



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2014 00715**

(22) Data de depozit: **21/03/2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/10/2018** BOPI nr. **10/2018**

(30) Prioritate:
21/03/2012 RO a 2012 00201

(41) Data publicării cererii:
30/06/2015 BOPI nr. **6/2015**

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **EP 2013/055941 21/03/2013**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 2013/139915 26/09/2013**

(73) Titular:
• **VLĂDILĂ BOGDAN CONSTANTIN,**
STR. ANASTASIE PANU NR. 10, BL. B7,
SC. 2, AP. 55, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO

(72) Inventatori:
• **VLĂDILĂ BOGDAN CONSTANTIN,**
STR. ANASTASIE PANU NR. 10, BL. B7,
SC. 2, AP. 55, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
WO 02/102457 A1; US 2006/0205993 A1

(54) **SISTEM PENTRU PROLIFERAREA CELULELOR STEM**



RO 130324 B1

1 Prezenta invenție se referă la un sistem de proliferare a celulelor stem și la o metodă
de proliferare a celulelor stem. În particular, prezenta invenție se referă la un sistem și o metodă
3 corespunzătoare pentru aplicarea locală a unui câmp magnetic (MF) de extrem de joasă
frecvență (ELF) la celulele stem din țesutul celular, în care țesutul celular este *in vivo*, sau
5 cultivate *in vitro*.

7 Studiile efectuate la centre de cercetare precum MIT (Massachusetts Institute of
Technology) și Albert Einstein Medicine College au arătat că aplicarea câmpurilor electro-
magnetice sub forma unor impulsuri de foarte de foarte joasă frecvență, similare undelor
9 cerebrale, conduc la o creștere a potențialului electric la nivelul membranei celulare. Acest
rezultat are efecte benefice, precum împiedicarea penetrării celulelor de către microbi și viruși,
11 cât și împiedicarea ratei de dezvoltare a acestora în corp și îmbunătățirea circulației sanguine
care, la rândul său, îmbunătățește oxigenarea celulelor. Un alt efect benefic care a fost observat
13 este o îmbunătățire a schimbului de ioni de calciu (Ca_2), care rezultă dintr-un influx extracelular
la nivel celular, și o rezistență crescută a corpului la factori apoptotici.

15 Un sumar al studiilor din acest domeniu a fost realizat de Richard A. Luber et. al. în
"Efectele stimulilor electromagnetici asupra oaselor și celulelor osoase *in vitro*: Inhibarea
17 răspunsurilor la hormonul paratiroid prin câmpuri de joasă frecvență, de mică putere" (în
engleză: ***Effects of electromagnetic stimuli on bone and bone cells in vitro: Inhibition of
responses to parathyroid hormone by low-energy low-frequency fields***"), publicată în
19 **Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 79, pp. 4180-4184, iulie 1982: Științe Medicale**). În această
referință, o îmbunătățire semnificativă în vindecarea fracturilor compuse este descrisă ca
21 rezultat al supunerii acestora la o pulsație de câmp ELF cu o frecvență care variază de la 10
23 la 90 Hz.

25 Utilizarea frecvenței joase este cunoscută în domeniul stomatologiei, pentru creșterea
circulației sanguine la nivelul gingiilor, spre exemplu așa cum este cunoscută din cererea de
brevet internațional **WO 2006001644**. Dispozitivul descris în această cerere constă dintr-un
27 generator de joasă frecvență care este conectat la suportul unui electrod de silicon printr-un
cablu. Electrodele de silicon este aplicat pe gingie în zona cerută pentru intensificarea circulației
29 sanguine și pentru ajutor în atenuarea durerilor.

31 Principalul dezavantaj al acestei tehnici este că, în mod contrar efectelor căutate ale
aparaturii și ale metodei prezentei invenții, conform căreia aplicarea câmpului magnetic ar
trebui să rămână nemodificată prin aplicarea unui curent constant fără variații, frecvența joasă
33 din **WO 2006001644** nu poate fi aplicată pe durate lungi de timp.

35 Un alt exemplu de câmp magnetic sau electromagnetic ELF comparabil este prezentat
în cererea canadiană de brevet **CA 1202804**, care descrie utilizarea ELF pentru corectarea
anomaliilor poziționale ale dinților. Efectul obținut prin această tehnică ajută refacerea țesuturilor
37 moi ale maxilarului superior și inferior, prin aplicarea unor magneți permanenți, electromagneți
sau bobine de inducție electromagnetică supuse unui câmp de foarte joasă frecvență la nivelul
39 regiunii bucale relevante. Gama de frecvențe ELF este produsă de mișcările mandibulei, care
interacționează cu niște electroliți adiacenți pentru producerea unui curent de regenerare.

41 Principalul dezavantaj al acestei tehnici este că valoarea curentului ELF obținut nu poate
fi constant și nici nu poate fi ajustată în funcție de cerințele tratamentului celular, întrucât
43 depinde de acțiunile umane de scurtă durată.

45 Cererea japoneză de brevet **JP 2001026529** prezintă un aparat care este prevăzut cu
un generator de joasă frecvență și cu un generator de înaltă frecvență pentru curățarea tartrului
sau a gingiei, în scopul de a stimula funcțiile limfatice ale gingiei și de a preveni și trata bolile
47 parodontale.

RO 130324 B1

Principalul dezavantaj al acestei tehnici este că, din nou, contrar efectelor dorite ale aparatului și metodei acestei invenții, frecvențele joase și înalte din **JP 2001026529** nu pot fi aplicate pe perioade lungi de timp, iar aparatul curăță numai dinții și nu poate fi folosit în scopul terapiei gingivale. 1 3

Astfel, aparatele cunoscute în domeniu generează impulsuri electromagnetice de foarte joasă frecvență, cu intensități și amplitudini uneori în mod semnificativ mai mici decât cele atribuite magnetismului terestru. Totuși, astfel de câmpuri electromagnetice includ o componentă de curent și afișează oscilații din același motiv, de aceea efectele la nivel celular ale acestor aparate rămân sub cele optime. 5 7 9

Cercetări anterioare asupra culturilor de celule gingivale, ale căror rezultate sunt prezentate pe scurt în **WO 2012/093277**, au arătat că generarea unui câmp electromagnetic de extrem de joasă frecvență (ELF) și supunerea celulelor organice la acest câmp produce un efect de regenerare semnificativ asupra celulelor. Culturile de celule gingivale au fost introduse în vase Petri și au fost supuse unui câmp electromagnetic având diferite impulsuri și intensități, pentru perioade de timp diferite, atunci când vasele Petri au fost plasate în interiorul unor structuri de tip Helmholtz. 11 13 15

Aparatul folosit pentru generarea de câmp electromagnetic în această cerere internațională are două canale pentru generarea impulsurilor electromagnetice, fiecare constând în două oscilatoare cu blocare, fiecare dintre ele generând o frecvență ELF și funcționând alternativ, astfel ca numai un oscilator dintr-un canal operează la un anumit moment conform unei periodicități. De asemenea, aparatul mai include un circuit final și o bobină de inducție, care generează câmpuri electromagnetice având frecvența oscilatorului din canalul selectat, amestecată cu frecvența unui oscilator pilot și a unui circuit de selecție controlat printr-un oscilator pilot, care alternează operațiunea de blocare a oscilatoarelor, efectuând schimbarea frecvenței selectate emise de fiecare canal prin intermediul a două semnale de control. În tehnica de mai sus, în mod dezavantajos, curentul nu rămâne constant și astfel prezintă variații și oscilații în cadrul aceleiași frecvențe aplicate, în care câmpul magnetic aplicat este perturbat pe durata aplicării asupra țesutului celular. 17 19 21 23 25 27

Este cunoscut faptul că celulele stem sunt celule nediferențiate biologic, care se pot diferenția în celule specializate și se pot diviza (prin mitoză) pentru a produce mai multe celule stem. Acestea se găsesc în organisme multicelulare. La mamifere, există două tipuri de celule stem: celule stem embrionare, care sunt izolate din masa de celule interioară a blastocitelor și celule stem adulte, care se găsesc în diferite țesături. În organismele adulte, celulele stem și celulele progenitoare acționează ca un sistem de reparare pentru organism, completând țesuturile adulte. Într-un embrion în curs de dezvoltare, celulele stem se pot diferenția în toate celulele specializate-ectoderm, endoderm și mesoderm. Dar, de asemenea, se menține regenerarea normală a organelor, cum ar fi sângele, pielea, sau țesuturile intestinale. Există trei surse cunoscute accesibile de celule stem adulte la om: 29 31 33 35 37

- măduva osoasă, care necesită recoltarea prin extracție, de exemplu perforarea osului (de obicei a femurului); 39

- țesut adipos (celule lipidice), care necesită extracție de liposucție; 41

- sânge, care necesită extracție prin aforază, în care sângele este recoltat de la donator (similar cu o donare de sânge), și trecut printr-o mașină care extrage celulele stem și se întoarce alte porțiuni ale sângelui donatorului. 43

Celulele stem pot fi, de asemenea, luate din sângele ombilical imediat după naștere. Dintre toate tipurile de celule stem, recoltarea autologă implică cel mai mic risc. Prin definiție, celulele autologe sunt obținute de la propriul corp, așa că fiecare poate fi propria sa bancă de sânge pentru proceduri chirurgicale. 45 47

RO 130324 B1

1 Celulele stem adulte sunt frecvent utilizate în terapii medicale, de exemplu, în transplant
de măduvă osoasă.

3 Celulele stem pot fi acum cultivate în mod artificial și transformate (diferențiat) în tipuri
de celule specializate, cu caracteristici compatibile cu celule de diferite țesuturi, cum ar fi
5 mușchi sau nervi. Liniile de celule embrionare și celulele stem embrionare autologe sunt, de
asemenea, promițătoare pentru terapii viitoare.

7 În practică, celulele stem sunt identificate prin aceea că pot regenera țesuturi. De
exemplu, testul definitiv pentru măduvă osoasă sau celule stem hematopoietice (HSC) este
9 capacitatea de a transplanta celulele și de a salva un individ fără CSH. Acest lucru demon-
strează că celulele pot produce alte celule pe un termen lung. Ar trebui să fie, de asemenea,
11 posibil să se izoleze celule stem de la un individ transplantat, care pot fi transplantate la un alt
individ fără HSC, demonstrând că celula stem a fost capabilă să se auto-reînnoiască.

13 Proprietățile celulelor stem pot fi ilustrate *in vitro*, folosind metode cum ar fi studiile
clonogenice, în care celulele singulare sunt evaluate pentru capacitatea lor de a diferenția și de
15 auto-refacere. Celulele stem pot fi, de asemenea, izolate prin posesia lor într-un set distinctiv
de markeri de suprafață celulară. Cu toate acestea, în condiții de cultură *in vitro* se poate
17 modifica comportamentul de celule, astfel că este neclar dacă celulele se vor comporta într-un
mod similar *in vivo*.

19 Se pune problema, în primul rând, la posibilitatea de a crește artificial numărul de celule
stem, atât la cele aflate *in vitro*, cât și aceluia care se găsesc în diverse țesuturi în organisme.

21 O serie de studii au documentat efectele asemănătoare ale câmpului electromagnetic
de frecvențe joase asupra proliferării. Cel mai recent studiu *in vivo* (**Komaki A., Khalili A.,
23 Salehi I., Shahidi S., Sarihi A., Effects of exposure to an extremely low frequency
electromagnetic field on hippocampal long-term potentiation in rat, 2014.03.041**)
25 evidențiază modularea activității neuronale pe șobolani wistar, ipoteza fiind că este modificată
plasticitatea sinaptică. Condițiile experimentale (frecvență și intensitate) sunt însă mai ridicate
27 decât în cazul sistemului conform invenției.

Mai mult, o serie de studii anterioare au evidențiat potențialul de a influența neuro-
29 geneza, prin activarea de câmpul electromagnetic a celulelor neuroprogenitor adulte (**Arias-
Carrion, O., Verdugo-Diaz, L., Feria-Velasco, A., Millan-Aldaco, D., Gutierrez, A. A.,
31 Hernandez Cruz A., Drucker-Coim, R., 2004, Neurogenesis in the subventricular zone
following transcranial magnetic field stimulation and nigrostriatal lesions. J. Neurosci.
33 Res.78, 16-28**).

35 S-a demonstrat *in vitro* stimularea diferențierii celulelor stem neurale, fenomen mediat
de reglarea pozitivă a expresiei și activității canalelor Cavi (Piacentini et al., 2008).

37 Pe de altă parte, trecerea ionilor de Ca prin aceste canale influențează transcripția unor
gene implicate în supraviețuirea celulară, proliferare și diferențiere (Hardingham et. al., 1998;
Orrenius et. al., 2003; West et. al., 2001).

39 Conform Ma et. al., expunerea la un câmp de 50 Hz modulează expresia mRNA pentru
o serie de molecule implicate în proliferarea celulară.

41 Efecte ale expunerii la EMF, constând în modularea transucției pe cascadele de protein-
fosforilare MAP/ERK au fost demonstrate de Sheik et. al. (2013) pentru celule endoteliale.

43 Efectul asupra proliferării celulelor stem dermale este demonstrat de Zhang et. al.
(2012); conform acestor autori, efectul depinde de frecvența și durata expunerii, dar se situează
45 la frecvențe mai mari, în timp ce au fost, de asemenea, demonstrate astfel de efecte în proli-
ferarea și diferențierea chondrocitelor din celule stem mezenchimale (Vanonietal, 2012).

RO 130324 B1

Problema tehnică rezolvată constă în generarea unui câmp electromagnetic ELF nedeformat de valoare medie constantă, și localizarea celulelor stem pentru proliferarea celulară. 1

Conform unui aspect al prezentei invenții, este prevăzut sistemul pentru proliferarea celulelor stem, prin aplicarea locală a unui câmp magnetic de extrem de joasă frecvență (ELF) compus dintr-un generator pentru producerea unui semnal de curent sinusoidal de extrem de joasă frecvență, și cel puțin un mediu de rezonanță conectat la generator, în care, într-o primă variantă: 3 5 7

- generatorul produce un semnal de curent constant sinusoidal de extrem de joasă frecvență, ce are o valoare IRMs = 0,195 A, o frecvență predeterminată aleasă în mod substanțial în intervalul 7,65 Hz și 7,75 Hz, și o inducție a câmpului magnetic ce are, în mod substanțial, o valoare BRMs = 0,75 mT la o distanță de 3 mm față de suprafața solenoidului suportului de rezonanță, cu armonici în mod substanțial mai mici de 0,2%, care conține: 9 11
- un oscilator cu cuarț care generează un semnal rectangular de înaltă frecvență de mare precizie, care este divizat succesiv printr-un prim circuit integrat, la ieșirea căruia se obține frecvența dorită între 3 și 30 Hz, și printr-un al doilea circuit integrat de tip filtru Butterworth de ordinul 8, cu care semnalul dreptunghiular este convertit în semnal sinusoidal; 13 15
- un atenuator de semnal în trepte, pentru a furniza numai o valoare pentru un curent care să determine o inducție în domeniul 0,25...2 mT, fiecare treaptă a acestui atenuator ducând la o creștere cu 0,25 mT a inducției câmpului magnetic obținută la un emițător al mediului de rezonanță; 17 19

și în care: 21

- cel puțin mediul de rezonanță conectat funcțional la generator conține cel puțin un element de bobină ce are un număr de spire înfășurate în jurul unui emițător fabricat din material magnetic, suportul de rezonanță fiind supus la menționatul semnal de curent ce are o frecvență optimă predeterminată aleasă în mod substanțial în intervalul 7,65 Hz and 7,75 Hz, inducția câmpului magnetic având în mod substanțial o valoare BRMs 0,75 mT la o distanță de 3 mm față de suprafața solenoidului suportului de rezonanță, cu armonici în mod substanțial mai mici de 0,2%; 23 25 27
- câmpul magnetic este aplicat într-o direcție transversală pe o regiune localizată a celulelor stem. 29

Conform unui alt aspect al invenției, primul circuit integrat conține un numărător sincron, un prim și un al doilea numărător asincron, o multitudine de rezistoare și o multitudine de comutatoare, primul circuit integrat fiind configurat să comute unul sau mai mulți rezistori din multitudinea de rezistoare prin unul sau mai multe comutatoare din multitudinea de comutatoare, și să dividă frecvența prin $N = 1$ la 256, iar numărătorul sincron să dividă frecvența prin 2^8 cu primul numărător asincron ca o funcție a rezistorilor comutați. 31 33 35

Conform unui alt aspect al invenției, atenuatorul de semnal în trepte conține 8 trepte și fiecare treaptă este adaptată să crească inducția câmpului magnetic al mediului de rezonanță cu 0,25 mT. 37 39

Conform unui alt aspect al invenției, generatorul este configurat suplimentar să ajusteze semnalul de curent în conformitate cu o adâncime anatomică cunoscută, care este adâncimea la care se află celulele organice în interiorul regiunii relative. 41

Conform unui alt aspect al invenției, adâncimea este în intervalul de la 1 mm la 100 mm, de preferat 3 mm. 43

Conform unui alt aspect al invenției, suportul este fabricat din material paramagnetic. 45

Conform unui alt aspect al invenției, emițătorul conține două porțiuni ramificate paralele, care se proiectează dintr-o porțiune de bază, definind o formă de U și care este fabricat integral din material magnetic, și în care cel puțin un element de bobină este înfășurat pe porțiunea de bază. 47 49

RO 130324 B1

1 Conform unui al doilea aspect al prezentei invenții, este prevăzut un sistem pentru
2 proliferarea celulelor stem în țesut celular *in vivo*, prin aplicarea locală a unui câmp magnetic
3 de extrem de joasă frecvență (ELF) compus dintr-un generator pentru producerea unui semnal
4 de curent sinusoidal de extrem de joasă frecvență, și cel puțin un mediu de rezonanță conectat
5 la generator, în care, într-o a doua variantă:

6 - generatorul produce un semnal de curent constant sinusoidal de extrem de joasă
7 frecvență ce are o singură valoare, o frecvență predeterminată aleasă în mod substanțial în
8 intervalul 7,65...7,75 Hz, astfel încât inducția câmpului magnetic să aibă, în mod substanțial, o
9 valoare BRMs = 0,75 mT la o distanță dorită de suprafața solenoidului mediului de rezonanță,
10 cu armonici în mod substanțial mai mici de 0,2%, care conține:

11 - un Sintetizator Digital Direct adaptat să genereze direct semnalul sinusoidal cu
12 armonici în mod substanțial mai mici de 0,2% și să genereze un semnal de curent sinusoidal
13 precis cu o singură frecvență în interiorul intervalului 7,65...7,75 Hz comandat de un procesor;

14 - o unitate de amplificare a curentului constant sinusoidal pentru a asigura, la nivelul
15 emițătorului, o inducție de până la 3 mT, controlată de procesor, ieșirea unității de amplificare
16 fiind aplicată la terminalele relevante ale generatorului care este funcțional conectat cu
17 elementul bobină a mediului de rezonanță;

18 - și în care cel puțin mediul de rezonanță conectat funcțional la generator conține cel
19 puțin un element de bobină ce are un număr de spire înfășurate în jurul unui emițător fabricat
20 din material magnetic, suportul de rezonanță fiind supus la menționatul semnal de curent ce are
21 o frecvență optimă predeterminată aleasă în mod substanțial în intervalul 7,65...7,75 Hz, și
22 inducția câmpului magnetic are în mod substanțial o valoare BRMs 0,75 mT la o distanță de
23 3 mm de suprafața solenoidului suportului de rezonanță, cu armonici în mod substanțial mai
24 mici de 0,2%;

25 - câmpul magnetic este aplicat într-o direcție transversală pe o regiune localizată a
26 celulelor stem.

27 Conform unui aspect al prezentei invenții, suportul este selectat dintr-un grup care
28 conține cel puțin o centură, o mască, un pansament, o cască, cu o multitudine de medii de
29 rezonanță conectate la generator și poziționate fix pentru a asigura la adâncimea dorită o
30 uniformitate a semnalului și pentru a nu se permite distorsionări sau perturbații ale câmpului
31 magnetic obiectiv măsurat cu teslametru.

32 Se dă, în continuare, două exemple de realizare a invenției în legătură cu fig. 1...24, care
33 reprezintă:

34 - fig. 1, o diagramă bloc a aparatului generator și a mediului de rezonanță pentru
35 aplicarea locală a unui câmp magnetic de extrem de joasă frecvență ELF conform invenției;

36 - fig. 2A, o diagramă bloc a primei realizări a circuitului aparatului din fig. 1, pentru
37 producerea câmpului magnetic ELF conform invenției;

38 - fig. 2B, diagrama circuitului din realizarea din fig. 2A, pentru producerea câmpului
39 magnetic ELF conform invenției;

40 - fig. 2C, o diagramă bloc a unei alte realizări a circuitului aparatului din fig. 1 pentru
41 producerea câmpului magnetic ELF conform invenției;

42 - fig. 3, o vedere laterală a primei realizări a mediului de rezonanță pentru aplicarea
43 locală a unui câmp magnetic de extrem de joasă frecvență ELF, în forma unui element bobină
44 montat pe un suport;

45 - fig. 4, o vedere sus a elementului bobină din fig. 3;

46 - fig. 5, mediul de rezonanță din fig. 3 și 4 conectat funcțional la aparatul generator din
47 fig. 1 și 2;

RO 130324 B1

- fig. 6, măsurătorile câmpului electromagnetic emis de către elementul bobină din fig. 5 de către un cap de măsurare interconectat la un teslametru și un voltmetru; 1
 - fig. 7, o vedere de sus a celei de-a doua realizări a unui mediu de rezonanță pentru aplicarea locală a unui câmp magnetic ELF, în forma unui element bobină înfășurat în jurul unui element bifurcat și special adaptat pentru utilizarea în interiorul cavității bucale; 3
5
 - fig. 8, o vedere de sus a celei de-a treia realizări a unui mediu de rezonanță pentru aplicarea locală a unui câmp magnetic ELF, bazat pe cea de-a doua realizare din fig. 7; 7
 - fig. 9, o vedere laterală celei de-a treia realizări din fig. 8;
 - fig. 10, cea de-a patra realizare a unui mediu de rezonanță pentru aplicarea locală a unui câmp magnetic ELF, bazat din nou pe cea de-a doua realizare din fig. 7; 9
 - fig. 11, mediul de rezonanță din fig. 7 conectat funcțional la aparatul generator din fig. 1 și 2; 11
 - fig. 12, măsurătorile câmpului electromagnetic emis de către elementul bifurcat din fig. 11 printr-un cap de măsurare adiacent interconectat la un teslametru și un voltmetru; 13
 - fig. 13, mediul de rezonanță din fig. 3 și 6 montate pe un prim mediu de suport în forma unui pansament; 15
 - fig. 14, un mediu de rezonanță din fig. de la 3 la 6 montat pe un al doilea mediu de suport în forma unei centuri ajustabile; 17
 - fig. 15, mai multe medii de rezonanță din fig. 3...6, conectate la aparatele generatoare montate pe un al doilea mediu de suport din fig. 14; 19
 - fig. 16, mai multe medii de rezonanță din fig. 3...6, conectate la aparatele generatoare montate pe un al treilea mediu suport sub forma unei măști; 21
 - fig. 17, mediul de rezonanță din fig. 7...12 în utilizare în cavitatea bucală; 23
 - fig. 18, mai multe medii de rezonanță din fig. 3...6, conectate la respectivele aparate generatoare, în utilizare cu țesut celular vegetal; 25
 - fig. 19, diagrama curentului prin bobină și densitatea de flux corespunzătoare;
 - fig. 20, graficul rezultatelor simulării; 27
 - fig. 21, graficul de creștere a celulelor stem testate;
 - fig. 22, cultura ADSC, 48 h, neexpus Ob. (20 x); 29
 - fig. 23, cultura ADSC, 48 h, bobina 7,69 Hz. Ob. (20 x);
 - fig. 24, cultura ADSC, 48 h, 7,69 Hz. (Ob. 10X). 31
- Se va descrie în cele ce urmează, prin exemple, modul specific avut în vedere de utilizatori. În descrierea următoare, detaliile specifice sunt stabilite în scopul de a furniza o înțelegere mai aprofundată. Totuși, va fi evident, pentru cineva având cunoștințe în domeniu, că prezenta invenție poate fi aplicată fără a se limita la aceste detalii specifice. În alte exemple, metoda și structura bine cunoscute nu au fost descrise în detaliu pentru a nu încălca în mod inutil descrierea. 33
35
37
- Invenția se referă la un aparat pentru utilizare locală a unui câmp magnetic de extrem de joasă frecvență (ELF) într-o regiune specifică a unui țesut celular organic, uman, animal sau vegetal, pentru stimularea regenerării celulare în acea zona. Cu referință la fig. 1, cel mai simplu aparat constă într-un generator **10** care include un ansamblu de circuite pentru producerea unui semnal continuu constant și sinusoidal de foarte joasă frecvență, și un mediu de rezonanță **20** conectat funcțional la generatorul **10** pentru aplicare localizată a unui câmp electromagnetic corespondent constant de extrem de joasă frecvență produs de un generator de semnal. O caracteristică definitorie a aparatului este reprezentată de câmpul electromagnetic constant de extrem joasă frecvență produs de către mediul de rezonanță **20** din semnalul continuu constant și sinusoidal de extrem de joasă frecvență alimentat de la generatorul **10**, astfel că acest câmp 41
43
45
47

RO 130324 B1

1 este considerat a fi un câmp magnetic în zona țesutului celular supus acestuia. Cu aparatul,
frecvența câmpului ELF este fixată, iar intensitatea sa la nivelul zonei țintă este în mod
3 substanțial de 0,7 SmT, iar astfel intensitatea sa poate fi oarecum mai mare la nivelul
emițătorului, potențial până la 3 mT, când zona este intra-corporală.

5 Cu referire la fig. 2A, în scopul de a obține un semnal continuu constant și sinusoidal de
extrem de joasă frecvență, prima realizare a circuitelor generatorului **10** conține un Sintetizator
7 Digital Direct **101** adaptat pentru a genera direct semnalul sinusoidal, cu oscilații substanțial mai
mici de 0,2% și care nu necesită nicio procesare a semnalului cu componentele descrise cu
9 referință la fig. 2C din cele ce urmează, SDD **101** generează un semnal sinusoidal precis cu o
variație de la 2 la 50 Hz, în exemplu, este fixat la 7,692 Hz. Semnalul generat de SDD are o
11 înaltă precizie și stabilitate condusă de procesorul **102**. Semnalul sinusoidal generat de SDD
intră într-o unitate de amplificare **103** cu un curent constant ajustabil care variază de la 1 la
13 200 mA, care, în exemplu, este fixat la 195 mA. Atât frecvența, cât și curentul sunt în mod
continuu controlate de către procesor **102**. Ieșirea din unitatea de amplificare **103** este aplicată
15 terminalelor relevante ale generatorului **10** care este conectat funcțional (**104**) la un element
bobină **30** al mediului de rezonanță **20**. Un circuit corespunzător realizării circuitelor gene-
17 ratorului **10** este arătat în fig. 2A printr-un exemplu nelimitativ în fig. 2B.

19 Cu referire la fig. 2C, o altă realizare a ansamblului de circuite ale generatorului **10**
conține cu oscilator cu cuarț **11** care generează un semnal rectangular, inițial cu o frecvență de
înaltă precizie cunoscută a fi 3,6864 Mhz, care este succesiv divizată printr-un circuit integrat
21 **12** la ieșire din care este obținută frecvența dorită de 3 și 30 Hz. Acest ansamblu de circuite mai
include un de circuit integrat grad 8 de tip filtru Butterworth **13**, prin intermediul căruia semnalul
23 rectangular care constă într-o serie infinită de semnale rectangulare, este convertit într-un
semnal sinusoidal, de exemplu este selectată o sinusoidă a unei frecvențe anume
25 predeterminate; un atenuator de semnal în 8 trepte **14** pentru alimentarea cu curent de inducție
0,25...2 mT, fiecare treaptă a atenuatorului ducând la o creștere de 0,25 mT a inducției
27 câmpului magnetic obținut între părțile polare **15** ale mediului de rezonanță **20**; și o sursă de
curent constantă **16** pentru menținerea unui curent constant.

29 Circuitul integrat **12**, la ieșirea căruia este obținută frecvență dorită variază de la 3 la
30 Hz, constă dintr-un contor asincron **121** prin care frecvența va fi divizată prin 24; un contor
31 sincron **122** prin care frecvența va fi divizată cu $N = 1$ la 256, ca funcție de comutare a unuia
sau mai multor rezistori **123₁...123₈** introduși în circuit prin mai multe comutatoare electronice
33 **124₁...124₈**; și un alt contor asincron **125** prin care frecvența va fi divizată prin 2^8 . Astfel,
contorul asincron **121**, contorul sincron **122**, contorul asincron **125** și rezistorii **123₁...123₈** și
35 comutatoarele electronice **124₁...124₈** constituie un circuit integral de divizare **12**.

37 Semnalul de ieșire din oscilatorul cu cuarț **11** este aplicat la intrarea în contorul asincron
121 prin care frecvența este divizată prin 24, apoi la intrarea în contorul sincron **122**, prin care
frecvența este divizată prin $N = 1$ la 256, în funcție de valoarea rezistorilor comutați **123₁...123₈**.
39 Semnalul este apoi aplicat la intrarea într-un alt contor asincron **125** prin care frecvența este
divizată cu 2^8 . La finalul etapei de divizare, care constă în două contoare asincrone **121**, **125**
41 și un contor sincron **122**, este obținută o frecvență dorită care variază de la 3 la 30 Hz.

43 Semnalul sinusoidal este apoi aplicat unui atenuator de semnal în opt trepte **14**, în
scopul de a furniza un semnal continuu care variază între 0,25...2 mT. Fiecare treaptă a acestui
45 atenuator duce la o mărire cu 0,25 mT a inducției câmpului magnetic generat de către mediul
de rezonanță **20**.

RO 130324 B1

Atenuatorul de semnal în opt trepte **14** constă din cel puțin primul și al doilea circuit integrat **141** și **142**, mai mulți rezistori **143₁...143₈** și mai multe comutatoare electronice **143₁...143₈**, configurate, astfel încât atunci când comutatorul **143₈** este închis, semnalul la ieșirea primului circuit integrat **141** este aplicat direct la intrarea în cel de-al doilea circuit integrat **142**, valoarea maximă a tensiunii și a curentului care corespunde valorii maxime de 2 mT a inducției magnetice, și dacă comutatorul **143₁** este închis, semnalul la ieșirea din primul circuit integrat **141** este aplicat la intrarea în cel de-al doilea circuit integrat **142** prin rezistorii **143₁...143₈**, valoarea minimă a tensiunii și curentului care corespund valorii minime de 0,25 mT a inducției magnetice.

Sursa de curent constant **16** face disponibile nivelele de tensiune necesare pentru operarea primului și celui de-al doilea circuit integrat **141**, **142**, și cel puțin primul și cel de-al doilea transistor bipolar **17**, **18** care furnizează semnale de tensiune corespunzătoare, și în scopul de a menține curentul constant în aparatul ce face obiectul invenției, astfel că, în circuitul care constă din componentele **11**, **12**, **13** și **14** incluse în generatorul **10**, mediul de rezonanță **20** și orice părți polare **15** ale acestuia și conexiunea dintre generator și mediul de rezonanță, sursa de curent constant **16** este configurată să varieze în mod adecvat tensiunea la terminale, astfel încât curentul în circuitul de încărcare rămâne constant.

Sursa curentului constant 16 face disponibile nivele de tensiune necesare pentru operarea primului și celui de-al doilea circuit integrat **141**, **142** și cel puțin primul și cel de-al doilea transistor bipolar **17**, **18**. Prin oferirea unor semnale de tensiune corespunzătoare, sursa de curent constant stabilizează curentul prin încărcare, evitând orice variație de tensiune în mediul de rezonanță **20** și, prin tranziție, menține constant câmpul magnetic emis de mediul de rezonanță și orice elemente polare **15** ale acestuia, în conformitate cu următoare funcție:

$$B = f(H) \text{ sau } U = f(I) \text{ liniar.}$$

În cele de mai sus, B reprezintă inducția, H reprezintă forma semnalului de curent la ieșire, și funcția traduce de fapt că forma curentului la ieșire H respectă forma tensiunii aplicate, și anume a inducției B. Acest lucru reprezintă un avantaj pentru că permite ca un câmp magnetic non-deformat să fie obținut între orice elemente polare **15** ale mediului de rezonanță **20**.

Este în mod notoriu cunoscut că fiind dificil de calculat direct câmpul unei bobine circulare în afara axei sale, și chiar intensitatea H în axă este dificil de definit, întrucât potențialul magnetic Ψ_m trebuie determinat mai întâi, apoi din derivata sa, distanța de la bobină ar trebui obținută ca:

$$H_x = - \frac{\partial \varphi_m}{\partial x}$$

Legea Biot-Savard susține că o metodă corespunzătoare pentru a calcula o valoare a unui câmp electromagnetic la un punct M pe axa solenoidului, când o distanță $d > r$, precum:

$$r = R_2 + \frac{R_1 - R_2}{2}$$

Cu toate acestea, rezultatul acestei abordări nu este foarte precis, întrucât, în contextul acestei prezentări, distanța d nu este mai mare decât r . Prin urmare, rezultatul acestei abordări a fost selectat ca punct de plecare, care va fi ulterior corectat prin măsurători efective ale câmpului.

Calculul începe de la ipoteza inițială că mediul de rezonanță **29** are o suprafață circulară de 10:11 cm², iar o frecvență joasă a inducției câmpului sinusoidal are o valoare de $B_{RMS} = 0,750$ mT la o distanță de 3 mm de la suprafața solenoidului mediului de rezonanță **20**. În această situație, dimensiunile fizice ale mediului de rezonanță sunt:

$$R_1 = 2 \text{ cm} \quad R_2 = 1,4 \text{ cm,}$$

RO 130324 B1

1 iar raza medie a mediului de rezonanță **20** este de:

$$3 \quad r = \frac{R_1 - R_2}{2} + R_2 = 1,7 \text{ cm}$$

5 Prin aplicarea legii Biot-Savard, se obține următoarea relație de dependență:

$$H_x \cdot f(NJ) \text{ și, respectiv, } B_x \cdot I(l, \#, l),$$

7

unde H_x poate fi exprimat ca: $H_x = \frac{I}{2r} \sin^3 \alpha$,

9

unde $\sin \alpha = \frac{r}{\sqrt{r^2 + d^2}}$

11

și unde B_x , care va fi măsurătoarea impusă ca $B_{\text{RMS}} = 0,750 \text{ mT}$, poate fi exprimat ca punctul M de-a lungul axei ca:

13

$$15 \quad B_x = \frac{\mu_0}{4\pi} \cdot \frac{I r^2}{2(r^2 + d^2)^{3/2}}$$

15

17

Cele de mai sus rămân valabile în cazul în care un curent alternativ sinusoidal, spre exemplu cu o frecvență $f = 7,692 \text{ Hz}$ în prezentul exemplu H_x și B_x descreșc rapid dacă x

19

crește. Prin introducerea măsurătorii sinusoidale exprimată ca

$$i = I \max \sin \omega t,$$

21

B_x poate fi acum exprimat ca:

23

$$B_x = 0,21 \frac{\mu_0}{4\pi} N \cdot i = 0,21 \frac{\mu_0}{4\pi} NI \sqrt{2} \sin(48,3t)$$

25

Astfel, următoarea relație de dependent este obținută pentru aceasta realizare:

$$B_x = f(\mu, N, I),$$

27

unde: μ = permeabilitatea magnetică a miezului;

N = numărul de spire;

29

I = curentul în bobină.

31

În utilizare, orice realizare a fig. 2A...2C poate fi folosită singular prin aplicarea unui câmp ELF în zona țesutului celular al subiectului, descris în mod substanțial în prezenta. Pentru cele mai bune rezultate, totuși, realizarea din fig. 2C poate fi mai întâi utilizată în condiții de laborator pentru a determina cea mai potrivită frecvență pentru subiect, și astfel cea mai apropiată frecvență la care va emite câmpul ELF, apoi realizarea de la fig. 2A sau 2B poate fi ajustată pentru a emite la o frecvență predeterminată. În consecință, în această realizare, celulele organice sunt prelevate din zona supusă la primul semnal constant sinusoidal prin realizarea de la fig. 2C, având prima frecvență în mod substanțial între 7,5 Hz și 7,9 Hz, spre exemplu 7,682 Hz, și o radiație electromagnetică în mod substanțial, de 0,75 mT. În plus, sunt prelevate celule organice din zona care apoi a fost supusă unuia sau mai multor semnale non-armonice constant sinusoidale, fiecare având o frecvență diferită în intervalul de mai sus, spre exemplu un al doilea semnal cu o frecvență de 7,692 Hz. Este determinată o rată de creștere celulară pentru fiecare semnal, iar frecvența care furnizează cea mai mare rată de creștere celulară, spre exemplu cea de-a doua frecvență de 7,692 Hz, este selectată ca cea mai potrivită frecvență. Realizarea din fig. 2A sau 2B este apoi ajustată ca să emită numai la frecvența selectată.

45

47

Cu referire la fig. 3...6, prima realizare a mediului de rezonanță **20** constă într-un element bobină având 251 de spire, iar valoarea curentului I_{RMS} este de 0,195 A. Dimensiunile fizice ale bobinei pot varia în funcție de aplicație. Elementul bobină **30** este realizat din CuEm

RO 130324 B1

0,31 și fiecare extremitate **31** a acestuia se termină cu un conector **32**, pentru fixare funcțională și declanșare la terminale relevante **19** ale atenuatorului de semnal în opt trepte **14** al generatorului **10**. 1 3

Mediul de rezonanță **20** mai include un suport modular circular **40** având în secțiune în mod substanțial forma de H, care constă dintr-o secțiune central cilindrică **41**, delimitată de secțiunile de prelucrare **42** la fiecare extremitate, și o deschidere coaxială **43** cu secțiunea central cilindrică **41**. Elementul bobină **30** este înfășurat pe suprafața externă a secțiunii elementului cilindric **41** între cele două secțiuni de prelucrare **42**. Elementul de suport modular **40** găzduiește un element de suport sau un emițător **44** cu o primă suprafață **45** orientată către țesutul celular către care câmpul magnetic ELF este emis. Emițătorul poate fi făcut din orice material paramagnetic, precum oțel medical sau, într-o realizare preferată, permalloy. 5 7 9 11

Emițătorul **44** are în mod substanțial o formă cilindrică cu un diametru central dimensionat pentru a realiza o fixare prin glisarea în deschiderea **43** și o deschidere filetată coaxială cu deschiderea **43**, și care se extinde de la cea de-a doua suprafață, paralelă cu și opusă primei suprafețe **45**, substanțial în spatele, în mod figurativ, mediului de suport modular circular **40**. Emițătorul **44** este fixat cu o clamă **46** care angajează atât deschiderea filetată, cât și un element intermediar **47** care mărginește secțiunea de prelucrare **42** opusă primei suprafețe **45**, și având un diametru mai mare decât deschiderea **43** a suportului modular circular **40**. 13 15 17

Cu referire la fig. 5, în utilizare, elementul bobină **30** este alimentat cu un semnal electromagnetic ELF constant și nedistorsionat de către un generator **10** din fig. 2A, 2B sau 2C, care face emițătorul **44** să emită un câmp electromagnetic ELF corespunzător, constant și nedistorsionat. Cu referire la fig. 6 în mod special, care arată măsurătorile din câmpul electromagnetic emis de elementul bobină **30** cuplat la emițătorul **44** printr-un cap de măsurare adiacent **601** interconectat la un teslametru **602** și un voltmetru **603**, o caracteristică importantă a câmpului electromagnetic emis este că nu conține nicio componentă de curent **604** și este, în consecință, considerat a fi exclusiv un câmp magnetic la nivelul zonei celulare la care este aplicat. 19 21 23 25 27

Cu referire la fig. 7 și 17 din prezenta, o realizare ulterioară a mediului de rezonanță conține din nou un element bobină, **30** având 251 de spire, iar valoarea curentului I_{RMS} este de 0,195 A. Dimensiunile fizice ale bobinei pot varia în funcție de aplicație. Elementul bobină **30** este realizat din CuEm 0,31 și fiecare extremitate **31** a acestuia se termină cu un conector **32**, pentru fixare funcțională și declanșare la terminale relevante (nu sunt prezentate) ale atenuatorului de semnal în opt trepte **14** al generatorului **10**. 29 31 33

În această realizare, mediul de rezonanță **20** mai include un element de suport în mod substanțial, în formă de U, și un emițător **70** definit prin două porțiuni ramificate **71**, **72** care se proiectează din secțiunea de bază **73** și realizată integral dintr-o bară de permalloy, care este un aliaj nichel-fier cu o permeabilitate magnetică foarte mare la valori foarte mari ale inducției, și, în consecință, o histereză foarte scăzută, astfel încât riscul de saturației al materialului să fie cât mai scăzut și să fie menținut caracterul magnetic sinusoidal nedeformat. Această realizare este considerată în mod particular utilă pentru aplicarea în cavitatea bucală a unui câmp ELF, tipic pentru o zonă **1201** a maxilarului, a gingiei **1202** sau a dintelui **1203**, cu ramificațiile **71**, **72** dispuse pe fiecare parte ale zonei **1201**, iar câmpul ELF este emis între cele două elemente. 35 37 39 41

Fiecare dintre cele două porțiuni ramificate **71**, **72** și porțiunea bază **79** sunt în mod substanțial rectilinii cu o secțiune transversal cilindrică. Cele două porțiuni ramificate **71**, **72** au în mod substanțial aceleași dimensiuni și se extind în mod substanțial, paralelă una cu cealaltă de la porțiunea bază **73**, cu care acestea formează un unghi. Extremitățile libere **711**, **721** ale porțiunilor ramificate **71**, **72** constituie părțile polare **15**, între care zona de țesut celular ce va 43 45 47

RO 130324 B1

1 fi expusă la ELF se află în utilizare. O realizare alternativă ia în considerare o deschidere filetată
implementată transversal și coaxial în fiecare porțiune ramificată **71**, **72** și care se extinde de
3 la extremitatea liberă, cel puțin parțial înclinată **711**, **721** a acesteia, și adjuncția unui șurub
cilindric angajat în fiecare astfel de deschidere, fiecare șurub acționând ca un element polar **15**
5 pentru aplicarea unui câmp magnetic pe porțiunea dorită a maxilarului, gingiei sau a dintelui.
În această realizare, elementul bobină **30** este înfășurat în jurul suprafeței externe a porțiunii
7 bază **73**, substanțial între extremitățile sale din care se proiectează porțiunile ramificate **71**,
respectiv **72**.

9 Configurarea mediului de rezonanță **20** în realizarea din fig. 7...12 necesită reconsi-
derarea funcției de mai sus, după cum urmează și pe baza unui exemplu de câmp electro-
11 magnetic, în mod substanțial, de $B_{RMS} = 0,750$ mT la o frecvență de 7,692 Hz. În acest exemplu,
legea circuitului magnetic se aplică astfel:

$$13 \quad \oint_r \overline{H} ds = H_f l_f + H_\delta l_\delta = NI \quad ,$$

15 unde: N = numărul de spire

I = curentul în bobină

17 Lungimea circuitului de fier l_{fe} este data de:

$$19 \quad I_f = \left(\frac{b-a}{2} + a \right) 2\pi - l_\delta = 18 \text{ cm}$$
$$l_\delta = 2 \text{ cm}$$

21 Înlocuind în formula de mai sus, obținem următoarele:

$$23 \quad 18H_f + 2H_\delta = NI \quad (2)$$

Fluxul magnetic cunoscut ca fiind constant de-a lungul tubului de flux, astfel ca:

$$25 \quad B_f \cdot A = B_\delta \cdot A_\delta \text{ și } B_\delta = \mu_0 H_\delta \quad (3)$$

25 Problema este rezolvată prin metoda aproximațiilor succesive: în scopul de a calcula
curentul în bobină, pentru care o anumită inducție trebuie obținută în permalloy, soluția este
27 directă. B_f și B_δ obținute la (3) sunt măsurate și unde respectivele intensități ale câmpului, H_f și
 H_δ , sunt obținute.

29 Curentul în bobină este atunci obținut din (2). În exemplul dat, sunt obținute următoarele
rezultate:

$$31 \quad i = i_0 \sin \omega t = i_0 \sin (48,3 t)$$

$$I_{RMS} = 0,19 \text{ A}$$

$$33 \quad N = 381 \text{ sp; CuEM } 0,2$$

Va fi ușor de înțeles pentru o persoană cu pregătire în domeniu că multe variații se pot
35 elabora ușor pentru a îmbunătăți proprietățile ergonomice ale mediului de rezonanță **20**, fără
îndepărtarea de la scopul acestei prezentări. Referitor la realizarea din fig. 7, spre exemplu, o
37 realizare alternativă ia în considerare un mecanism care articulează cel puțin un element
ramificat **71**, **72** cu porțiunea de bază **73**, astfel localizat substanțial la joncțiunea dintre cele
39 două, în scopul de varia distanța dintre porțiunile ramificate **71**, **72** și elementele polare **15**
constituite de extremitățile respective **711**, **721**. Dacă se dorește, cel puțin o parte porțiunii de
41 bază **73** a mediului de rezonanță poate fi găzduită într-un material plastic în formă de manetă,
așa cum este prezentată în fig. 8 și 9 pentru a ușura manevrarea sa.

43 Curentul electric sinusoidal constant de extrem de joasă frecvență este astfel obținut de
la generatorul **10** din fig. 1 și 2, și este aplicat elementului bobină **20** pentru a obține un câmp
45 magnetic de extrem de joasă frecvență care se aplica zonei localizate a țesutului celular.

RO 130324 B1

Fig. 8, 9 și 10 prezintă niște realizări alternative ale elementului **70**, în mod substanțial 1
în formă de U, al mediului de rezonanță **20**. Cu referire la fig. 8 și 9, porțiunea de bază **73** și cele 3
două porțiuni ramificate **71**, **72** pot păstra configurația în mod substanțial așa cum a fost
descrișă anterior cu referire la fig. 7; cu toate acestea, în această realizare, fiecare din porțiunile 5
ramificate **71**, **72** conține o curbă definită prin secțiunea scurta **801** din porțiunea ramificată
71, **72**, care formează un unghi drept între prima parte **802** a ramificației **71**, **72** cea mai 7
apropiată de porțiunea de bază **73** și a doua secțiune **803** din ramificației **71**, **72** cea mai
depărtată de porțiunea de bază **73**, unde curbura este localizată în mod substanțial intermediar 9
de porțiunea de bază **73** și extremitatea polară **15**. Realizarea este în mod particular utilă pentru
aplicarea orală după perioade lungi de timp, întrucât curbura permite celor două porțiuni 11
paralele **71**, **72** să se învecineze cu o suprafață de repaus în afara cavității bucale, spre
exemplu buza unui subiect.

Referitor la fig. 10, porțiunea de bază rectilinie poate forma încă un unghi drept relativ 13
la respectiva secțiune **1001** a celor două porțiuni ramificate **71**, **72**, cele mai adiacente porțiunii
de bază **73**; totuși, în această realizare, fiecare porțiune ramificată conține o secțiune curbilinie 15
1002 care se extinde de la secțiunea **1001** cea mai adiacentă porțiunii de baza **73**. În această
realizare, ambele porțiuni ramificate mențin paralelismul de-a lungul lungimii lor până la 17
extremitățile polare **15**, și astfel definește o curbă relativă la, și care se extinde de la, porțiunea
de bază **73**. Această realizare este în mod special utilă pentru aplicare orală pe perioade lungi 19
de timp, întrucât curbura permite porțiunii de bază să se învecineze cu o porțiune de repaus în
afara cavității bucale, spre exemplu obrazul subiectului. Aceste realizări din fig. 8 la 10 pot fi 21
utilizate iterative sau cu referire la realizările exemplu descrise în cele ce urmează care
utilizează câteva medii de rezonanță **20** în același timp, legate unele de altele, în funcție de 23
regiune și de numărul elementelor ce urmează a fi tratate în cavitatea bucală.

Cu referire la fig. 11, în utilizare, elementul bobină **30** este din nou alimentat cu un sem- 25
nal electromagnetic constant și neperturbat de ELF de un atenuator de semnal în opt trepte **14**
al unui generator **10** care determină elementul în formă de U sau elementul bifurcat, elementul 27
de sprijin **70** să emită un câmp electromagnetic corespunzător constant și neperturbat. Cu
referire la fig. 12 în special, o caracteristică importantă a câmpului electromagnetic emis este 29
aceea că, din nou, nu conține nicio componentă de curent, și este în consecință considerat a
fi pur și simplu un câmp magnetic la nivelul zonei la care este aplicat. 31

În testele aparatului conform invenției, rezultatele optime au fost obținute atunci când 33
culturile celulare au fost supuse unui câmp magnetic având intensitatea de maximum
0,75...0,80 mT, și o frecvență constantă fixată la 7,692 Hz. Durata optimă de expunere a fost 35
determinată 1 h pe zi pentru minimum 5 expuneri. Testele au arătat că, urmare a acestor
parametri, s-a obținut o proliferare a numărului celule de la 25 la 27% în toate culturile.

Utilizarea aparatului conform Invenției, așa cum este arătat în fig. 11, a fost testat în 37
condiții de confidențialitate expresă, cu privire la țesutul celular din cavitatea bucală, iar detaliile
și rezultatele testelor sunt descrise în cele ce urmează. Toți subiecții care se confruntă cu 39
probleme gingivale prezintă un deficit celular în regiunea gingivală, iar toți subiecții care au fost
tratați cu acest dispozitiv prezentat în invenție au prezentat un efect de regenerare a gingiei 41
într-o perioadă mai scurtă de timp decât se estimase. S-a folosit realizarea bifurcată a mediului
de rezonanță **20**, deoarece ansamblul cu bobina Helmboltz nu poate fi introdus în cavitatea 43
bucală a subiectului.

În scopul izolării și cultivării keratinocitelor primare, mucoasa orală a fost obținută de la 45
pacienții care au suferit extracției dentare. Țesuturile au fost spălate și tăiate în bucăți mici și
supuse disocierii enzimatică în Dipase II și Collagenase pentru 24 h la 4°C. După tratament, 47
suprafața epitelială a fost înlăturată de pe țesutul conjunctiv. Pentru a obține celule viabile

RO 130324 B1

1 keranocitice, straturile epiteliale au fost tratate cu tripsină pentru 30 de min la 37°C. Celulele au
fost re-suspendate în mediu EpiLife® suplimentat cu calciu, suplimente de creștere și antibiotic.
3 Celule au fost puse în vase cu un diametru de 35 mm pre-acoperite cu colagen uman tip IV.

5 În scopul separării celulelor keranocitice umane stem, celulele au fost incubate cu
mouse integrin monoclonal a6(34). După înlăturarea excesului de anticorpi, celulele au
7 reacționat apoi cu goat anti-mouse IgG MicroBeads (Miltenyi Biotec Inc.), apoi suspensia
celulară a fost pusă într-o coloană de separare plasată într-un câmp magnetic a unui
9 Separator MACS® (Miltenyi Biotec Inc.). Celulele neetichetate au fost procesate prin coloană
și reprezentate printr-o fracție a6(M negative (a6JJ4 neg), întrucât celulele etichetate magnetic,
11 reprezentând fracția celulară a604 pozitiv (a6fS4 pos), au rămas în coloana de separare. După
2...3 zile de la prima separare fracția celulară a6|34 pos a fost etichetată magnetic cu CD71
13 Microbeads și supusă aceleași proceduri de sortare celulară magnetică. Celulele etichetate
magnetic CD71 pozitiv (CD71pos) au rămas în coloana de separare, în timp ce celulele
15 neetichetate CD71 (CD71neg) au fost procesate prin coloana de separare. După două separări
magnetice, fracția a6p4 pos CD71neg reprezintă fracția de celule stem orale keranocitice.

17 Celulele stem orale keranocitice au fost apoi stimulate cu aparatul conform invenției timp
de 7 zile, de exemplu supuse unui câmp magnetic de EFJ de 7,692 Hz și 0,75 mT, iar
dezvoltarea celulară a fost evaluată la 3 și 7 zile.

19 La Institutul Național „Victor Babeș” din București, România, au fost efectuate o serie
de teste pentru sistemul și metoda conform invenției, cu privire la efectele de stimulare a
21 proliferării celulelor stem menzechimale, respectiv a diferențierii în adipocite, condrocite și
osteocite. Rezultatul acestor teste este prezentat mai jos:

23 1. Pentru proliferarea Celulelor stem Mesenchimale

25 Proliferarea celulelor stem mezenchimale s-a efectuat din pasajul nr. 3, în plăci cu 12
godeuri, utilizând mediul de proliferare complet.

27 Au fost efectuate teste în condiții standard (cultura control) și în condiții de expunere la
sistemul conform invenției, la setările A -6,93 Hz, B-7,69 Hz, C-8,46 Hz și D-23 Hz.

29 Culturile au fost expuse la sistem timp de 2 h pe zi, începând cu 24 h de la instalarea
în cultură, timp de 3 zile (la 24, 48 și 72 h).

31 La 48 h, s-a trecut la înlocuirea serului cu mediu proaspăt.

33 La 20 și 96 h de cultivare, mediul a fost înlocuit cu mediul la care s-a adăugat 0,1%
reactiv MTS, s-a incubat pentru 3 h, apoi s-a colectat supernatantul și s-a măsurat activitatea
optică la 490 nm (testul MTS).

35 După efectuarea testului la 20 h (test inițial), s-a trecut la schimbarea mediului cu mediu
de creștere obișnuit pentru MSC, în locul mediului suplimentat cu MTS.

37 S-au înregistrat indicii celulari inițiali (la 20 h) și apoi la 96 h, astfel încât s-au normalizat
indicii pentru fiecare cultură în parte, evitându-se astfel variațiile generate de încărcarea
neuniformă cu celule.

39 Rezultatele din 3 experimente independente, pentru cele 3 variante și pentru control sunt
sintetizate în tabelul 1:

41 *Tabelul 1*

	Nenormalizat	Normalizat 96-20 h	p
Control	100	100	
A	102	104	< 0,1
B	118	123	< 0,05
C	106	109	< 0,05

RO 130324 B1

În conformitate cu datele de mai sus, se observă o stimulare a proliferării celulelor stem la setarea B (frecvență medie) cu un factor de aproximativ 23% ($p < 0,05$). Similar, dar cu un coeficient mai mic, statistic semnificativ, s-a observat și la frecvența mai mare (9%, $p < 0,05$) în timp ce, la frecvența cea mai scăzută, valorile nu au fost semnificative statistic.

Graficul de creștere a celulelor stem analizate este redat în fig. 21.

În conformitate cu datele de mai sus, se observă o stimulare a proliferării celulelor stem la setarea B (frecvență medie) cu un factor de aproximativ 23% ($p < 0,05$). Similar, dar cu un coeficient mai mic, statistic semnificativ, s-a observat și la frecvența mai mare (9%, $p < 0,05$) în timp ce, la frecvența cea mai scăzută, valorile nu au fost semnificative statistic. În fig. 22...24 sunt redate imagini ale culturilor ADSC la 48 h, Obiectiv 20X (1, neexpus), comparative cu cultura expusă la frecvența optimă de 7,69 Hz (2, Ob. 20 X și 3, ob. 10x). Se poate observa morfologia tipică a celulelor stem (morfologie de celule fibroblastice) care este conservată în celulele expuse, precum și diferența de densitate celulară (mai mare la celulele expuse).

Pentru diferențierea Adipocitelor:

Diferențierea adipocitelor din celule stem mezenchimale s-a efectuat din pasajul nr. 4, în plăci cu 12 godeuri, utilizând mediile de diferențiere și menținere a diferențierii adipocitelor complete.

Au fost efectuate teste în condiții standard (cultura control) și în condiții de expunere la sistemul conform invenției, la setările A, B, C.

Culturile au fost expuse la dispozitivul ED timp de 2 h pe zi, începând cu 24 h de la instalarea în cultură, timp de 3 zile (la 24, 48 și 72 h). La 48 h, s-a procedat la înlocuirea serului cu mediu proaspăt. După aceea, s-au făcut expuneri la fiecare 3 zile, câte 2 h. S-a efectuat o ultimă determinare (test MTS) la finalul experimentului (ziua 18).

La 20, 96 h și la 18 zile de cultivare, mediul a fost înlocuit cu mediul de același tip, suplimentat cu 0,1% reactiv MTS, s-a incubat pentru 3 h, apoi s-a colectat supernatantul și s-a măsurat activitatea optică la 490 nm (testul MTS). După efectuarea testului la 20 h (test inițial), s-a procedat la schimbarea mediului cu mediul de inducere a diferențierii, în locul mediului suplimentat cu MTS, iar ulterior cu mediul de menținere a diferențierii.

S-au înregistrat indicii celulari inițiali (la 20 h) și apoi la 96 h și la 18 zile, astfel încât s-au normalizat indicii pentru fiecare cultură în parte, evitându-se astfel variațiile generate de încărcarea neuniformă cu celule.

Rezultatele din 3 experimente independente, pentru cele 3 variante și pentru control sunt sintetizate în tabelul 2:

Tabelul 2

Indicii de diferențiere adipocitară

	Nenormalizat	Normalizat (96...20 h)	p
Control	100	100	
A	102	104	< 0,1
B	118	123	< 0,05
C	106	109	< 0,05

În cazul frecvenței d, se observă că se reduce numărul celulelor comparativ cu martorul, ceea ce ne demonstrează că armonică 3 a frecvenței principale are efecte negative și în consecință armonicile trebuie reduse la maxim, conform invenției, se reușește să le reducem la un nivel sub 0,2%.

RO 130324 B1

1 În conformitate cu datele de mai sus, se observă stimularea diferențierii celulelor stem
în adipocite la setarea B (frecvența medie) cu un factor de aproximativ 12% ($p < 0,05$). Similar,
3 dar cu un coeficient mai mic, statistic semnificativ, s-a observat și la frecvență mai mare (5%,
 $p < 0,05$) în timp ce la frecvența cea mai scăzută, valorile nu au fost semnificative statistic.
5 Frecvența cea mai ridicată (D) nu evidențiază însă aceleași efecte. Aceeași tendința a fost
observată și la timpul final, chiar dacă intensitatea efectului a fost ușor mai scăzută. Aparent,
7 efectul predominant este însă asociat cu fenomenul de proliferare celulară, în etapa în care
fracția de celule stem este încă ridicată, după care se intră într-un relativ platou, numărul de
9 celule nu mai cresc, o dată cu intrarea în faza de diferențiere. Colorația specifică pentru lipide
a fost pozitivă în toate culturile.

11 Pentru Diferențierea Condrocitelor:

Diferențierea condrocitelor din celule stem mezenchimale s-a efectuat din pasajul nr. 4,
13 în plăci cu 96 de godeuri, utilizând mediile de diferențiere a condrocitelor.

Au fost efectuate teste în condiții standard (cultura control) și în condiții de expunere la
15 sistemul conform invenției, la setările A, B, C.

Culturile au fost expuse la dispozitivul ED timp de 2 h pe zi, începând cu 24 h de la
17 instalarea în cultură, timp de 3 zile (la 24, 48 și 72 h).

La 48 h, s-a procedat la înlocuirea serului cu mediu proaspăt. După aceea, s-au făcut
19 expuneri la fiecare 3 zile, câte 2 h. S-a efectuat o ultimă determinare (test MTS) la finalul
experimentului (ziua 18).

21 La 20, 96 h și la 18 zile de cultivare, mediul a fost înlocuit cu mediul de același tip,
suplimentat cu 0,1% reactiv MTS, s-a incubat pentru 3 h, apoi s-a colectat supernatantul și s-a
23 măsurat activitatea optică la 490 nm (testul MTS). După efectuarea testului la 20 h (test inițial),
s-a procedat la schimbarea mediului cu mediul de diferențiere obișnuit pentru condrocite, în
25 locul mediului suplimentat cu MTS. S-au înregistrat indicii celulari inițiali (la 20 h) și apoi la 96 h
și la 18 zile, astfel încât s-au normalizat indicii pentru fiecare cultură în parte, evitându-se astfel
27 variațiile generate de încărcarea neuniformă cu celule.

Rezultatele din 3 experimente independente, pentru cele 3 variante și pentru control sunt
29 sintetizate în tabelul 3:

Tabelul 3

	Nenormalizat	Normalizat (96...20 h)	P	Final (18 zile)	
Control	100	100			
A	101	101		100	
B	106	105	<0,05	105	<0,05
C	103	102		102	

37 În conformitate cu datele de mai sus, se observă o stimulare a diferențierii condrocitelor
la setarea B (frecvența medie) cu un factor de aproximativ 6% ($p < 0,05$), la 96 h, respectiv 5%
39 în final. Celelalte frecvențe au rezultat într-o stimulare modestă, nesemnificativă statistic.

Colorația specifică pentru Ca a fost pozitivă în toate culturile.

41 Pentru Diferențierea Osteocitelor:

Diferențierea osteocitelor din celulele stem mezenchimale s-a efectuat din pasajul nr.
43 4, în plăci cu 12 de godeuri, utilizând mediile de diferențiere a osteocitelor.

Au fost efectuate teste în condiții standard (cultura control) și în condiții de expunere la
45 sistemul conform invenției, la setările A, B, C.

RO 130324 B1

Culturile au fost expuse la dispozitivul ED timp de 2 h pe zi, începând cu 24 h de la instalarea în cultură, timp de 3 zile (la 24, 48 și 72 h). La 48 h s-a trecut la înlocuirea serului, cu mediu proaspăt. După aceea s-au făcut expuneri la fiecare 3 zile, câte 2 h. S-a făcut o ultimă determinare (Test MTS) la finalul experimentului (ziua 18). La 20, 96 h și la 18 zile de cultivare, mediul a fost înlocuit cu mediul de același tip, suplimentat cu 0,1% reactiv MTS, s-a incubat pentru 3 h, apoi s-a colectat supernatantul și s-a măsurat activitatea optică la 490 nm (testul MTS). După efectuarea testului la 20 h (test inițial), s-a procedat la schimbarea mediului cu mediu de diferențiere obișnuit pentru osteocite, în locul mediului suplimentat cu MTS.

S-au înregistrat indicii celulari inițiali (la 20 h) și apoi la 96 h și la 18 zile, astfel încât s-au normalizat indicii pentru fiecare cultură în parte, evitându-se astfel variațiile generate de încărcarea neuniformă cu celule.

Rezultatele din 3 experimente independente, pentru cele 3 variante și pentru control, sunt sintetizate în tabelul 4.

Tabelul 4

	Nenormalizat	Normalizat (96...20 h)	P	Final (18 zile)	
Control	100	100			
A	102	102		102	
B	109	111	< 0,05	110	< 0,05
C	103	104		104	

În conformitate cu datele de mai sus, se observă o stimulare a diferențierii osteocitelor la setarea B (frecvență medie) cu un factor de aproximativ 11 % ($p < 0,05$), la 96 h, respectiv 11% la final. Setarea C stimulează de asemenea proliferarea, cu 3%, respectiv 4% în final, semnificativ statistic. Colorația specifică pentru Ca cu Alizarin red a fost pozitivă în toate culturile. Au fost prelevate probe ce urmează să fie analizate pentru a identifica eventuale perturbări în transducția semnalului.

Concluziile generale sunt că expunerea la sistemul conform invenției, la toate setările, afectează ritmul de proliferare, respectiv cel de diferențiere.

Efectele Setării "B" (7,92 HZ) conduc la rezultatele maxime atât pentru proliferarea celulelor stem tumorale, cât și asupra diferențierii în lineajele celulare adipocitar, condrocitar și osteocitar.

Setarea "A" produce efectele minime asupra funcțiilor celulare, rezultatele de stimulare fiind lipsite de semnificație statistică.

Setarea "C" produce efecte semnificative statistic la proliferarea celulelor stem, dar mai puțin intense pentru diferențierea adipocitelor și osteocitelor, cu semnificație statistică redusă.

Setarea "D" nu produce efecte semnificative asupra proliferării celulare și nici asupra feneomenelor de diferențiere.

Analiza moleculelor de transducție a semnalului a evidențiat semnături specifice pentru tipurile de celule - ADMSC, adipocite și osteocite.

Semnăturile sunt conservate corect în cursul expunerii la câmpul magnetic, neapărând perturbări ale nivelului relativ între celulele martor și tratate, raport care este totuși specific pentru fiecare tip celular în parte. Remarcabilă este scăderea expresiei unor kinaze implicate în proliferare (de exemplu ERK V2) de la celulele proliferante la celulele diferențiate.

Compoziția celulelor din țesutul gingival include keratina, care este o substanță proteică ce se află în compoziția multor tipuri de celule. În consecință, cititorii familiarizați vor aprecia cu ușurință că aparatul poate fi folosit de asemenea pentru tratarea țesuturilor celulare care include

RO 130324 B1

1 în compoziția lor keratină, precum părul și pielea, în vederea creșterii numărului de celule de
regenerare și eliminarea ridurilor sau pentru alte afecțiuni ale pielii; și pentru îmbunătățirea
3 integrării implanturilor, fie dentare sau de altă natură, prin îmbunătățirea fundației de implant
înainte de implant și a accelerării regenerării după implant.

5 Sistemul, conform invenției, poate fi folosit, în consecință, pentru o gamă largă de
utilizări cosmetice și terapeutice și realizări alternative, luând în considerare variația adâncimii
7 regiunii supuse unui câmp electromagnetic optim relativ la suprafața externă,
precum pielea sau osul maxilarului. Mai simplu, adâncimea unei emisii optime poate varia prin
9 adăugarea sau înlăturarea unor spire la bobina **30**.

11 Astfel, un prim exemplu de utilizare conform invenției, arătat în fig. 5, este prezentat în
fig. 13, și ilustrează un mediu de rezonanță înglobat într-o bobină **30** înfășurată în jurul unui
element suport **40**, conectată la un generator **10**, prins sau fixat altfel pe un pansament flexibil
13 sau o bandă **1301** pusă pe abdomenul subiectului **1302** peste o zonă localizată **1303** ce
urmează a fi tratată. Această realizare poate fi utilizată pentru a supune un organ intern, de
15 exemplu ficat sau rinichi, câmpului EM ELF din invenție. În acest exemplu, regenerarea ficatului
se va produce ca rezultat al celulelor progenitoare care există în ficat și care vor prolifera ca
17 urmare a acțiunii câmpului EM ELF.

19 Al doilea exemplu de utilizare a sistemului conform invenției, din fig. 5, este prezentat
în fig. 14, care ilustrează din nou un mediu de rezonanță **20** înglobat într-o bobină **30** înfășurată
în jurul unui element suport **40**, conectată la un generator **10**, prins sau fixat altfel pe o curea
21 ajustabilă **1401** fixată pe capul subiectului **1302** pe zona localizată **1303** care urmează să fie
tratată. Această realizare poate fi folosită pentru a supune epiderma subiectului **1302** unui câmp
23 EM ELF prezentat în invenție, în scopul de a îmbunătăți elasticitatea și a reduce ridurile,
încrêșturile etc. În mod alternativ, aceeași realizare poate fi folosită pentru a rezolva problema
25 căderii părului.

27 O alternativă a prezentei realizări, arătată în fig. 15, ia în considerare utilizarea simultană
a mai multor medii de rezonanță **20**, prinsă sau altfel fixată pe o curea ajustabilă **1501**, care este
conectată la un generator **10** care să asigure uniformitatea semnalului la fiecare mediu de
29 rezonanță **20** și să evite orice interferență sau perturbare a respectivelor câmpuri EM ELF în
respectivele regiuni **1303**. Această realizare poate fi utilizată pentru tratarea ridurilor și a altor
31 problemele ale pielii pe o arie mai mare a subiectului, precum vergeturi, celulită etc., sau
rezolvarea problemei căderii părului.

33 Este ușor de înțeles de către o persoană cu pregătire în domeniu că foarte multe
realizări alternative sunt posibile pe baza principiilor descrise mai sus, fără a se îndepărta de
35 la scopul acestei prezentări. În special cu referire la utilizarea simultană a mai multor medii de
rezonanță **20**, asemenea celor descrise mai sus și arătate în fig. 15, o alternativă a acestei
37 realizări este arătată în fig. 16, care încă o dată ia în considerare utilizarea mai multor medii de
rezonanță prinse sau altfel fixate pe o mască facială **1601**, fiecare dintre acestea conectate la
39 un generator **10**, prin care această realizare poate fi din nou utilizată pentru tratarea ridurilor,
încrêșturilor etc. Ca o alternativă, poate fi folosită o cască care se pune pe cap, diferită de
41 masca facială. Realizări diferite iau în considerare utilizarea mai multor medii de rezonanță **20**,
prinse sau altfel fixate pe un mediu suport care este în mod tipic utilizat pentru perioade mai
43 lungi de timp, în special în forma unei saltele sau a unei perne. Asemenea realizări sunt
considerate în mod special avantajoase pentru prevenirea ulcerărilor de decubit, care sunt
45 cunoscute că se produc atunci când subiectul este ținut la pat după o procedură, o perioadă
îndelungată de timp.

RO 130324 B1

Mai mult, utilizarea sistemului conform invenției nu este limitată la celule umane sau animale, ci, spre exemplu, a dovedit efecte benefice și asupra celulelor vegetale. În consecință, un alt exemplu de utilizare a sistemului conform invenției este arătat în fig. 18, care ilustrează o pereche de medii de rezonanță **20**, fiecare înglobat într-o bobină **30** înfășurată în jurul unui element suport **22** pe un mediu suport **40** conectat la un generator **10**, în această realizare prin sau altfel fixat pe o curea ajustabilă **1802** aflată pe tulpina unei plante **1801**.

Mai multe efecte benefice care se nasc din aplicarea unui câmp magnetic de extrem de joasă frecvență pot fi așteptate în următoarele cazuri: reumatism acut și cronic, dureri articulare, artrită, osteoporoză, circulație sanguină deficitară, disfuncții sexuale, insomnie, nevroze, probleme de concentrare, meteo-sensibilitate, probleme de respirație, problem metabolice etc. Se poate spune că aplicarea unui câmp magnetic de joasă frecvență ELF asupra țesutului celular poate determina următoarele efecte principale: efect antiinflamator, efect neo-antigenic prin creșterea proliferației celulelor endoteliale și tubularizarea acestora, și o producere crescută de fibroastei, efect de repartelizare prin stimularea formării de colagen; îmbunătățirea fertilității prin creșterea proliferației celulelor spermatogene.

În consecință, sistemul invenției poate fi utilizat pentru proliferarea creșterii țesuturilor celulare *in vitro*, precum epiderma, corneea, țesutul endotelial hepatic, ligamente, membrane, pe lângă altele. În special, după cum s-a sugerat prin experimentele descrise mai sus, depozitele de celulele prelevate pot utiliza metoda și sistemul invenției pentru o proliferare economică, a celulelor stem și celulelor progenitoare.

În descriere, termenii "constă/cuprinde, a constat/a inclus - constând/incluzând", sau orice altă variație a acestora care include termenii "include - a inclus - incluzând" sau orice altă variație a acestora, sunt considerate a fi pe deplin interschimbabile și ar trebui să fie permisă interpretarea în forma cea mai largă posibil și vice-versa.

Invenția nu este limitată la realizările descrise în prezenta, iar acestea pot varia atât în construcție, cât și în detaliu.

RO 130324 B1

Revendicări

1
3 1. Sistem pentru proliferarea celulelor stem în țesut celular *in vivo*, prin aplicarea locală
5 a unui câmp magnetic de extrem de joasă frecvență (ELF) compus dintr-un generator (10)
pentru producerea unui semnal de curent sinusoidal de extrem de joasă frecvență, și cel puțin
un mediu de rezonanță (20) conectat la generator (10), în care, într-o primă variantă:

7 - generatorul (10) produce un semnal de curent constant sinusoidal de extrem de joasă
frecvență ce are o valoare $I_{RMS} = 0,195$ A, o frecvență predeterminată aleasă în mod substanțial
9 în intervalul 7,65 și 7,75 Hz, și o inducție a câmpului magnetic ce are, în mod substanțial, o
valoare $B_{RMS} = 0,75$ mT la o distanță de 3 mm față de suprafața solenoidului suportului de
11 rezonanță, cu armonici în mod substanțial mai mici de 0,2%, care conține:

13 - un oscilator cu cuarț (11) care generează un semnal rectangular de înaltă
frecvență de mare precizie, care este divizat succesiv printr-un prim circuit integrat (11), la
ieșirea căruia se obține frecvența dorită între 3 și 30 Hz, și printr-un al doilea circuit integrat (12)
15 de tip filtru Butterworth de ordinul 8, cu care semnalul dreptunghiular este convertit în semnal
sinusoidal, și

17 - un atenuator (14) de semnal în trepte, pentru a furniza numai o valoare pentru
un curent care să determine o inducție în domeniul 0,25...2 mT, fiecare treaptă a acestui
19 atenuator (14) ducând la o creștere cu 0,25 mT a inducției câmpului magnetic obținută la un
emițător (44) al mediului de rezonanță (20);

21 și în care:

23 - cel puțin mediul de rezonanță (20) conectat funcțional la generator (10), conține cel
puțin un element de bobină (30) ce are un număr de spire înfășurate în jurul unui emițător (44)
fabricat din material magnetic, suportul de rezonanță (20) fiind supus la menționatul semnal de
25 curent ce are o frecvență optimă predeterminată aleasă în mod substanțial în intervalul 7,65
și 7,75 Hz, și inducția câmpului magnetic are în mod substanțial o valoare $B_{RMS} 0,75$ mT la o
27 distanță de 3 mm față de suprafața solenoidului suportului de rezonanță, cu armonici în mod
substanțial mai mici de 0,2%;

29 - câmpul magnetic este aplicat într-o direcție transversală pe o regiune localizată a
celulelor stem.

31 2. Sistem, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** primul circuit integrat (11)
conține un numărător sincron (122), un prim (121) și un al doilea (125) numărător asincron, o
33 multitudine de rezistoare (123₁...123₈) și o multitudine de comutatoare (124₁...124₈), primul
circuit (11) integrat fiind configurat să comute unul sau mai mulți rezistori din multitudinea de
35 rezistoare prin unul sau multe comutatoare din multitudinea de comutatoare, și să dividă
frecvența prin $N = 1$ la 256 cu numărătorul sincron (122) să dividă frecvența prin 2^8 cu primul
37 numărător asincron (121) ca o funcție a rezistorilor comutați (123₁...123₈).

39 3. Sistem, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** atenuatorul (14) de
semnal în trepte (14) conține 8 trepte, fiecare treaptă fiind adaptată să crească inducția
câmpului magnetic al mediului de rezonanță (20) cu 0,25 mT.

41 4. Sistem, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** generatorul (10) este
configurat suplimentar să ajusteze semnalul de curent în conformitate cu o adâncime anatomică
43 cunoscută, care este adâncimea la care se află celulele organice în interiorul regiunii relative.

45 5. Sistem, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** adâncimea este în
intervalul de la 1 mm la 100 mm, de preferat 3 mm.

47 6. Sistem, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** suportul (40) este fabricat
din material paramagnetic.

RO 130324 B1

7. Sistem, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** emițătorul (**44, 70**) conține două porțiuni ramificate paralele (**71, 72**), care se proiectează dintr-o porțiune de bază, definind o formă de U sau de oală, este fabricat integral din material magnetic, și cel puțin un element de bobină (**30**) este înfășurat pe porțiunea de bază. 1
3

8. Sistem pentru proliferarea celulelor stem în țesut celular, prin aplicarea locală a unui câmp magnetic de extrem de joasă frecvență (ELF) compus dintr-un generator (**10**) pentru producerea unui semnal de curent sinusoidal de extrem de joasă frecvență, și cel puțin un mediu de rezonanță (**20**) conectat la generatorul (**10**), în care, într-o a doua variantă: 5
7

- generatorul (**10**) produce un semnal de curent constant sinusoidal de extrem de joasă frecvență ce are o singură valoare, o frecvență predeterminată aleasă în mod substanțial în intervalul 7,65 și 7,75 Hz, astfel încât inducția câmpului magnetic să aibă, în mod substanțial, o valoare $B_{RMS} = 0,75$ mT la o distanță dorită de suprafața solenoidului mediului de rezonanță, cu armonici în mod substanțial mai mici de 0,2%, care conține: 9
11
13

- un Sintetizator Digital Direct (**101**), adaptat să genereze direct semnalul sinusoidal cu armonici în mod substanțial mai mici de 0,2% și să genereze un semnal de curent sinusoidal precis cu o singura frecvență în interiorul intervalului 7,65 și 7,75 Hz comandat de un procesor; 15
17

- o unitate de amplificare (**103**) a curentului constant sinusoidal pentru a asigura la nivelul emițătorului (**44**) o inducție de până la 3 mT, controlată de procesor (**102**), ieșirea unității de amplificare (**103**) fiind aplicată la terminalele relevante ale generatorului (**10**) care este funcțional conectat cu elementul bobină (**30**) a mediului de rezonanță (**20**); 19
21

și în care:

- cel puțin mediul de rezonanță (**20**) conectat funcțional la generator (**10**) conține cel puțin un element de bobină (**30**) ce are un număr de spire înfășurate în jurul unui emițător (**44**) fabricat din material magnetic, suportul de rezonanță (**20**) fiind supus la semnal de curent menționat, ce are o frecvență optimă predeterminată, aleasă în mod substanțial în intervalul 7,65 și 7,75 Hz, și inducția câmpului magnetic are în mod substanțial o valoare $B_{RMS} = 0,75$ mT la o distanță de 3 mm de suprafața solenoidului suportului de rezonanță, cu armonici în mod substanțial mai mici de 0,2%; 23
25
27
29

- câmpul magnetic este aplicat într-o direcție transversală pe o regiune localizată a celulelor stem. 31

9. Sistem, conform oricăreia dintre revendicările 1 sau 8, **caracterizat prin aceea că** suportul (**40**) este selectat dintr-un grup care conține cel puțin o centură, o mască, un pansament, o cască, cu o multitudine de medii de rezonanță (**20**) conectate la generator (**10**) și poziționate fix pentru a asigura la adâncimea dorită o uniformitate a semnalului și pentru a nu se permite distorsionări sau perturbații ale câmpului magnetic obiectiv măsurat cu teslametru. 33
35
37

(51) Int.Cl.

A61N 2/00 (2006.01);

A61N 2/02 (2006.01)

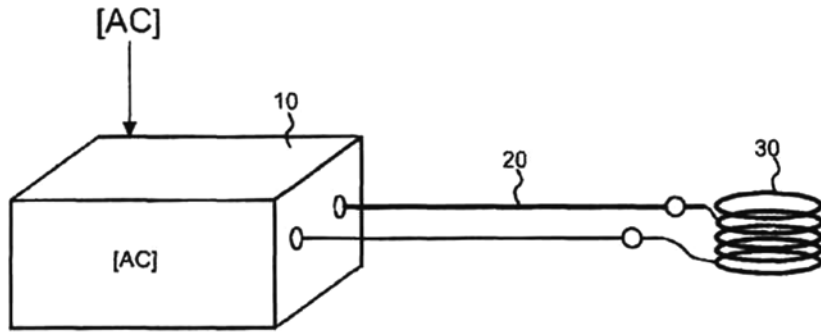


Fig. 1

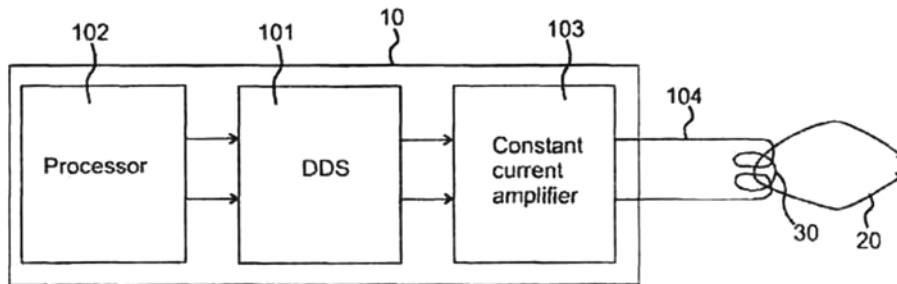


Fig. 2A

(51) Int.Cl.
A61N 2/00 (2006.01);
A61N 2/02 (2006.01)

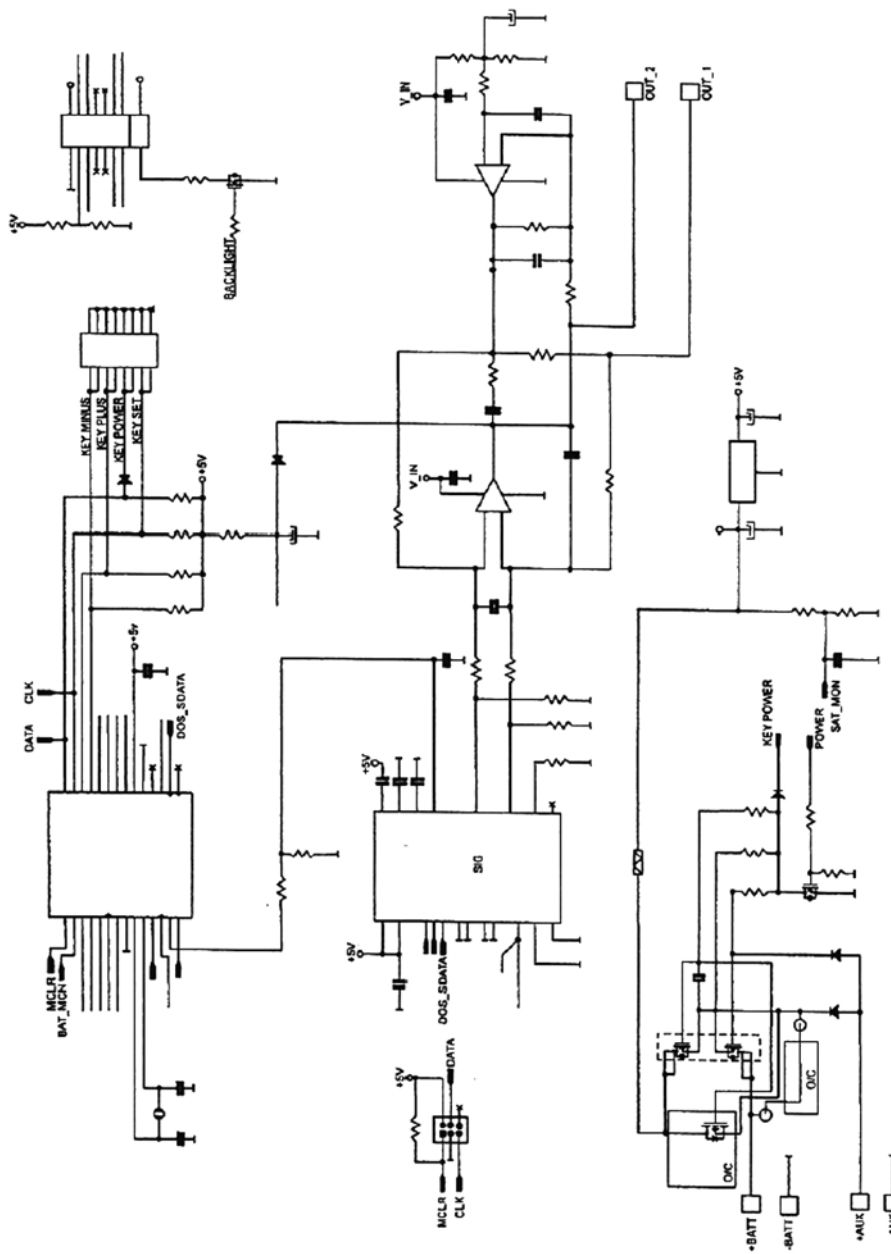


Fig. 2B

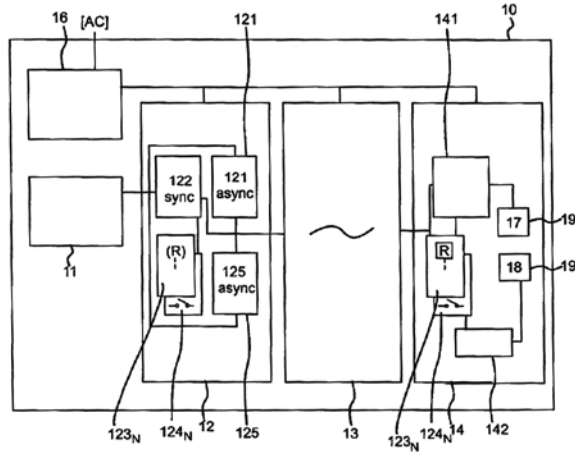


Fig. 2C

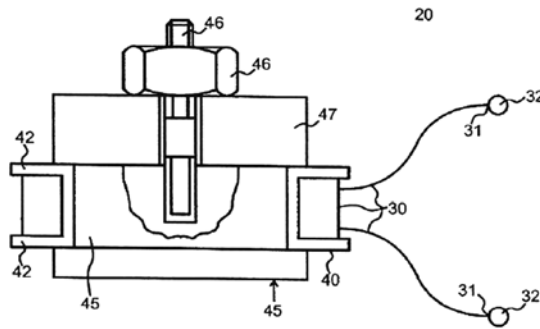


Fig. 3

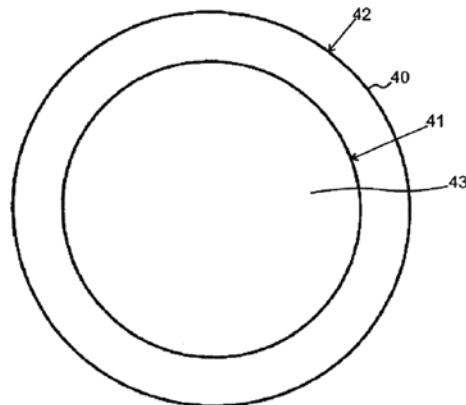


Fig. 4

(51) Int.Cl.

A61N 2/00 (2006.01);

A61N 2/02 (2006.01)

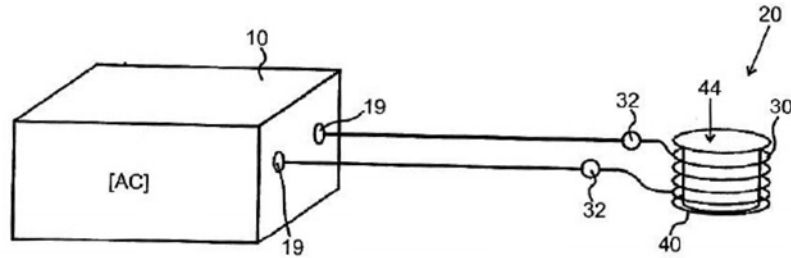


Fig. 5

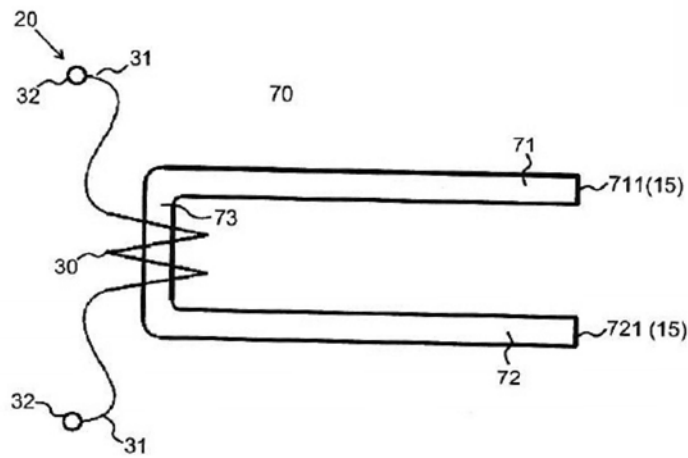


Fig. 7

(51) Int.Cl.
A61N 2/00 (2006.01);
A61N 2/02 (2006.01)

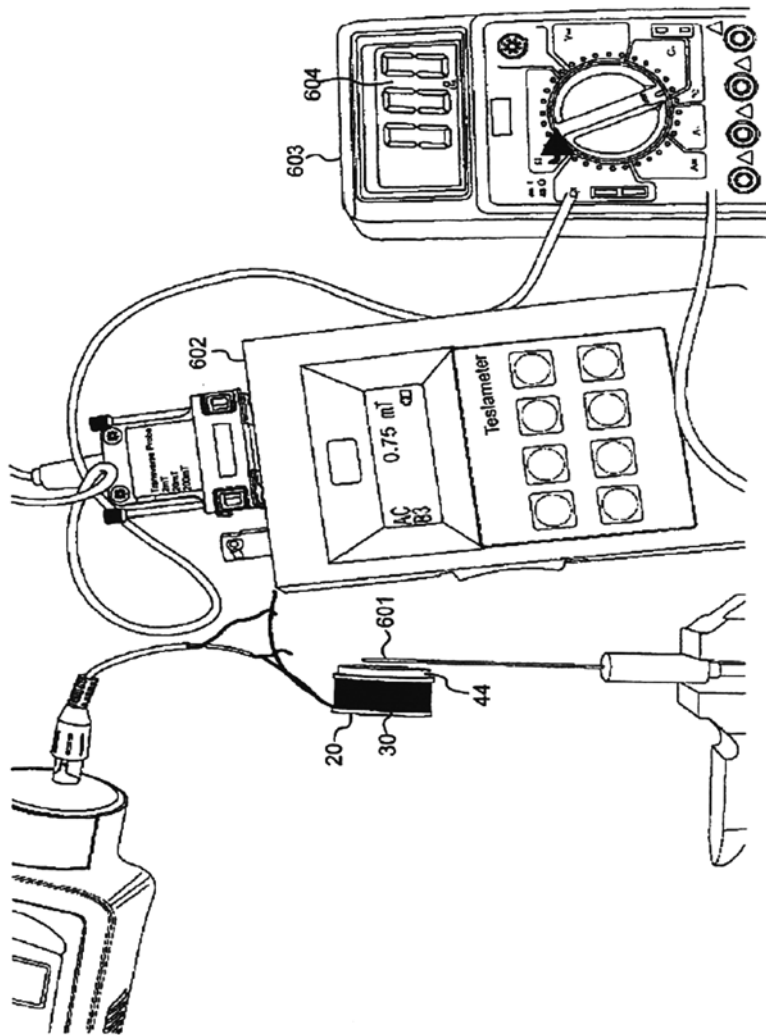


Fig. 6

(51) Int.Cl.

A61N 2/00 (2006.01);

A61N 2/02 (2006.01)

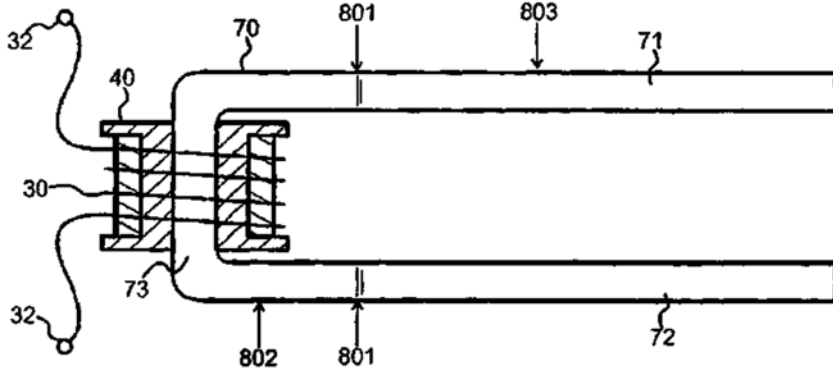


Fig. 8

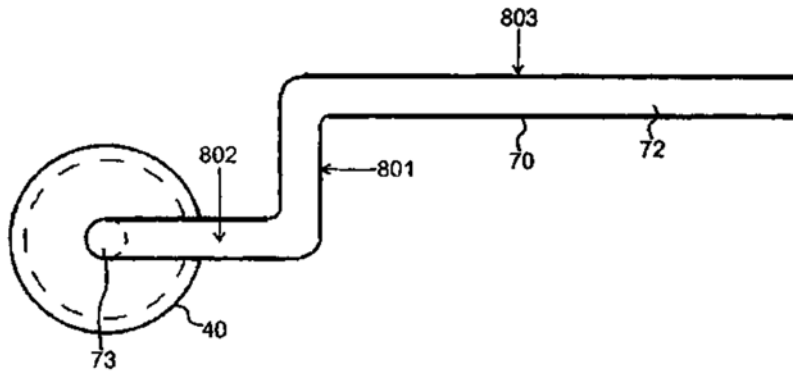


Fig. 9

(51) Int.Cl.

A61N 2/00 (2006.01);

A61N 2/02 (2006.01)

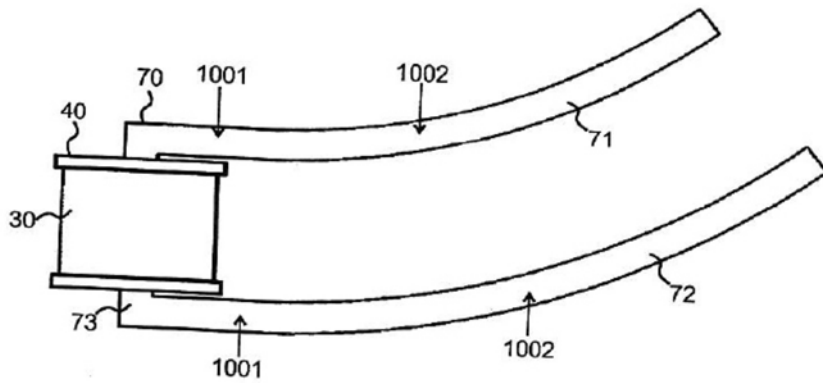


Fig. 10

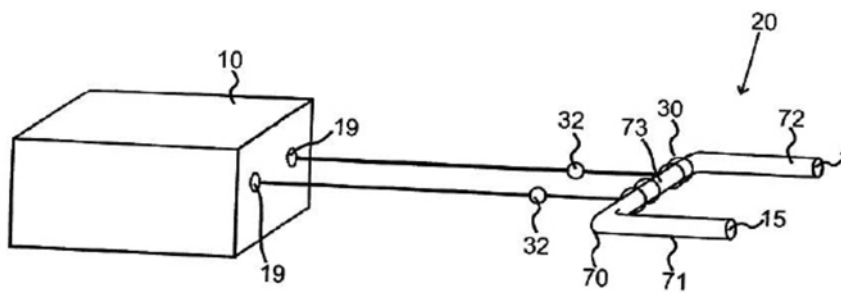


Fig. 11

(51) Int.Cl.
A61N 2/00 (2006.01);
A61N 2/02 (2006.01)

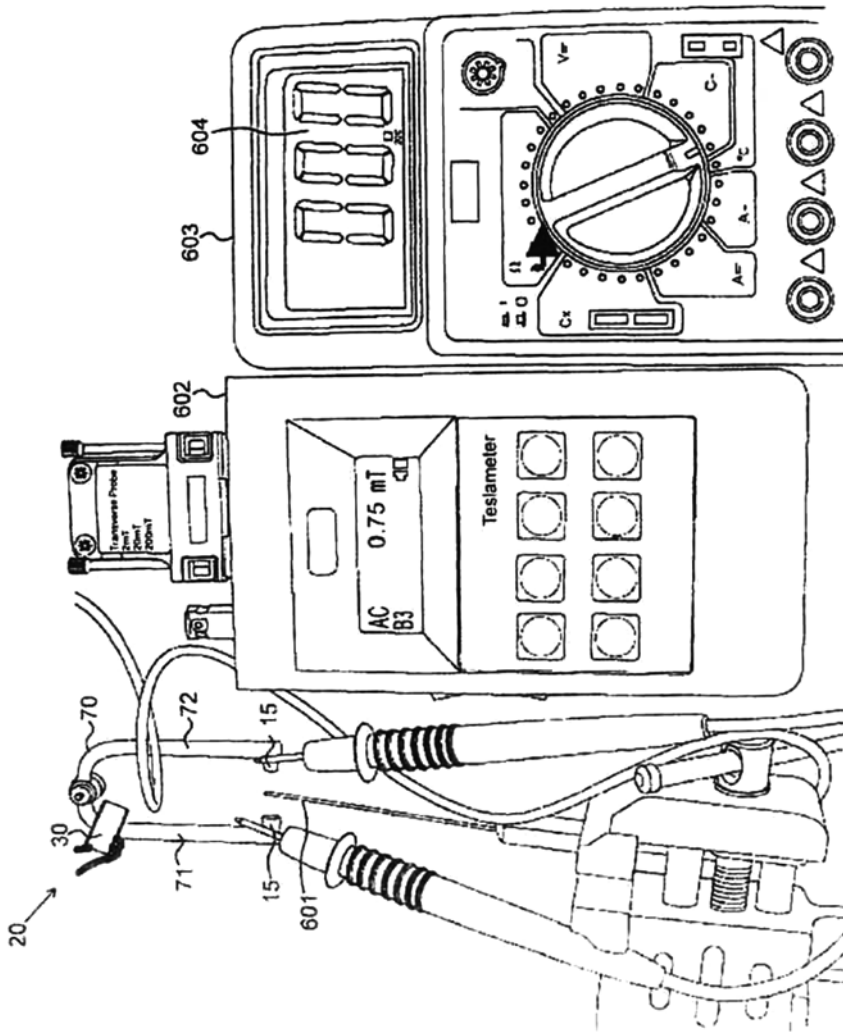


Fig. 12

(51) Int.Cl.

A61N 2/00 (2006.01);

A61N 2/02 (2006.01)

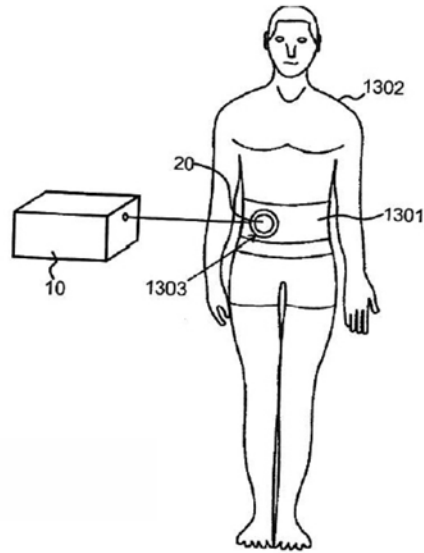


Fig. 13

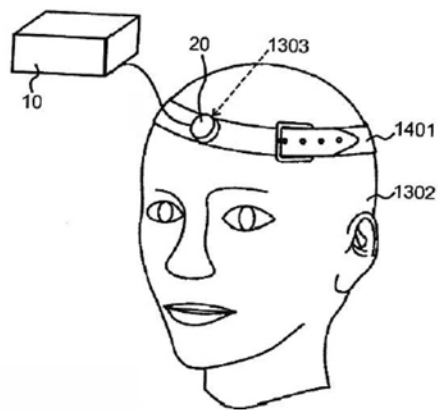


Fig. 14

(51) Int.Cl.

A61N 2/00 (2006.01);

A61N 2/02 (2006.01)

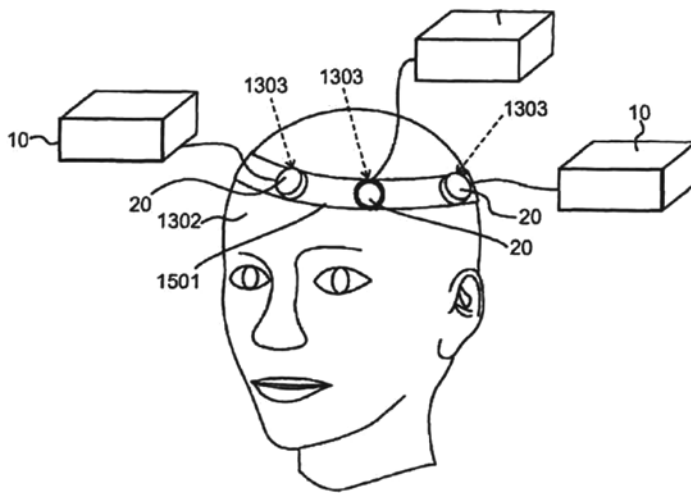


Fig. 15

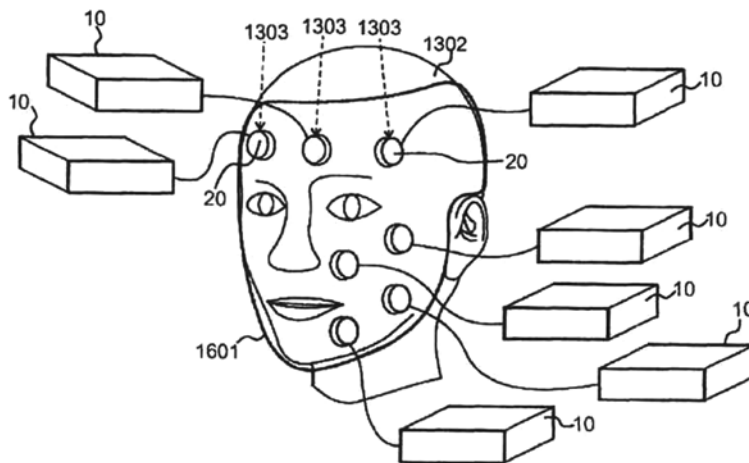


Fig. 16

(51) Int.Cl.

A61N 2/00 (2006.01);

A61N 2/02 (2006.01)

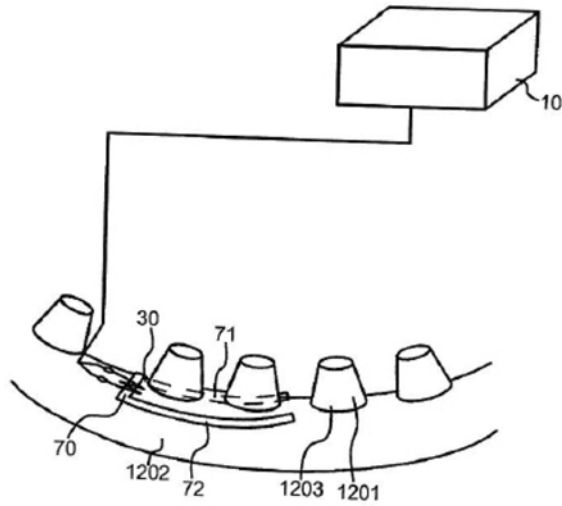


Fig. 17

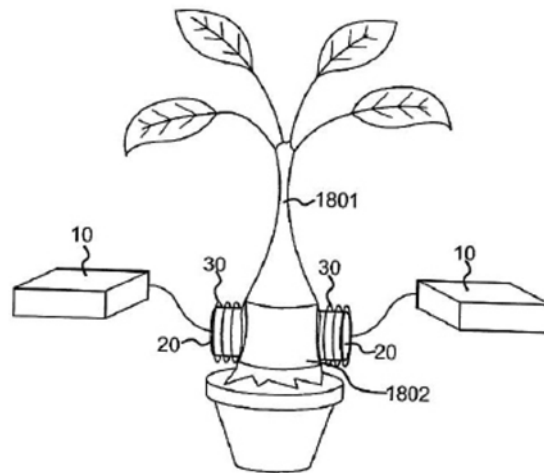


Fig. 18

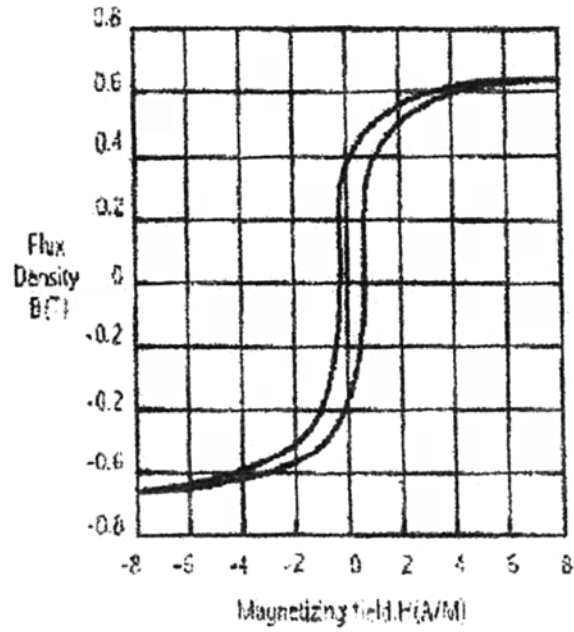


Fig. 19

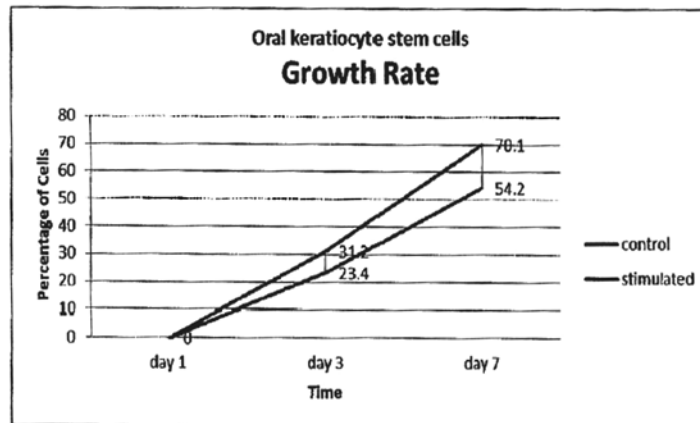


Fig. 20

(51) Int.Cl.

A61N 2/00 (2006.01);

A61N 2/02 (2006.01)

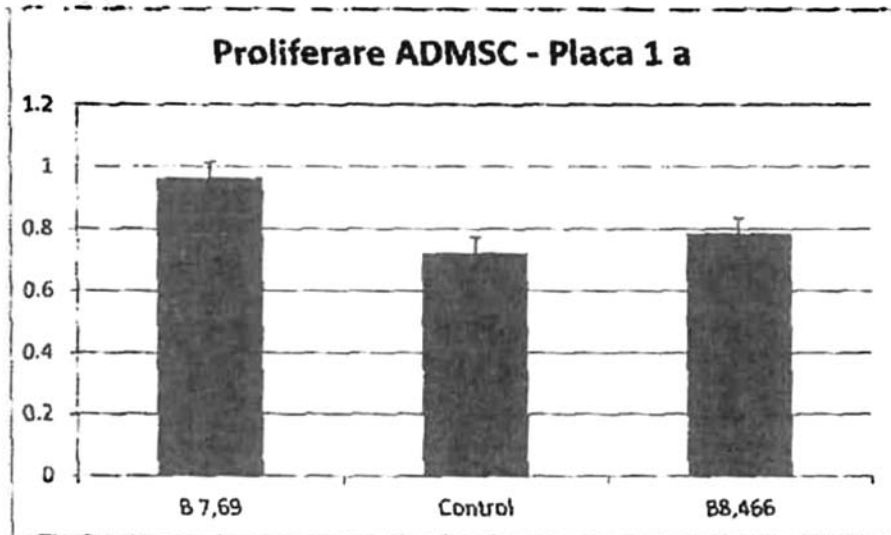


Fig. 21

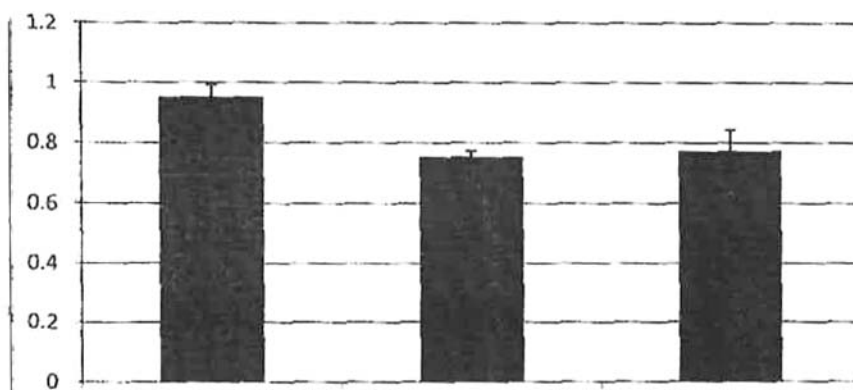


Fig. 22

(51) Int.Cl.

A61N 2/00 (2006.01);

A61N 2/02 (2006.01)



Fig. 23



Fig. 24



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 482/2018