 7f는 대안적인 실시예의 전하 발생 요소를 일반적으로 배치한 다양한 예시적인 전기 회로의 도면.
- 도 8a 및 8b는 반 데 그라프 발전기를 사용한 맥동 방전을 도시하는 그래프.
- 도 9는 본 명세서의 스파크 갭 방법을 사용하여 피부 주입 및 맥동하는 인플루엔자 단백질(NP)에 대한 항체의 역할을 도시하는 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 조직과 접촉하지 않는 비접촉식 전극 또는 전극이 피부의 최소 관통으로 조직과 접촉하며 바람직하게는 표면 접촉만 하는 접촉 전극을 사용하여 조직의 표면에 에너지의 전기천공 전기 맥동을 부과하기 위한 신규한 전기천공 시스템 및 방법이 제공된다.
- [0023] 도 1은 조직 표면(15)에 놓여져 있고, 치료 기재(16)의 1회 분량(bolus)이 위치한 디바이스(10)의 요소의 예를 도시하는 개략도이다. 디바이스는 전기 에너지 공급원(14), 회로(13) 및 비접촉식 단극성 전극(12)을 포함하는 하우징(11)을 갖는다. 하우징(11)은 전극(12)의 길이보다 큰 소정의 치수로 연장하고 그 둘레에서 카울링(cowling)을 형성한다.
- [0024] 도 2는 조직 표면(15)으로부터 "갭"(17)에 의해 이격된 비접촉식 단극성 전극(12)의 확대도이다.
- [0025] 도 3a, 3b, 3c는 비접촉식 단극성 전극의 유용한 3가지 형상의 개략도이다. 도 3a에서, 전극의 팁은 구형이다. 도 3b에서, 팁은 첨단형(pointed)이다. 도 3c에서 팁은 편평하다.
- [0026] 에너지 공급원과 이러한 공급원이 생성하는 전압 전위를 나타낼 때, 용어 "충분한 전압 전위" 또는 "충분 전압 전위"는, 스파크 갭 레귤레이터가 조직에 원하는 전하를 운반하도록 할 때, 전극의 갭(즉, 스파크 갭 레귤레이터의 공간 갭) 또는 전극과 조직 표면 사이의 갭을 가로질러 점프할 수 있는 스파크를 발생시키는데 필요한 전압 전위의 최소량을 지칭한다.
- [0027] 전기천공 시스템의 갭을 나타낼 때, 용어 "소정의 거리" 또는 "원하는 거리"는 스파크 갭 레귤레이터의 공간 갭, 또는 전극의 원위 단부와 조직 표면 사이의 갭(스파크 갭 레귤레이터가 존재하지 않을 때)을 모두 지칭한다. 그러나, 공간 갭과, 전극과 조직 사이의 갭 모두가 상기 시스템에 제공되면, 두 갭 모두 소정의 거리보다 크지 않을 것이다. 두 갭이 존재하는 실시예에서, 전극의 원위 단부와 조직의 표면 사이의 갭은 스파크 갭 레귤레이터의 공간 갭과 동일하거나 그보다 짧을 것이다.
- [0028] 제1 실시예에서, 디바이스(10)는 조직의 세포의 전기천공을 일으키는데 충분한 전기 에너지의 맥동을 조직 내에 부과하기 위해 조직 표면(15)과 접촉할 필요가 없는 전극(12)을 포함할 수 있다. 조직(15)을 터치하는 전극(12) 없이 조직 내로 충분한 에너지를 제공하는 능력은 전기천공 기술 분야의 신규한 개념이다. 게다가, 조직 표면(15)의 버닝 또는 제거와 같은 임의의 식별 가능한 손상을 야기하지 않고 전극(12)을 통해 조직으로 에너지를 공급할 수 있다. 보다 정확하게는, 각질층에 에너지를 부과하는 것에 관해서는, 예를 들어 에너지는 거시적으로 무결성으로 유지되면서 각질층을 갖는 조직에 부과된다. 특히, 전기 에너지는 조직 표면(15) 아래로 주입된 이전에 운반된 1회 분량의 치료 기재의 바로 위 또는 다르게는 그 부근의 위치에서 조직 표면(15)에 직접적으로 인가된다. 일 실시예에서, 1회 분량이 표피하, 피하, 또는 피내의 위치에서 사람과 같은 포유 동물 환자 내로 주입된다. 전기 방전은 1회 분량을 포함하는 조직 영역의 다양한 부분으로 단일 또는 교호식으로 복수의 개별 맥동으로서 지시될 수 있다. 거시적으로 무결성이라는 것은 각질층에 식별 가능한 거시적인 조직학적인 손상 또는 변화가 없다는 것을 의미한다.
- [0029] 이러한 제1 실시예에서, 비접촉식 전극(12)은 점 방전 공급원으로서 동작하고, 시스템 회로로부터 전극으로 맥동하는 전기 에너지가 소정의 치수의 공간(공기) 갭(17)을 가로질러 조직 표면(15)으로 방전된다. 특히, 전기 맥동은 전기 에너지가 조직을 통과하여 소멸된 후에 조직 내로의 갭(17)을 가로지르는 스파크 점핑을 통해 방전된다. 따라서, 전극(12)은 조직 내로 단극성 정전 방전을 부과한다. 에너지 맥동은 조직 표면 위로 0.01cm 내지 10mm의 임의의 위치에 놓여진 전극 팁으로 조직 표면(15)에 부과되는 1 내지 100회의 개별 스파크를 포함할 수 있다. 이러한 실시예에서, 스파크를 통해 조직을 통과하는 전체 에너지는 조직 내에서 세포의 전기천공을 야기하는데 충분하지만, 조직 또는 조직 표면(15)에 임의의 식별 가능한 손상을 야기할 정도로 크진 않다. 일반적으로, 전기 에너지는 정적 전기 맥동으로 설명될 수 있다. 통상적으로, 전극으로부터 공기 갭(17)을 가로질러 조직 표면(15)으로 에너지 맥동의 전달을 달성하기 위해, kV 범위의 전압 전위가 요구된다. 고전압 전위 단독으로는 처치 대상인 포유류의 부상 가능성 및 불편함의 가능성을 야기할 수 있지만, 고전압의 생성이 정전 전기 특성이므로, 그리고 공기 갭(17)을 가로지르는 방전이 극히 짧은 시간 프레임(ns)에서 발생되기 때문에, 암페어수가 의미있는 값에 도달함에도 불구하고 조직 손상을 야기하는 조직에 발생하는 전류는 거의 없다. 따라서, 시스템은 환자에게 부상의 위험이 거의 없는 고전압 전위의 방전을 제공한다. 일 실시예에서, 전압 전위는 대략 5kV 내지 100kV까지의 범위일 수 있다. 방전의 시간 프레임은 대략 5ns 내지 5 μ s 사이일 수 있고, 전극과 조직 표면 사이의 갭(17)은 0.01cm 내지 1cm 사이이다. 이러한 실시예에서, 전극(12)과 조직 표면(15) 사이의 갭(17)은 사실상 스파크 갭 레귤레이터로서 작용하고, 즉 상류 회로에는 개별 스파크 갭 레귤레이터가 없고, 갭(17)은 결과

전류 유동이 안전 및 감각에 큰 영향을 주도록 유도하지 않고 최대 1cm까지일 수 있다. 이러한 갭 범위 내에서, 각 예에서의 전기 에너지의 부과는 거의 인지할 수 없다.

[0030] 전기 에너지의 다양한 공급원이 비접촉식 전극(12)의 전압 전위를 생성하도록 사용될 수 있다. 예를 들어, 반테 그래프 장치가 정전 전위를 생성하도록 사용될 수 있고, 금속 돔은 5ns 내지 5 μ s 사이의 방전 기간 동안 회로(13)를 통해 전극으로 채널링될 수 있는 5kV 내지 100kV 사이의 전하를 축적하기 위한 캐패시터로서 작용할 수 있다. 대안적으로, 압전 결정이 사용될 수 있고, 충격 메커니즘은 20 내지 100ns의 고전압의 짧은 주기 맥동을 생성할 수 있다. 또 다른 대안으로, 변압기와 스위치를 갖는 고전압 테슬라(Tesla) 코일이 배열될 수 있고, 1차 코일은 2차 코일로 40 내지 100ns의 기간에 걸쳐 5kV 내지 100kV의 전위를 유도하도록 사용될 수 있다. 또 다른 대안으로, 예를 들어 1, 3, 9, 또는 12V 배터리가 100V 내지 1kV의 전압 전위를 축적하기 위해 캐패시터를 충전하도록 사용될 수 있고, 이는 비접촉식 전극(12)의 1차 코일을 가로질러 조직 표면(15)으로, 또는 대안적으로 스파크 갭 레귤레이터(도 4a 및 5 참조)를 통해 단극성 조직 접촉 전극(12)으로 방전될 수 있다. 최종적으로, 정전압 전위를 축적하기 위해 교류 전류 공급원이 변압기와의 접속에 사용될 수 있고, 단극성 형태로 본원에 개시된 바와 같이 동작한다. 전기 분야의 당업자는 적절한 전압 전위를 축적하고 이러한 전위를 직접 또는 우선 부가 전기 방전 제어용의 스파크 갭 레귤레이터를 통과하여 비접촉식 전극(12)으로 보내기 위해, 이들 및 다른 전기 에너지 발전기를 사용하도록 적절한 회로를 배열하는 방법에 대한 상세를 이해할 것이다.

[0031] 전극이 최소 침습적 또는 조직의 표면과 접촉하는 소정의 실시예에서, 에너지 공급원은 1ms 미만, 바람직하게는 100 μ s 미만의 기간에 걸쳐 충분한 전압 전위를 발생시킬 수 있는 것일 수 있다. 바람직한 실시예에서, 에너지 공급원은 압전 결정이다.

[0032] 본원에서 제시한 임의의 상이한 전기 에너지 공급원을 이용하여, 전기 에너지의 방전은 일반적으로 스파크 갭 레귤레이터를 가로질러 또는 다르게는 갭(17)을 가로질러 비접촉식 전극(12)으로부터 조직 표면(15)으로 진동 방식으로 발생할 수 있어서, 펄스의 극성이 나노초 프레임으로 실제로 역전된다. 이러한 방전은 맥동의 전력 강도를 변조하여 조직 표면(15)을 버닝, 제거 또는 다른 손상으로부터 스파크 전압 전위를 유지한다.

[0033] 도 4a 및 4b는 디바이스용으로 대안적으로 설계된 요소들의 예를 도시하는 개략도이며, 도 4a에 도시된 바와 같이 스파크 갭 레귤레이터(18)에 접속된 조직 접촉 단극성 전극 어레이(19)를 포함하고, 또는 대안적으로 도 4b에 도시된 바와 같이 스파크 갭 레귤레이터(18)에 접속된 비접촉식 전극(12)을 포함한다.

[0034] 비접촉식 전극을 이용하는 조직에 부과되는 전체 에너지의 규제에 대해, 전기천공에 충분한 에너지는 비접촉식 전극의 팁과 조직 표면 사이의 갭의 치수 또는 대안적으로 스파크 갭 레귤레이터의 갭의 치수를 조정함으로써 맞춰질 수 있고, 또는 대안적으로 스파크 갭 레귤레이터의 치수 또는 대안적으로 회로 내의 스파크 갭 레귤레이터의 갭과 조직 표면과 비접촉식 전극 사이의 갭의 조합을 조정함으로써 맞춰질 수 있다. 예로서, 시스템 전자 부품과 전극은 비접촉식 전극과 조직 표면 사이의 갭이 전압 방전의 규제를 위한 위치만이 아니도록 배열될 수 있다. 보다 정확히는, 비접촉식 전극은 도 4b에 도시된 바와 같이 비접촉식 전극으로부터 상류의 스파크 갭 레귤레이터를 가질 수 있어서, 비접촉식 전극/처치 구역으로부터 이격된 방전 규제부를 설정한다. 이는 단극성 조직 접촉 전극 어레이가 도 4a에 도시된 바와 같이 상류의 스파크 갭 레귤레이터에 접속되는 대안적인 배열과 유사하다.

[0035] 전기천공용 스파크 갭 레귤레이션은 처치되는 포유류에게 손상없이 그리고 각질층에 거시적인 영향없이 극히 짧고 높은 강도의 전압 맥동의 운반을 허용한다. 최소 갭 거리는 전기천공에 사용하기 위한 전압을 설정하기 위해 계산될 수 있다. 예를 들어, 1 대기압(760토르(torr)) 및 실온(20 $^{\circ}$ C)에서, 당업계의 종사자에게 이해되는 바와 같이 파셴(Pacshen)의 법칙과 가스의 타운센드(Townsend) 브레이크다운 메커니즘에 기초하며, N은 공기의 밀도이고, "d"는 갭 치수인 식 $Voltage=K(Nd)$ 에서, 치수들의 갭을 가로지르는데 필요한 브레이크다운 전압은 표 1에 개시된다.

[0036] 도 5는 스파크 갭 레귤레이터의 3차원 도면이고, 전기 리드(22, 23)는 하우징(25) 내측의 소정의 치수의 갭(24)에 의해 이격된다. 도 5에 도시된 바와 같이, 스파크 갭 레귤레이터는, 그의 각각의 단자 단부(22, 23)를 이격시키는 갭(24)이 있도록 놓여진 두 개의 와이어인 리드 와이어(20)와 수용 와이어(21)의 각각을 덮는 유리, 플렉시글라스(Plexiglas) 또는 투명 플라스틱과 같은 전기 불활성 재료로 구성된 하우징(25)을 포함하는 디바이스이다. 하우징은 필요하다면 갭(24)을 포함하는 진공 공간이도록 구성될 수 있다. 이러한 진공 양태는 대기 분자가 갭을 가로지르는 전하 전달의 저항에 영향을 주지 않고 갭을 가로지르는 와이어의 단자 단부(22, 23) 사이의 전기 에너지의 임의의 방전을 허용하도록 제공된다. 이러한 방식으로, 갭은 리드 와이어로부터 수용 와이어로의 전하의 스파크에 이용하는데 실용상 임의의 길이 치수를 갖도록 구성될 수 있어서, 특히 갭을 가로질러 방

전될 수 있는 에너지량을 제어한다. 통상적으로, 갭은 0.01 내지 4cm 사이의 치수를 가질 수 있다.

- [0037] 도 6a, 6b 및 6c는 다양한 에너지 공급원으로부터 정전 방전의 맥동 특성을 도시하는 그래프이다. 도 6a는 반 데 그라프 발전기로부터의 방전 그래프이고, 도 6b는 압전 결정으로부터의 방전 그래프이고, 도 6c는 스파크 코일로부터의 방전 그래프이다. 각각의 도면은 시간 대 전압으로 도시한다.
- [0038] 도 6a에 도시된 바와 같이, 반 데 그라프 발전기로부터의 맥동 방전은 사인 곡선 형식으로 약 40ns에 걸쳐 발생되며, 각각의 극성은 약 2 내지 5ns 사이의 맥동을 갖는다. 압전 결정의 방전은 도 6b에 도시된 바와 같이 유사한 사인 방전을 제공한다. 이러한 경우, 사인 방전의 2극성에서는 10ns에 걸쳐 거의 발생하지 않는다. 전기 맥동 공급원 방전의 다른 예에서, 스파크 코일(스텝 업 변환기)을 이용하는 공기 갭을 가로지르는 방전은 도 6c에 도시된다. 이러한 예에서, 방전은 10ns의 차수로 짧지만, 여기서는 방전은 단일의 넓은 사인 형상 스파이크에서 발생한다. 따라서, 스파크 코일로 생성된 방전은 고유의 긴 양극성의 단펄스를 갖는다. 조직에 손상과 보다 관련이 있는 긴 단일 펄스가 관찰된다. 일 실시예에서, 전위의 전체 에너지가 미리 정해질 수 있는 수준보다 높으면, 스파크 코일로부터의 방전은 조직에 영향과 관련된 전위를 갖지만, 반 데 그라프 또는 압전에 의해 발생한 전위와 방전은 조직 표면에 식별 가능한 영향을 야기하지 않는 매우 우수한 결과를 제공한다. 따라서, 발생한 스파크는 고의적으로 또는 우연히 각질층의 무결성에 손상을 야기하지 않고 발생되어 조직 표면 내로 방전될 수 있다.
- [0039] 도 7a 내지 7f는 대안적인 실시예의 전하 발생 요소의 일반적인 레이아웃의 다양한 전기 회로의 도면이다. 도 7a에는 반 데 그라프 발전기 시스템이 도시되며, 전하 축적은 비접촉식 단일 극성 전극과 접지 플레이트로 직접적으로 환자 조직으로 운반된다. 이러한 시스템은 또한 필요하다면 스파크 갭 레귤레이터를 포함할 수 있다. 도 7b에는, 배터리 전력 공급원이 전압을 스텝 업하여 환자 조직으로 스파크 갭 레귤레이터를 통해 전하를 보내도록 배열될 수 있다. 도 7c에서, 보다 단순한 회로가 개시되며, 발생한 전하는 스파크 갭 레귤레이터를 통해 환자 조직으로 보내어진다. 도 7d에서, 압전 결정을 이용하여 전하가 발생하는 회로가 개시된다. 여기서 전하는 비접촉식 전극으로 직접 보내어질 수 있거나 또는 환자 조직으로 보내어지기 전에 스파크 갭 레귤레이터를 통해 보내어질 수 있다. 도 7e에서, 고전압 FET(Field Effect Transistor) 스위칭 코일을 도시하는 회로가 개시된다. 도 7f에서, 수동 스위칭 코일을 도시한 회로가 개시된다.
- [0040] 반 데 그라프 발전기 회로는 비교적 단순할 수 있고, 기본 컴포넌트로서 비접촉식 전극에 부착된 반 데 그라프 발전기를 포함하는 회로를 이용하여, 발생한 전하 전위는 비접촉식 전극과 조직 표면 사이의 공간을 가로질러 갭에 의해 조직으로 운반 시에 규제된다. 대안적으로, 전하 전위는 스파크 갭 레귤레이터로, 그 다음에는 비접촉식 전극 또는 조직 접촉 단일 극성 어레이 전극을 통해 조직으로 보내어질 수 있다. 임의의 카운터 전극은 불필요하다. 보다 정확하게는, 시스템은 고유하게 신체 조직을 통해 환경 내로 방전될 수 있는 에너지의 운반을 제공한다. 카운터 전극을 사용하지 않는 것에 대한 대안은 신체를 통한 에너지의 완전한 방전을 조력하도록 접지 플레이트 또는 도전성 폼 패드의 사용일 수 있다. 또한 반 데 그라프 발생 맥동(도 6a에 도시된 바와 같이 정전 방전의 진동 특성과 관련됨)을 통해 조직에 부과되는 낮은 순 전체 전하가 존재하고, 부과된 전하를 소멸시키기 위한 카운터 전극의 필요성이 없다.
- [0041] 도 7b 및 7c는 스파크 갭 레귤레이터가 합체된 회로를 도시한다. 이들 회로는 비접촉식 전극 또는 단일 극성 조직 접촉 전극과 호환된다. 도 7b에서, 배터리 "Bat 1" 및 "Bat 2"는 스위치 SW1에 의해 1차 코일 "xfr 1" 및 "xfr 2"에 접속되고, xfr 1 및 xfr 2의 2차 권취부는 Bat 1 및 Bat 2의 전압에 비해 2차 권취부의 전압에 대해 동일한 비율로 그의 각각의 1차 권취부보다 크다. 이들 2차 권취부는 다이오드 D1에 의해 정류되고, 환경에 접지된 환자에게 스파크 전극에 의해 나타나는 최종 전압을 유도하는 1차 코일 "xfr 3"을 구동하는 "스파크 갭" 유닛에서 갭을 점프하기에 충분한 전압을 추가적으로 증가시키는 부가의 코일 L1, L2에 접속된다. 이러한 구성에서, 스파크 갭은 0.01cm만큼 작을 수 있다. 도 7c에서, 스위치 SW1은 배터리 전압을 xfr 1의 1차 코일과 1차 코일보다 큰 xfr 1의 2차 코일에 전달하고, 출력 변압기의 1차 코일 내에 매립된 스파크 갭 레귤레이터에 접속되어 환자에게 안내된다.
- [0042] 도 7d는 압전 결정을 채용한 회로를 도시한 도면이다. 반 데 그라프 발전기와 유사하게, 전하 맥동은 비접촉식 전극으로 직접 보내어질 수 있거나 또는 스파크 갭 레귤레이터를 통해 단일 극성 조직 접촉 전극으로 보내어질 수 있다. 또한, 반 데 그라프 발전기와 같이, 복귀 전극일 필요는 없지만, 예를 들어 필요하다면 처치 포유류가 서 있는 도전성 패드와 같은 접지 수단이 사용될 수 있다.
- [0043] 도 7e 및 7f는 코일 전압 전위 발전기 회로를 도시한다. 도 7e에서, 고전압 필드 효과 트랜지스터(FET) 스위칭 코일이 개시된다. 여기서, 스위치를 폐쇄한 것으로 도시된 바와 같이 FET 1의 베이스에 맥동이 인가되고, 코일

L1은 접지로 절환되고 전류는 배터리(Bat)로부터 L1을 통해 흐르기 시작한다. FET 1이 꺼지면, 전류는 L1의 유도 코일을 통해 연속되도록 시도하지만 불가능하고, L1에 비축된 에너지가 소멸될 때까지 환자를 통과하는 스파크를 트리거한다. 유사하게, 도 7f는 수동 절환된 코일을 도시하고, 코일이 전하가 축적된 후에 스위치가 개방될 때 동일한 메커니즘이 발생하는 것을 도시한다.

[0044] 도 8a 및 8b는 반 데 그라프 발전기를 사용하는 맥동 방전을 도시하는 그래프이다. 도 8a에서, 맥동이 도시되고, 그래프의 분할선 당 100ns이다. 분할선 당 약 1V에서 약 500ns의 감쇠 맥동이 있다. 이는 분할선 당 10A(Amps)로 해석되거나 또는 25A의 최대 전류로 해석된다. 이러한 예는 약 30ns 지속하는 초기 맥동 스파이크를 갖는다. 도 8b에서, 맥동의 동일한 섹션이 초기 맥동 스파이크의 약 30ns 특성을 도시하는 10ns 증분으로 도시된다.

[0045] 다른 관련 실시예에서, 도 8a 및 8b의 예에서 도시된 바와 같이, 반 데 그라프 발전기로부터의 방전은 실제로 진동 방전이고, 볼트로 측정된 에너지가 갭을 가로지르는 점핑을 허용하는 값 미만으로 떨어질 때까지 감쇠 스위치백에서 전하 유동의 역전으로 스파크 극성의 역전이 존재한다. 갭을 가로지르는 진동 전하 유동은 공기 갭을 가로지르는 전하 유동이 플라즈마가 되기 때문에, 초기 갭 컷오프값 보다 낮게 발생한다. 관찰된 방전은 40ns 미만으로 발생하는 초기 제1 펄스를 통해 약 1ms까지 진행되는 진동을 계속한다.

[0046] 또 다른 실시예에서, 전위의 방전은 비접촉식 전극, 즉 단일 극성 조직 접촉 전극에 대한 대체안을 이용하여 조직 내로 보내어질 수 있다. 이러한 대안적인 실시예에서, 조직 표면으로의 직접적인 스파크가 아니고, 에너지는 상류 스파크 갭 레귤레이터를 가로질러 통과한 후에 니들형 돌기를 갖는 단일 극성 어레이로 지시된다. 일 실시예에서, 니들형 돌기는 비침습적 형식이거나 또는 대안적으로 최소 침습적 형식이다. 또한, 단극성 전극은 도전성 재료의 단순한 단일 블록으로부터 이루어진다. 관련된 실시예에서, "핀" 또는 니들형 돌기의 어레이는, 예를 들어 4×4 어레이 또는 대안적으로 10×10 어레이의 그리드로 배열된, 또는 정방형 그리드 또는 원형 그리드와 같은 임의의 다른 구성 또는 형상으로 배열된 1 내지 100 핀과 같은 다양한 치수의 어레이를 포함할 수 있다.

[0047] 전극의 다른 대안적인 실시예, 즉 당업자들이 알 수 있는 바와 같이 단극성 비접촉식 스파크 전극 또는 조직 접촉 단극성 어레이에서, 조직을 통해 방전하기 위한 전압 전위가 필요하고 표면적으로 0의 전위로 이르게 되었다. 이는 기본적으로 대향 극성 전극인 방전 플레이트를 차지되는 포유류와 접촉시켜 위치시키거나 또는 바람직하게는 차지되는 동물 자신의 조직에 접지하도록 하여 부과된 전하를 제공함으로써 달성될 수 있다. 조직으로 진입하는 지점으로부터의 완전 방전을 위한 전압 전위의 물리적인 필요와 대조적이지 않게, 전극으로부터 운반되는 단극성 방전의 운반 지점 부근에 대향 전위의 전극을 위치시킬 필요가 없다. 차지되는 포유류는 접지 전위에 도달하도록 포유류에게 부과되는 정적 전하를 허용하는데 충분하도록 접지되어야 한다. 이는, 포유류의 신체 조직을 통해 소멸되는 부과된 전위에 의해 달성되거나, 또는 대안적으로 원격 도전성 재료가 도전성 풋 패달과 같이 포유류의 신체와 접촉하여 위치될 수 있다.

[0048] 표 1의 값을 계산하기 위해, 반 데 그라프 발전기, 압전 결정 또는 테슬라 코일을 사용하는 방전의 대부분은 (도 8a 및 8b에 도시된 바와 같이) 맥동의 전 단부에서 발생한다. 따라서, 맥동 스파이크의 전단부로부터 얻어진 값, 암페어, 쿨롱 및 전체 에너지를 취하여 다양한 개시 전압 전위로부터 발생한 조직 내로 부과되는 값을 결정할 수 있다. 예를 들어, 20Amp의 피크 전류를 갖고 대략 40ns동안 지속되는 양전하(Amp × 맥동 길이 = 쿨롱)는 대략 10mm 갭에서 $8.0 \times 10E^{-7}$ 쿨롱과 동일하다. 표 1의 각각의 값은 당업자들이 이해할 수 있는 것과 유사하게 계산된다.

[0049] [표 1]

갭(mm)	브리치 갭에 대한 최소 kV(브레이크 다운)	맥동 폭(ns)	갭을 가로지르는 대표 전류(Amps)	전극으로부터의 전체 전하(쿨롱)	조직으로의 에너지(주울)	순
0.1	0.9	7	4	2.8×10^{-8}	0.000025	
1	4.3	10	11	1.1×10^{-7}	0.00047	
2	7.6	12	15	1.8×10^{-7}	0.0014	
5	16.4	29	16	4.6×10^{-7}	0.0076	
10(1cm)	30.3	40	20	8.0×10^{-7}	0.024	
15	43.8	40	22	8.8×10^{-7}	0.039	
20(2cm)	57.0	40	29	1.2×10^{-6}	0.066	
25	70.2	40	35	1.4×10^{-6}	0.098	
30(3cm)	83.2	45	38	1.7×10^{-6}	0.14	
35	96.1	40	60	2.4×10^{-6}	0.23	
40(4cm)	109.0	35	70	2.5×10^{-6}	0.27	

[0050]

[0051]

파셴의 법칙, 가스의 타운샌드 브레이크다운 메커니즘에 기초하여 20°C 1Atm(760torr)에 기초한 값, $V=K(Nd)$, N =공기 밀도, d =갭; 0.1V/Amp로 캘리브레이션된 Pearson Model 411 Current Meter로 전류 측정함. 스파크는 반 데 그라프 발전기를 통해 발생됨. 식 $Q(\text{쿨롱}) = \text{amps} \times t(\text{초})$; $E(\text{주울}) = Q \times V$.

[0052]

특히, 반 데 그라프 발전기를 이용하여 주어진 거리의 갭을 가로지르는데 필요한 최소 전류 에너지는 표 1에 개시된다. 최소 전압 전위에 대해, 최소 맥동 길이와 최소 전류가 개시된 바와 같이 계산될 수 있다. 또한 갭을 가로질러 방전되는 전체 전하(쿨롱)가 계산될 수 있다. 따라서, 이는 실제 방전을 그려내고, 조직 내로 부과되는 순 에너지(주울)를 계산할 수 있는 능력을 갖는다. 이러한 표 1로부터, 조직 표면 갭에 대한 전극 및/또는 상류 스파크 갭 레귤레이터가 사용되어, 디바이스에 채용된 임의의 주어진 갭용으로 조직 표면으로 운반될 수 있는 최소 에너지가 결정될 수 있다. 이러한 스파크 갭 레귤레이션은, 예를 들어 비접촉식 전극과 조직 접촉 전극 어레이인 대체 실시예에서 유용하다. 두 예에서, 단극성 전압 전위 방전은 요구시에 공지된 전체 에너지 운반으로 관리될 수 있다. 방전이 약 5ns 내지 5μs 사이의 맥동 기간에 걸쳐 발생되기 때문에, 처치 포유류에 대한 잠재적인 손상이 없다. 이러한 짧은 맥동 기간은 갭을 가로지르는 방전과 관련한 고전압 수준에도 불구하고 처치되는 포유류에 임의의 심각한 위험 없이 약 0.00001 내지 0.5J 사이의 매우 낮은 전체 에너지에서 4 내지 70Amps의 전류가 허용된다.

[0053]

예를 들어 75kV 내지 100kV 사이에서 충전 가능한 반 데 그라프 발전기가 100kV로 충전되고, 스파크 갭을 통해 방전되는 전하는 약 10^{-5} 쿨롱인 것으로 계산된다. 특히, 대략 4cm의 스파크 갭 상의 공기의 유전체에 걸쳐 캐패시터로서 작용하는 반 데 그라프 발전기의 큰 금속 헤드에 전하가 축적되면, 전압이 약 100kV를 초과하게 되면 이러한 갭 상에서 브레이크다운이 발생할 수 있다. 브레이크다운 시에 전하가 갭을 가로질러 운반되면, 공기는 전극 헤드와 포유류 대상의 피부/조직 사이에서 이온화되고, 조직의 정전 전위와 반 데 그라프로부터의 전하가 동등하게 될 때까지 전류가 유동하기 시작한다. 그러나, 유동 전류는 관성을 갖기 때문에, 반 데 그라프 헤드와 조직 사이의 동일 전위 지점은 역전될 수 있고, 브레이크 다운이 개시될 때의 시간에 비교하여 반대의 상대 전하가 축적된다. 스파크 이벤트가 종료하는 시간에서 전위차가 스파크 갭 공기 이온화를 유지하는 최소값 미만으

로 강하할 때까지 전류가 전후방으로 유동함에 따라 전위 역전의 소정의 진동이 있을 것이다.

[0054] 유사한 방식으로, 조직에 부과되는 에너지의 계산은 각각 이하에서 표 2와 표 3에 도시된 바와 같이 압전 결정과 테슬라 코일 모두로부터 발생된 전압 전위용으로 이루어질 수 있다. 이들을 표로 나타낸 계산 조건은, 파센의 법칙과 가스의 타운센드 브레이크다운 메커니즘에 기초하여 1기압(760torr), 20℃이고; $V=K(Nd)$ 이고, N=공기 밀도, d=갭; 0.1V/Amp로 캘리브레이션된 Pearson Model 411 Current Meter로 전류 측정함. 식 $Q(\text{쿨롱})=I(\text{amp s})\times t(\text{초})$, $E(\text{주울})=Q\times V$.

[0055] [표 2]*

갭(mm)	kV(브레이크다운)	초기 맥동 폭(ns)	전류(A)	전하(쿨롱)	에너지(J)
1	4.3	10	6	$6.0\times 10E-8$	0.00026
2	7.6	14	10	$1.4\times 10E-7$	0.0011
5	16.4	17	15	$2.5\times 10E-7$	0.0041
10(1cm)	30.3	30	18	$5.4\times 10E-7$	0.016

*압전 결정 발전기

[0056]

[0057] [표 3]**

갭(mm)	kV(브레이크다운)	초기 맥동 폭(ns)	전류(A)	전하(쿨롱)	에너지(J)
1	4.3	13	2	$2.8\times 10E-8$	0.00012
2	7.6	14	2.5	$3.5\times 10E-8$	0.0026
5	16.4	15	6	$9.0\times 10E-8$	0.0015
10(1cm)	30.3	20	14	$2.8\times 10E-7$	0.0085

**테슬라 코일 발전기

[0058]

[0059] 예를 들어, 부과되는 전체 에너지의 계산은 약 10^{-6} 쿨롱의 전하를 운반하기 위해 20ns 맥동에서 25Amp의 발전으로 얻어진 1cm 스파크 길이를 생성할 수 있는 압전 결정을 갖는 Tektronix TDS210 오실로스코프(Tektronix, Inc., Beaverton, OR, USA)와 0.1V/Amp 전압 전류 비를 처리하는 피어슨 유도 전류 모니터(Model 411, Pearson Electronics, Inc., Palo Alto, CA USA)를 이용하여 수행된다. 특히, $I=dQ/dt$ 이고 1쿨롱=1Amp×1초는 $25\text{Amp}\times 20\times 10^{-9}\text{초}=0.5\times 10^{-6}\text{C}$ (쿨롱)가 얻어진다.

[0060] 또 다른 예에서, 식 $I=\Delta Q/\Delta t$ 를 이용하며, 이는 또한 $dQ=I\times dt=V/R\times dt$ 로서 쓰여질 수 있고, 여기서 I=전류이고, Q=쿨롱 단위의 에너지이고, V=볼트, R=오옴 단위의 저항이고 t=시간이며, 압전 결정을 이용하여 10Amps의 전류가 100ns 초과의 맥동과 10^{-6} 쿨롱의 전체 대전 에너지를 발생시킨다. 특히, 금속 도전성 금속과 같은 도전성이고 압전 결정의 일측과 접촉하는 압전 발전기의 팁은 대상 포유류의 피부/조직에서 약 1cm 내로 접근한다. 압전 결정의 다른측은, 대상 포유류의 환경에 실질적으로 접지된 다른 전기 도관에 접촉되고, 접지된 대상은 결정 회로의 이러한 제2측과 전기 연통한다. 기계적인 충격(impulse)이 결정에 인가되면, 15 내지 35kV의 고전압 맥동이 생성된다. 전극 헤드로 지시되고 조직으로부터 약 1cm로 위치된 이러한 맥동은 테스트 대상 조직 표면의 가장 가까운 지점으로부터 전극 사이의 공기 갭의 이온화가 충분히 높은 접지 대상에 대해 전위를 가질 수 있다. 또한, 기계적인 충격량에 의해 결정에 축적된 전류가 소멸될 때까지 공기는 계속 유동할 것이다.

[0061] 전술한 바와 같이, 도 6a, 6b 및 6c는 3개의 상이한 전력 발전 공급원으로부터의 전압의 방전을 도시한다. 도 6a에서, 반 데 그래프로부터의 방전이 도시되며, 방전은 실제로 진동 파형을 포함한다. 따라서, 조직에 부과되

는 전체 에너지는, 약 40ns 미만에서 발생할 뿐만 아니라, 실제로 조직 내로 진동하는 대향 극성의 이점이 있다. 또한, 각각의 맥동 극성용의 펄스 기간은 매우 짧고, 즉 약 2 내지 5ns이다. 유사하게, 도 6b에 도시된 바와 같이, 압전 결정의 방전은 일반적으로 약간 진동하는 방식으로 발생할 수 있고, 다시 맥동의 각각의 극성은 약 2 내지 5ns로 매우 짧다. 또한, 도 6c에 도시된 바와 같이, 스파크 코일로부터의 방전은 실제 방전에서의 진동을 나타내지만, 이러한 예에서는 파형은 진동의 극의 하나의 긴 펄스 기간을 포함하고, 반 데 그라프 또는 압전 결정 발전기로부터 일어나는 방전과는 상이한 현상이다. 만일 전압 전위가 너무 높은 경우, 스파크 코일 발전기로부터의 방전은 조직 손상을 초래할 수 있다. 따라서 스파크 코일을 발전 공급원으로서 이용할 때, 시스템은 전기천공을 위한 충분한 에너지뿐만 아니라 조직에 손상을 주지 않는 방전으로 맞춰진다.

[0062] 예

[0063] A. 비접촉식 전극 실험

[0064] 전력 공급원으로서의 반 데 그라프 발전기와 비접촉식 전극을 포함하는 디바이스가 포유류 조직 표면(기니아 피그)의 1cm 위에 위치되고 플라스미드(plasmid pgw12-GFP from Aldevron, N. Dakota)를 나타내는 녹색 형광 단백질(2mg/ml dna plasmid in PBS)의 미리 운반된 피내 주입의 50 μ l(마이크로리터) 분량 위에 1cm의 갭을 가로질러 4 또는 8회의 스파크 방전으로 맥동한다. 반 데 그라프 발전기에 사용되는 스파크 갭은 대략 1cm이고, 대략 30kV의 4 또는 8회의 스파크의 반복된 시퀀스를 야기하고, 각각의 스파크 이벤트 동안 대략 25mJ의 에너지의 운반을 야기한다. 전기천공이 발생되고 플라스미드가 상피 조직의 세포 내로 진입하면, 플라스미드로 부호화된 단백질이 나타날 것이고, 녹색 형광 단백질은 UV광 하에서 형광할 것이다.

[0065] 이러한 실험에서, 비접촉식 전극은 50 μ l 분량의 GFP(2mg/ml dna plasmid in PBS)가 피내로 주입되는 지점 바로 위에 위치된다. GFP의 표현 강도는 4개의 스파크 방전만이 투약되는 것에서 상당히 크다. 유사한 결과가 8개의 스파크 방전이 투약되는 것에도 얻어진다.

[0066] B. 단일 극성 비침습적 조직 접촉 어레이

[0067] 반 데 그라프 발전기와, 조직으로 4 또는 8개의 맥동을 운반하기 위한 비침습적 단일 극성 조직 접촉 4 \times 4 어레이를 포함하는 디바이스가 얻어진다. 기니아 피그가 준비되고 GFP(2mg/ml dna plasmid in PBS)의 50 μ l 분량의 피내 주입과 그 이후의 단일 극성 접촉 전극(30 kV, 1 cm의 갭, 약 25 mJ의 에너지의 4회 또는 8회의 펄스)을 이용한 조직 표면의 맥동에 의해 4회의 반복 실험이 처치된다. 맥동은 어레이에 대해 효과적으로 맥동하고, 각각의 니들 또는 핀은 조직 내로 소멸되는 등가의 전하를 수용한다. GFP는 4회 맥동 또는 8회 맥동이 투약되어 상피 조직 내로 성공적으로 전기천공된다.

[0068] C. 단일 극성 비침습적 조직 접촉 전극

[0069] 반 데 그라프 발전기와 조직 관통 전극을 포함하는 디바이스가 조직 관통 전극 자체로부터 조직 내로의 운반을 통해 단일의 분량이 0.1mg/ml GFP인 280 μ l를 이용하여 기니아 피그에 테스트된다. 비침습적 전극 상에 하나의 스파크가 조직 세포에 대해 전기천공 지점을 제공한다.

[0070] D. 압전 결정을 이용하는 전기천공 시스템

[0071] 전력 공급원으로서 압전 결정과 접촉 전극 어레이를 포함하는 디바이스가 포유류의 조직 표면에서 1cm 위에 위치되고, 플라스미드(plasmid pgw12-GFP from Aldevron, N. Dakota)로 나타내어지는 녹색 형광 단백질(2mg/ml dna plasmid in PBS)의 피내 주입에 의해 미리 운반된 50 μ l(마이크로리터) 분량 위에 1cm 갭을 가로질러 4회 또는 8회의 스파크 방전으로 맥동한다. 이러한 갭은 4회 또는 8회의 스파크의 반복된 시퀀스를 야기하고, 각각의 스파크 이벤트 동안 대략 25mJ의 에너지의 운반을 야기한다. 전기천공이 발생하고 플라스미드가 상기 조직의 세포 내로 진입하면, 플라스미드로 부호화된 단백질이 나타날 것이고, 녹색 형광 단백질은 UV광 하에서 형광할 것이다.

[0072] 본원에 개시된 방법 및 디바이스의 응용은 면역 반응을 끌어내기 위해 또는 다른 처치를 위해 세포로의 치료 분자의 세포 운반용으로 매우 적합하다. 이러한 기술은 DNA 기반 백신 운반 및 염색체 기반 치료에 매우 적합하다. 예를 들어 항원 폴리펩티드로 부호화된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 포물레이션을 포함하는 기재와 의약 분야의 당업자에게 숙달된 생물학적 염의 치료량은 상피, 경피 또는 피하 조직 내로 주입될 수 있고, 이어서 비접촉식 전극 또는 대안적으로 단일 극성 조직 접촉 어레이를 통해 디바이스로부터 전기 에너지가 방전되는 조직으로 운반되고, 주입된 폴리뉴클레오티드는 조직의 세포 내로 전기천공될 수 있다. 또한, 스파크 갭 방법의 사용은 목표 조직, 특히 피부 조직의 최상층의 전기천공을 허용한다. GFP 표현은 피부의 최상

층에서만 발생한다.

[0073] 면역 실험

[0074] 추가의 실험에서, 인플루엔자 항체(NP)를 주입하고 장치를 이용하여 맥동된 동물이 항원에 대한 항체의 표현을 연구한다. 특히, 테스트 동물(기니아 피그)은 스파크 갭 장치를 이용하는 전기천공에 의한 항체(1mg/ml NP 플라즈마를 포함하는 50 μ l의 분량)의 피내 주입으로 주어진다(각각의 동물은 주입 지점 당 10회의 스파크를 수용한다). 피부 주입 및 스파크 갭 방법을 이용한 맥동 후에 인플루엔자 단백질(NP)에 대한 항체의 역가를 도시하는 그래프인 도 9에 도시된 바와 같이 10주 후에 역가가 취해진다. 스파크 갭 맥동 동물의 데이터는 비스파크 갭 시스템을 이용하여 맥동한 근육으로의 항원의 운반으로부터 나타나는 면역 반응과, 그리고 제어 하에서 맥동하지 않은 항원의 피부 주입과 비교한다. 동물은 4주에서 항원의 주입으로 촉진된다. 5주에서 이들의 역가는 상당한 수준에 도달한다. 이들 역가는 근육 운반 및 전기천공 항원용으로 기록된 것보다 우수하다.

[0075] 실시예들은 다수의 상이한 형상을 가질 수 있지만, 이들은 도면에 도시되고 다양한 실시를 상세히 설명된 바와 같이 본 명세서는 예시로서 고려되고 도시된 실시예에 본 발명이 제한되도록 의도되지 않는 것으로 이해된다. 본 발명의 범주는 첨부된 청구범위와 그의 등가물에 의해 결정될 것이다.

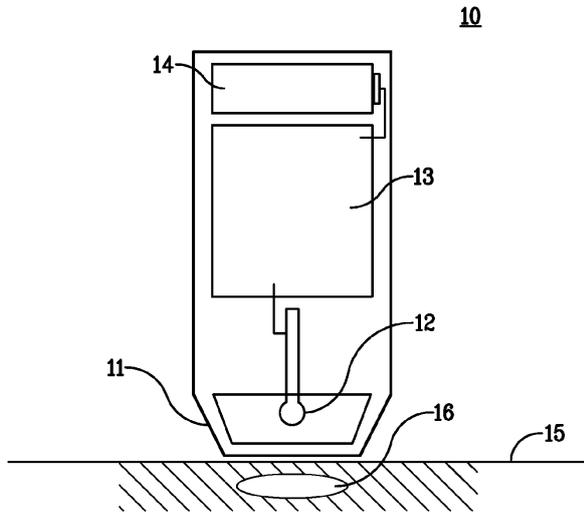
[0076] 개시되고 본원에서 청구되는 모든 구성 및 방법은 본 명세서의 견지에서 부정하게 실험하지 않고 이루어지고 실행될 수 있다. 구성 및 방법은 다양한 실시와 관련하여 설명되었지만, 본 발명의 사상과 범주로부터 벗어남 없이 구성 및 방법 또는 본원에 개시된 방법의 단계들의 시퀀스에 다양한 변경이 적용될 수 있다는 것은 당업자에게는 명백할 것이다. 보다 구체적으로, 개시된 실시예들은 모든 점에 있어서 도시용으로서만 고려되어야 하고 제한적이지 않다. 당업자에게 명백한 모든 유사한 대체물 및 변경은 첨부된 청구범위에 의해 한정된 본 발명의 사상과 범주 내에 있는 것으로 간주된다.

[0077] 본 명세서에서 언급된 모든 특허, 특허 출원 및 공보는 본 발명이 존재하는 분야에서 당업자의 수준을 나타낸다. 우선권 주장하거나 다른 이익을 청구하는 것을 포함하는 모든 특허, 특허 출원 및 공보는 각 개별 공보가 특정하게 그리고 개별적으로 참조로서 합체된다고 지시되면 그와 같은 정도로 참조로서 본원에서 합체된다.

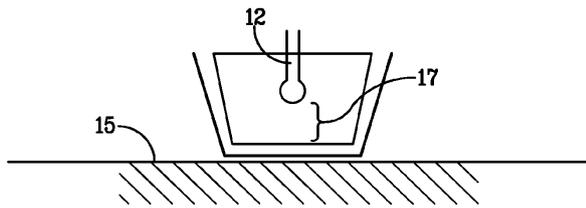
[0078] 본원에서 개시된 도시적인 실행은 적절하게는 본원에 특정하여 개시되지 않은 임의의 요소(들)없이 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어 각각의 경우에 본원에서 임의의 용어 "포함된다", "기본적으로 이루어진다" 및 "이루어진다"는 다른 두 개의 용어를 대체할 수 있다. 채용된 용어 및 표현은 설명의 용어로서 사용되고 제한되지 않으며, 이러한 용어의 사용과 표현은 그 전체 또는 일부에서 설명되고 도시된 특징부의 임의의 등가물을 배제하는 것을 시사하도록 의도되지 않지만, 청구된 본 발명의 범주 내에서 다양한 변경이 가능하다는 것이 이해된다. 따라서, 본 발명은 다양한 실시 및 선택적인 특성으로 특정하여 개시되었지만, 개시된 본원의 개념의 변경 및 변형은 당업자에게 의존하고, 이러한 변경 및 변형은 첨부된 청구범위에 의해 한정된 바와 같이 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려될 것이라는 점이 이해된다.

도면

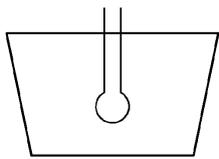
도면1



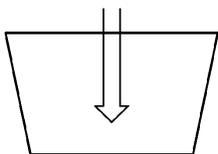
도면2



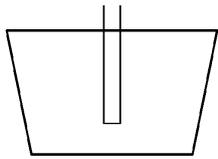
도면3a



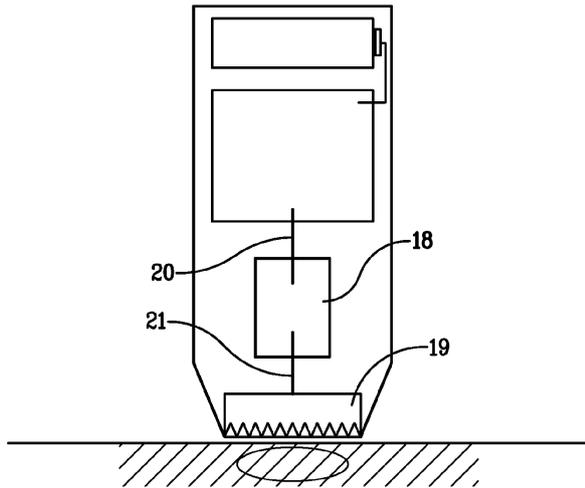
도면3b



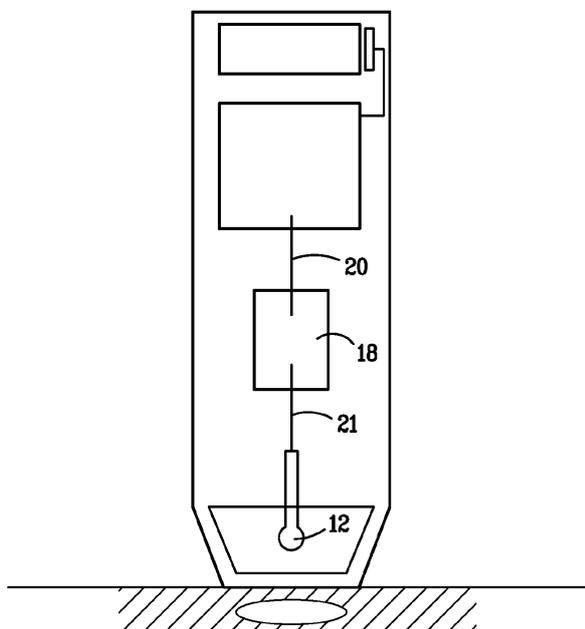
도면3c



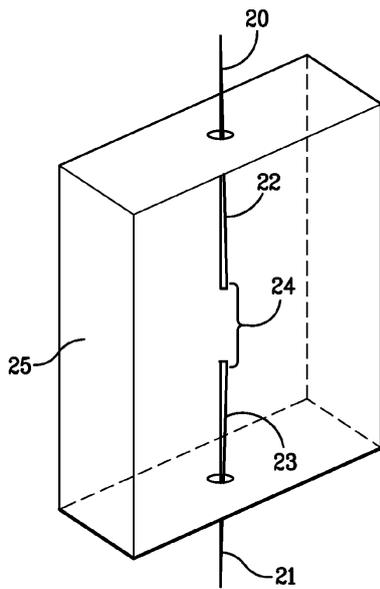
도면4a



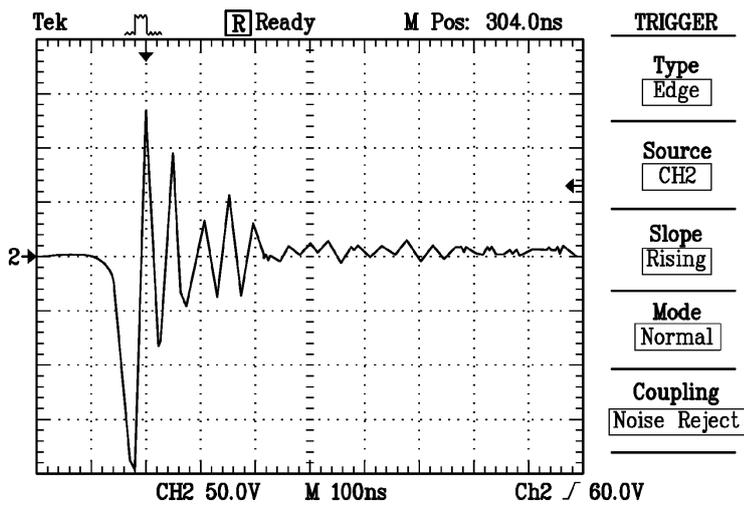
도면4b



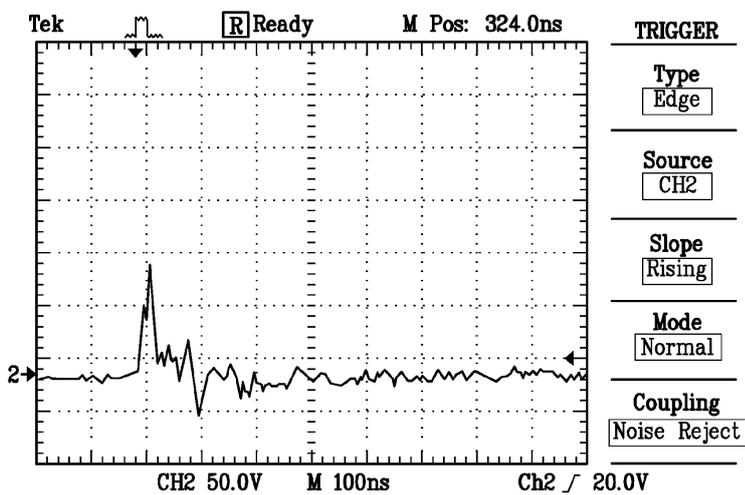
도면5



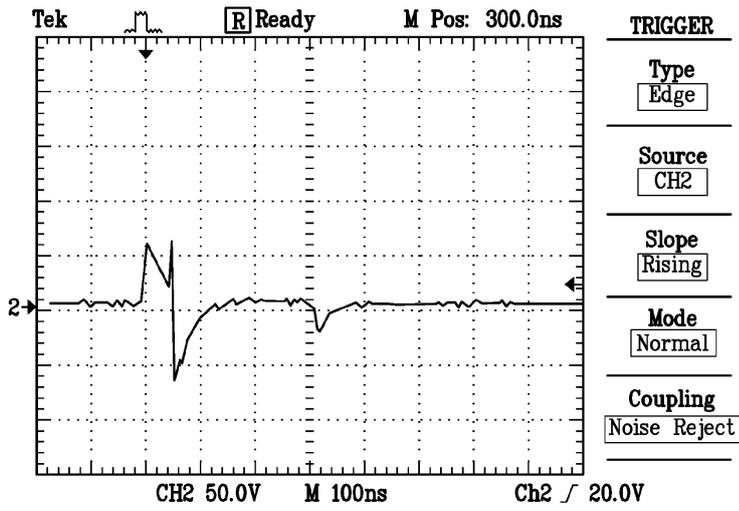
도면6a



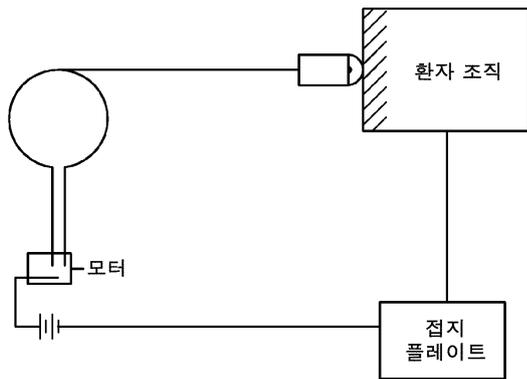
도면6b



도면6c

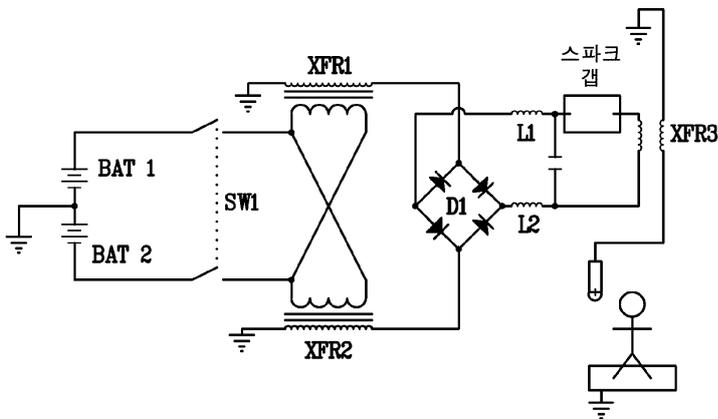


도면7a

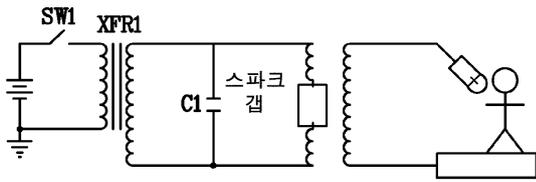


반 데 그래프

도면7b



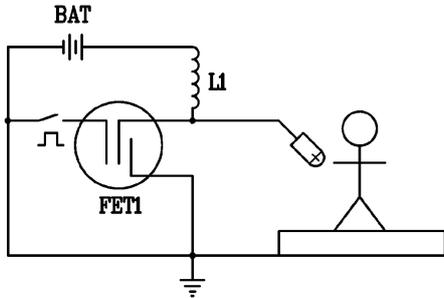
도면7c



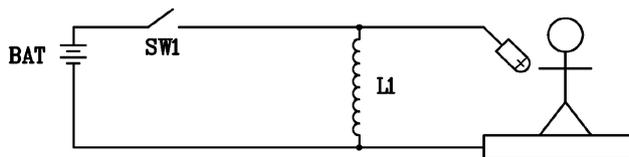
도면7d



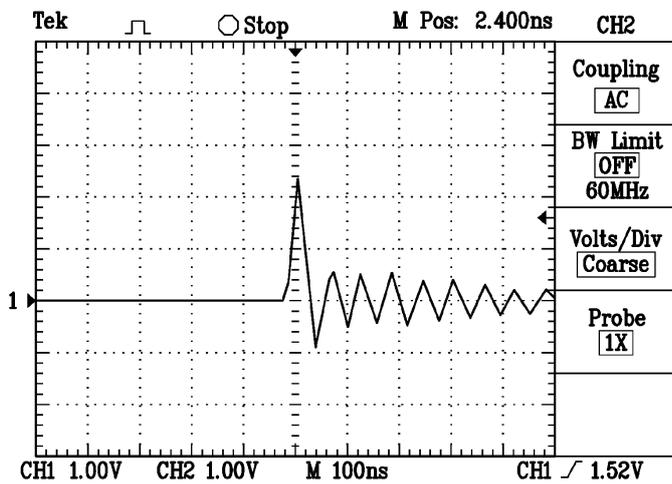
도면7e



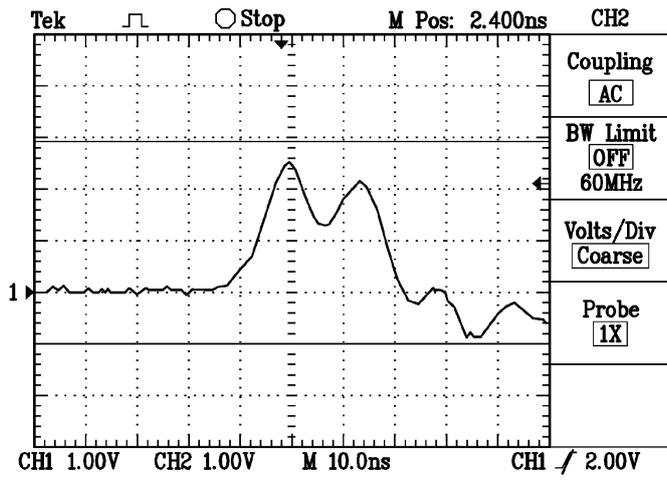
도면7f



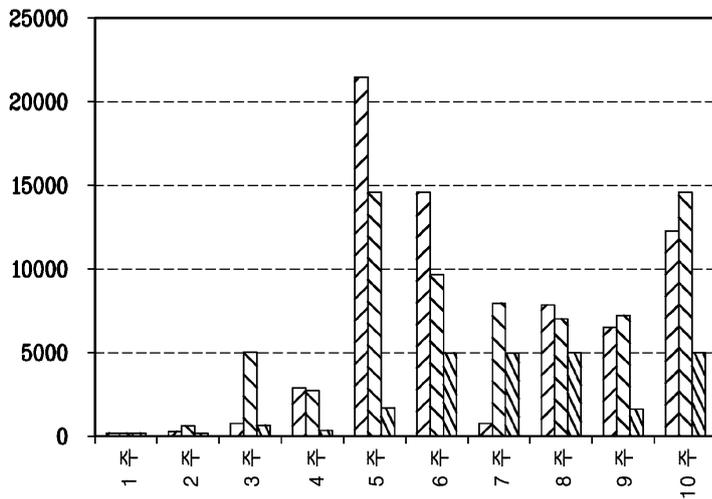
도면8a



도면8b



도면9



- 피에조 스파크 발전기 - 10회 스파크
- 근육 전기천공
- ID 주입 - 전기천공 없음