

- (11) Patent numeris: **6565** (51) Int. Cl. (2018.01): **A61N 2/00**
- (21) Paraiškos numeris: **2017 011**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2017-03-23**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2018-09-25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2018-11-12**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: —
- (72) Išradėjas:
Audrius GRAINYS, LT
Vitalij NOVICKIJ, LT
Jurij NOVICKIJ, LT
- (73) Patent savininkas:
Vilniaus Gedimino technikos universitetas, Saulėtekio alėja 11, LT-10223
Vilnius, LT
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
—

- (54) Pavadinimas:
Didelės galios hibridinė elektro-magnetoporacijos sistema
- (57) Referatas:

Išradimas priklauso biologinių ląstelių bei audinių membranų permeabilizacijai įvairiems cheminiams junginiams, naudojant kintamus elektrinius ir magnetinius laukus įrenginių srityje ir gali būti naudojamas *in vitro* biologinių ląstelių elektroporacijos eksperimentuose. Įrenginys taip pat gali būti naudojamas biologijoje, ląstelės biologijoje medicinoje ar po tam tikrų įrenginio mastelio patobulinimų maisto pramonėje ir gali atlikti cheminių ir biologinių junginių įvedimo, sterilizacijos žemose temperatūrose ar biologinių ląstelių suliejimo funkcijas. Taikant didelės galios hibridinę elektro-magnetoporacijos sistemą biologinės ląstelės ar audiniai, yra paveikiami sinchronizuotais - homogenišku iki 15 T kintamu magnetinių laukų ir iki 30 kV/cm elektriniu lauku, kurių amplitudės, impulsų kiekiai ir pasikartojimo dažnis gali būti laisvai pasirenkamas, kas leidžia užtikrinti platų biologinių ląstelių ar audinių membranų permeabilizacijos poveikio intensyvumą. Taikant sinchronizuotus kintamus elektrinius ir magnetinius laukus elektrinis laukas, taikomas standartinėje elektroporacijoje gali būti sumažinamas iki 40 %, dėl ko sumažėja šiluminių procesų bei galimo elektrinio pramušimo įtaka elektroporacijos procesui.

Išradimo aprašymas

Išradimas priklauso biologinių ląstelių bei audinių membranų permeabilizacijai įvairiems cheminiams junginiams, naudojant kintamus elektrinius ir magnetinius laukus įrenginių sričiai ir gali būti naudojamas *in vitro* biologinių ląstelių elektroporacijos eksperimentuose. Įrenginys taip pat gali būti naudojamas biologijoje, ląstelės biologijoje medicinoje ar po tam tikrų įrenginio mastelio patobulinimų maisto pramonėje ir gali atlikti cheminių ir biologinių junginių įvedimo, sterilizacijos žemose temperatūrose ar biologinių ląstelių suliejimo funkcijas.

Žinomas analogas yra įrenginys skirtas biologinių ląstelių membranų permeabilizacijai naudojant magnetinius laukus (US 8673623 B2; WO 2009029613 A1), kuris sudarytas iš toroidinės ritės, kuria teka elektros srovė, padengtos izoliuojančia medžiaga. Toroidinė ritė patalpinama į skystą ląstelių suspensiją. Biologinių ląstelių suspensija teka pro toroido vidurį kuriame kuriamas kintamas magnetinis laukas indukuoja kintamą elektrinį lauką. Tokios konstrukcijos įrenginio trūkumas yra tai, jog įrenginys naudoja pratekančią sistemą, kuri reikalauja didelio kiekio tiriamosios medžiagos, taip pat toroido kuriamo elektrinio lauko intensyvumas yra nehomogeniškas visame vidiniame toroido diametre. Tokiu būdu neįmanoma nustatyti tikslaus reikiamo elektroporacijos intensyvumo. Taip pat šis įrenginys generuoja aukšto dažnio nuo 4,5 MHz iki 10 MHz elektrinio lauko impulsus, kas sumažina įrenginio lankstumą, kuomet reikalingi pavieniai elektrinio lauko impulsai.

Kitas žinomas analogas skirtas *in vivo* biologinių audinių permeabilizacijai atlikti naudojant kintamus magnetinius laukus (US 20100249488 A1), kuris sudarytas iš planarios ritės, padengtos izoliuojančia medžiaga, kurios viduryje kuriamas kintamas magnetinis laukas. Ritės viduryje palikta kiaurymė, skirta vaistams įnešti į audinį. Tokios konstrukcijos įrenginio trūkumas yra tai, jog įrenginys skirtas tik *in vivo* biologinių audinių permeabilizacijai. Taip pat kuriamas įrenginio kuriamas kintamas magnetinis laukas yra nehomogeniškas ir sparčiai silpsta tolstant nuo planaraus induktoriaus centro ir padidina poveikio netolygumo riziką.

Išradimo tikslas – padidinti klasikinės elektroporacijos efektyvumą ir sumažinti neigiamus klasikinės elektroporacijos efektus, tokius kaip šilumos įtaka biologiniams objektams ar elektrinio pramušimo rizika.

Išradimo tikslas pasiekiamas sinchronizuotai taikant dvi elektroporacijos

metodikas – klasikinę elektroporaciją, kuomet biologinės ląstelės ar biologiniai audiniai yra paveikiami trumpalaikiu ns – ms elektriniu lauku, kuriuo metu ląstelės membranos pralaidumas įvairioms cheminėms medžiagoms stipriai padidėja, susidaro poros pro kurias į ląstelės vidų ar išorę gali patekti ne tik mažos, bet ir didelės molekulės, ir biologinių ląstelių membranų permeabilizaciją naudojant stiprius kintamus magnetinius laukus, kuomet biologinės ląstelės ar biologiniai audiniai paveikiami stipriais iki 15 T siekiančiais bei greitą užaugimo frontą (dB/dt) turinčiais impulsiniais elektromagnetiniais laukais.

Kintantis magnetinis laukas darbinėje medžiagoje sukuria kintamą elektrinį lauką, šio lauko poveikis darbinei medžiagai yra panašus į klasikinės elektroporacijos poveikį. Kintamo magnetinio lauko dedamoji užtikrina bekontaktį ir nuo medžiagos elektrinių savybių nepriklausantį poveikį. Taikant siūlomą hibridinę elektromagnetoporacijos sistemą, elektrinis laukas, taikomas standartinėje elektroporacijoje gali būti sumažinamas iki 40 %, ko pasėkoje sumažėja šiluminių procesų bei galimo elektrinio pramušimo įtaka elektroporacijos procesui.

Išradimas iliustruojamas brėžiniais, parodytais Fig. 1-3.

Fig. 1 – bendra visos hibridinės elektro-magnetoporacijos sistemos blokinė diagrama. Šiame paveiksle pavaizduotas ryšys tarp atskirų sistemos elementų.

Fig. 2 – bendras didelės galios induktoriaus su integruotais elektrodais vaizdas pjūvyje. Šiame brėžinyje pavaizduotos didelės galios induktoriaus apvijos, elektrodai, šarvas ir induktoriaus pagrindas.

Fig. 3 – sistemos generuojamų magnetinio ir elektrinio lauko kreivės. Šiame paveiksle pateikiama impulsinio magnetinio ir elektrinio lauko forma, impulsų parametrai.

Hibridinę elektro-magnetoporacijos sistemą, kaip pavaizduota Fig. 1, sudaro hibridinis elektrinio ir magnetinio lauko generatorius 101 ir didelės galios induktorius 102. Elektrinio ir magnetinio lauko generatorių sudaro vartotojo sąsaja 103, pagrindinis valdymo blokas 104, sinchronizavimo blokas 105, du galvaniškai atskirti didelės galios nuolatinės srovės maitinimo šaltiniai 106 ir 107, didelės galios magnetinio lauko generatorius 108 ir didelės galios elektrinio lauko generatorius 109. Didelės galios induktorių 110, kaip pavaizduota Fig. 2, sudaro induktoriaus apvijos 201, elektrodai 202, tekstolitinis induktoriaus korpusas 203, vertikalia ašimi

nukreiptos jėgos kompensavimo šarvas 204, horizontalia ašimi nukreiptos jėgos kompensavimo šarvas 205 ir darbinė ertmė 206.

Didelės galios hibridinės elektro-magnetoporacijos sistemos veikimas

Vartotojas, naudodamasis vartotojo sąsaja 103, nustato magnetinio lauko impulsų 301 kiekį n_m , generuojamo magnetinio lauko 301 amplitudę B 302. Magnetinio lauko amplitudę B 302 gali būti nustatyta nuo 0 iki 15 T. Taip pat nustato magnetinio lauko impulsų pasikartojimo dažnį f_m , maksimalus pasikartojimo dažnis f_m , priklausomai nuo generuojamo impulso 301 amplitudės 302, yra 0,1 Hz. Vartotojas nustato elektrinio lauko 303 amplitudę 304 nuo 0 iki 30 kV/cm, impulso ilgį 306 nuo 50 ns iki 1ms, impulsų sinchronizavimo laiką 307, impulsų skaičių n_e ir elektrinio lauko impulsų 303 pasikartojimo dažnį f_e . Maksimalus elektrinio lauko 301 impulsų pasikartojimo dažnis f_e 1 MHz. Atsižvelgiant į vartotojo nustatymus, pagrindinis valdymo blokas 104, automatiškai nustato vienas nuo kito galvaniškai atrištus didelės galios maitinimo šaltinius 106 ir 107 galinčius generuoti iki 3 kV nuolatinę įtampą. Atsižvelgiant į pagrindinio bloko siunčiamą signalą nuolatinės srovės šaltiniai 106 ir 107 atitinkamai pakrauna didelės galios magnetinio lauko generatoriaus 108 ir didelės galios elektrinio lauko generatoriaus 109 kondensatorių baterijas. Nustačius pakrovimo įtampas, pagrindinis valdymo blokas 104 nustato galvaniškai atrištą sinchronizavimo bloką 105 kuris suformuoja magnetinio lauko 108 ir elektrinio lauko 109 generatorių valdymo signalus. Magnetinio lauko generatorius 108, prijungtas prie didelės galios induktoriaus 102 apvijų 201, gavęs sinchronizavimo bloko signalą iškrauna kondensatorių baterijas per didelės galios indikatoriaus 102 apvijas 201. Tokiu būdu suformuojamas magnetinio lauko impulsas 301. Tuo tarpu atsižvelgiant į sinchronizavimo bloko 105 signalą elektrinio lauko generatorius 109, prijungtas prie elektrodų 202 esančių didelės galios induktoriaus 102 ertmėje 206, iškrauna kondensatorių baterijas, tokiu būdu suformuojamas elektrinio lauko impulsas 303. Tiriamasis objektas, naudojant standartines elektroporacijos kiuvetes, patalpinamas tarp integruotų elektrodų 202 esančių induktoriaus 102 kiaurymėje 206. Didelės galios induktorius 102 yra suprojektuotas taip, kad generuojamo magnetinio lauko nehomogeniškumas induktoriaus 102 kiaurymėje 206 siekia iki 2 %. Tokiu būdu visas tiriamojo objekto tūris yra veikiamas vienodos amplitudės magnetiniu ir elektriniu lauku.

Išradimo apibrėžtis

1. Didelės galios hibridinė elektro-magnetoporacijos sistema, susidedanti iš didelės galios induktoriaus (102) sujungto su impulsų generatoriumi (101) b e s i s k i r i a n t i tuo kad induktorius (102) gali generuoti magnetinius laukus siekiančius iki 15 T, induktoriaus (102) kiaurymėje (206) generuojamo magnetinio lauko nehomogeniškumas siekia iki 2 %, integruoti elektrodai (202) tuo pačiu metu leidžia generuoti elektrinio lauko impulsus (303) siekiančius iki 30 kV/cm.

2. Didelės galios hibridinė elektro-magnetoporacijos sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad didelės galios induktoriaus (102) darbinėje erdvėje (206) yra integruoti klasikinės elektroporacijos elektrodai (202).

3. Didelės galios hibridinė elektro-magnetoporacijos sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad impulsų generatorius (101) generuoja sinchronizuotus magnetinio lauko (301) ir elektrinio lauko (303) impulsus.

4. Didelės galios hibridinė elektro-magnetoporacijos sistema, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad magnetinio ir elektrinio lauko generatorius (101), turi du vienas nuo kito galvaniškai atskirtus ir 3 kV didelės galios nuolatinės srovės maitinimo šaltinius (106) ir (107).

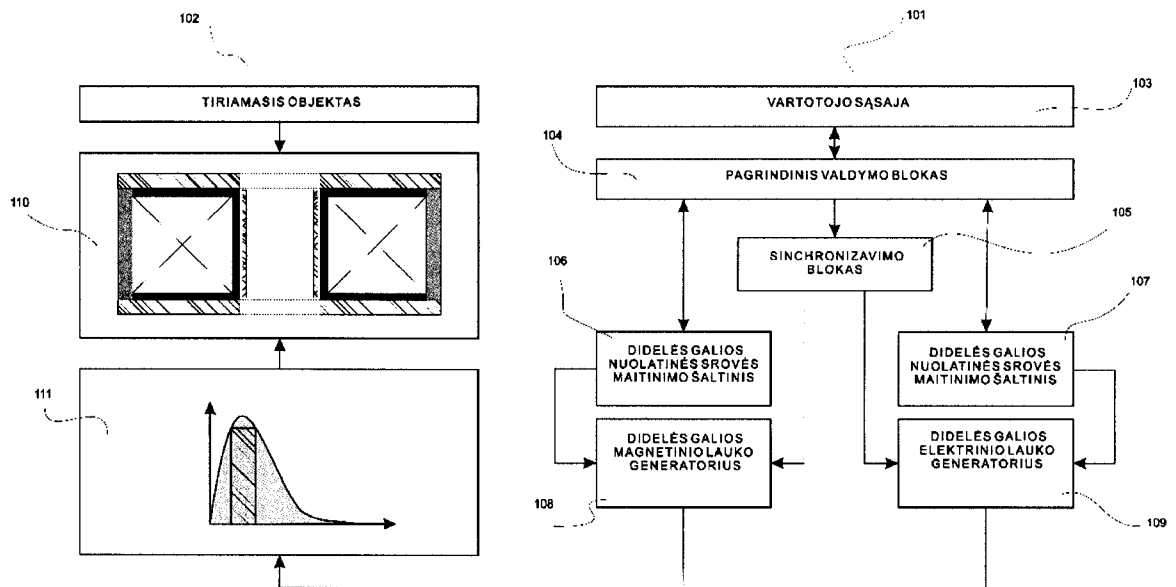


Fig. 1

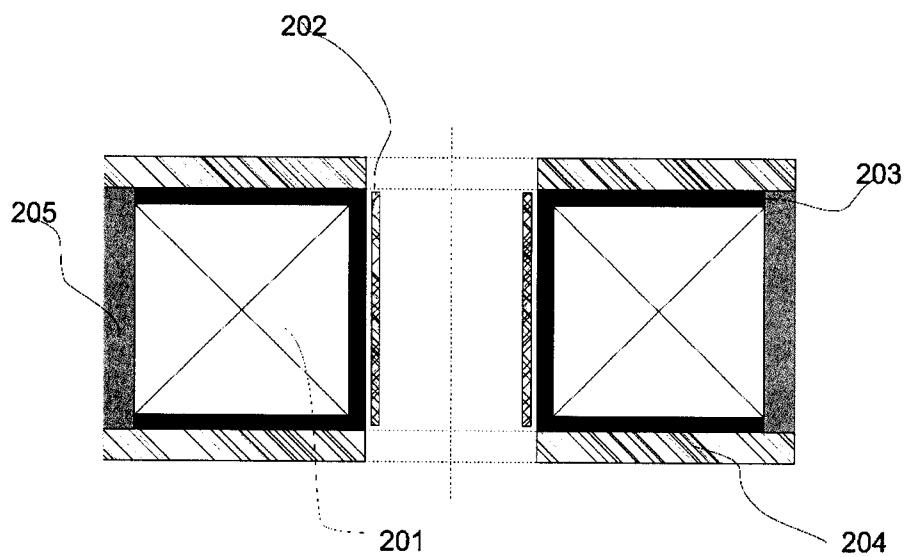


Fig. 2

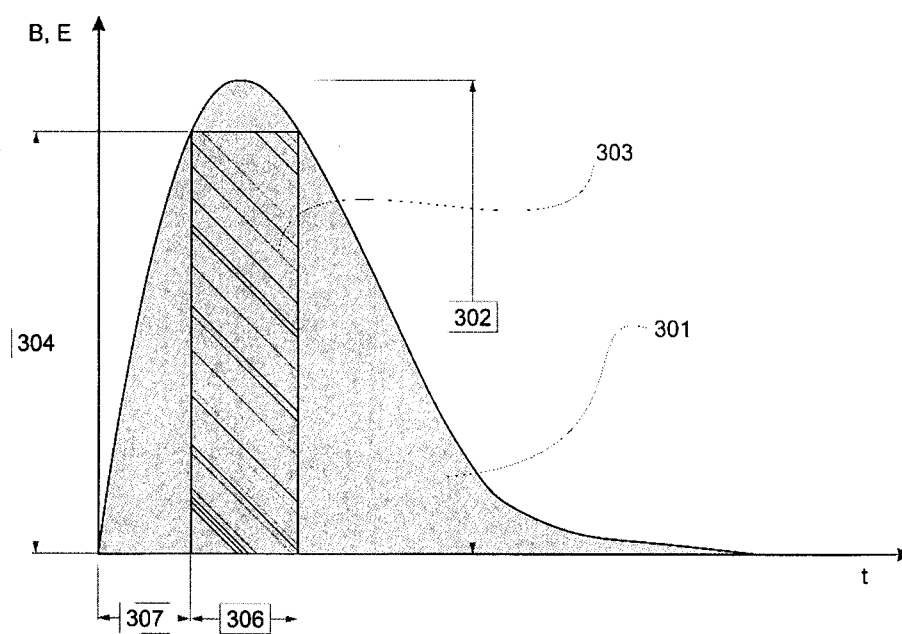


Fig. 3