

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191975 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.31

(51) Int. Cl. A61N 1/08 (2006.01)
A61N 1/32 (2006.01)
A61N 1/30 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.03.28

(54) УСТРОЙСТВО ДЛЯ ДОСТАВКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

(31) 62/314,286

(32) 2016.03.28

(33) US

(62) 201892146; 2017.03.28

(71) Заявитель:
АЙКОР МЕДИКЭЛ СИСТЕМС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Ханнаман Эндрю В., Бернард
Роберт М., Морс Стивен А., Рак
Оливер, Хартман Адам, Кокс Томас
Дэвид (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Парамонова К.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) Способы и устройство для воспроизводимой, согласованной и эффективной доставки терапевтического средства субъекту. Изобретение предусматривает устройство для контролируемого введения субъекту терапевтического средства через отверстие, множество проникающих электродов, расположенных с заданным пространственным взаимным расположением относительно отверстия, и генератор электрического сигнала, функционально связанный с электродами.

A2

202191975

202191975

A2

СПОСОБ И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ДОСТАВКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США №62/314,286, поданной 28 марта 2016 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] Настоящее раскрытие направлено на введение профилактических и терапевтических средств пациентам и, более конкретно, на воспроизводимую, согласованную и эффективную доставку профилактических и терапевтических средств, таких как нуклеиновые кислоты, лекарственные средства, пептиды и белки или их комбинации, к определенным областям в выбранных представляющих интерес тканях, которая облегчается локальным применением электрических полей, безопасным, эффективным и последовательным способом в гетерогенных популяциях реципиентов с минимальным обучением пользователей.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Профилактические и терапевтические средства уже давно доставляются пациентам с использованием различных обычных способов введения, таких как местный, пероральный, внутривенный, парентеральный и т.п. После введения пациенту выбранным путем доставка средства в представляющую интерес ткань и его полезное взаимодействие с тканью во многом зависит от присущих ему физико-химических факторов, но может быть облегчена, например, выбранными компонентами доставляемой композиции, такими как носители, активирующие вещества, буферы и вспомогательные вещества и т.п.

[0004] Было показано, что локальное применение электрических сигналов увеличивает распределение и поглощение макромолекул в живой ткани. Применение таких электрических сигналов в ткани в сочетании с введением профилактического или терапевтического средства может оказывать желаемые эффекты на ткань и/или средство, которое должно быть доставлено. В частности, такие способы, как электропорация и ионтофорез, использовали для значительного улучшения распределения и/или поглощения различных средств в ткани. Такие средства включают в себя фармацевтические средства, белки, пептиды и нуклеиновые кислоты, включая в себя последовательности как ДНК, так

и РНК. Потенциальные клинические применения таких способов предусматривают доставку химиотерапевтических лекарственных средств в опухолях, доставку последовательностей нуклеиновых кислот для профилактической и терапевтической иммунизации и доставку последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих терапевтические белки или пептиды.

[0005] Были описаны многие устройства для применения электрических сигналов в ткани с целью улучшения доставки средства. Большинство из них сосредоточено на средствах для эффективного применения электрических сигналов в целевой области ткани. Разработаны различные системы поверхностных и проникающих электродов для получения желаемых электрофизиологических эффектов.

[0006] Эти процедуры предусматривают введение представляющего интерес средства в участок целевой ткани в сочетании с применением электрических полей достаточной величины и продолжительности, чтобы вызвать желаемые эффекты в отношении доставки, распределения и/или эффективности средства. Электрические поля распространяются через два или более электродов в электропроводной связи с тканью. Конфигурации электродов, подходящие для применения посредством этих способов, включают в себя проникающие в ткань электроды, поверхностные контактные электроды и электроды с воздушным зазором. Конкретные конфигурации электродов включают в себя, без ограничения, удлиненные игольчатые или стержневые электроды, точечные электроды, меандровые электроды (т.е. профилированную проволоку), плоские электроды и их комбинации. Конкретный тип и расположение электродов выбирают на основе типа целевой ткани и целей процедуры.

[0007] Важным соображением для применения с этими способами является то, что усиление активности средства зависит от достижения пространственной и временной совместной локализации представляющего интерес средства с электрическим полем. В частности, желаемый результат лучше всего достигается, когда электрические поля распространяются в целевой ткани в присутствии представляющего интерес средства.

[0008] Был описан широкий спектр способов и устройств для применения электрических полей в ткани в присутствии представляющего интерес средства с целью улучшения доставки средства в кожу и мышечную ткань. Устройства предусматривают применение как поверхностных, так и проникающих в ткань электродных систем, а также их комбинаций. Несмотря на перспективу, связанную с доставкой электрически опосредованного средства и потенциальными клиническими применениями этих способов, прогресс был затруднен из-за отсутствия эффективных средств для достижения общей цели эффективной и надежной доставки средств с использованием этих способов. Одним из

наиболее значительных недостатков существующих систем является невозможность добиться надежного и последовательного применения от субъекта к субъекту. Значительные источники этой изменчивости обусловлены различиями в технике и уровне квалификации оператора. Другие источники изменчивости, которые не учитываются современными системами, включают в себя различия в физиологических характеристиках между пациентами, которые могут повлиять на применение процедуры. Другие соображения для разработки подходящих устройств включают в себя их простоту применения и реализацию разработок, которые уменьшают частоту и значимость потенциальных ошибок пользователя.

[0009] Учитывая, что безопасное, надежное, точное и согласованное применение клинических способов лечения крайне желательно, разработка улучшенных систем применения вполне оправдана. Такое развитие должно включать в себя средства для минимизации связанной с оператором вариабельности, в то же время предоставляя средства для учета различий в характеристиках пациентов, которые могут встречаться во время широкого клинического применения доставки электрически опосредованного средства. Другими словами, конкретные области для уточнения включают в себя способность поддерживать постоянную производительность среди гетерогенных популяций реципиентов и снижение уровня подготовки и навыков, необходимых для эффективного применения пользователем. Кроме того, устройство должно быть разработано таким образом, чтобы избежать ошибок пользователя или устройства и минимизировать их влияние, когда они происходят.

[0010] Настоящий предшествующий уровень техники предоставлен для краткого ознакомления с приведенным ниже кратким раскрытием и подробным описанием настоящего изобретения. Настоящий предшествующий уровень техники не предназначен в качестве помощи в определении объема заявленного предмета и не рассматривается как ограничение заявленного предмета до вариантов осуществлений, которые решают любые или все представленные выше недостатки или проблемы.

Сущность настоящего изобретения

[0011] В настоящем раскрытии предусмотрены способы и устройство для воспроизводимой, согласованной и эффективной доставки терапевтических средств, таких как нуклеиновые кислоты, фармацевтические лекарственные средства, пептиды и белки или их комбинации, пациентам или субъектам, с использованием электрически опосредованной доставки терапевтических средств (EMTAD). Как используется в настоящем документе, пациента альтернативно называют субъектом и наоборот.

Использование термина «пациент» не требует, чтобы пациент находился под опекой врача, хотя это возможно.

[0012] Согласно одному аспекту предусмотрено устройство для доставки терапевтического средства к заданному участку в теле пациента или субъекта, содержащий узел для контролируемого введения терапевтического средства субъекту, содержащий резервуар для терапевтического средства, по меньшей мере одно отверстие, через которое вводится средство, и контролируемый источник энергии, достаточный для передачи заданного количества терапевтического средства с заданной скоростью из резервуара через отверстие в заданный участок в теле субъекта. Кроме того, устройство может содержать множество проникающих электродов, расположенных с заданным пространственным взаимным расположением относительно отверстия, и средства для получения электрического сигнала, функционально связанные с электродами.

[0013] Другие аспекты настоящего раскрытия предусматривают способы, предусматривающие введение терапевтического средства (TEA) в контролируемой пространственной и временной связи с введением электрического сигнала (ESA).

[0014] Выгоды и преимущества для некоторых вариантов осуществлений в соответствии с настоящими принципами многообразны. Некоторые варианты осуществлений позволяют выбирать глубину проникновения иглы и электрода, позволяя вводить в различные типы желаемой ткани (например, дерму, мышцу и т.д.) среди гетерогенных популяций с различной массой тела и составом тела. Эти варианты осуществлений также облегчают адаптацию способов для применения в конкретных целевых популяциях, например, но без ограничения, мужчин, в отношении терапевтических средств для лечения злокачественной опухоли, таких как терапевтические средства для лечения злокачественной опухоли предстательной железы, индивидуумов для вакцинации и/или лечения, таких как беременные женщины в отношении вакцинации или лечения от вируса Зика, маленькие дети в отношении вакцин для детей, включая в себя противораковые вакцины, и так далее. Предусмотренные в настоящем документе системы и способы, предусматривающие элементы разработки, делают системы и способы устойчивыми к случайной разрядке средства или потенциальному неправильному использованию, например, из-за бросания, сотрясения и/или падения. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены устройства, выполненные с возможностью множества глубин инъекции. Системы и способы в соответствии с настоящими принципами позволяют использовать многочисленные блокировки безопасности для снижения частоты и/или влияния ошибок пользователя. Они включают в себя элементы, облегчающие надлежащую подготовку и настройку вводимой дозы, гарантируя, что устройство применяется с требуемой силой к

ткани реципиента, обеспечивается удаление защитной крышки и так далее. Системы, устройство и способы в соответствии с настоящими принципами могут обеспечивать доставку строго согласованного терапевтического средства независимо от осуществляющего введение субъекта или типа реципиента. Описанные в настоящем документе системы, устройство и способы могут обеспечивать, например, согласованный профиль силы, который должен быть получен до и во время доставки терапевтического средства, так что реципиенты с изменяющимися кожными и мышечными характеристиками могут согласованно получать определенные дозы.

[0015] В настоящем документе предусмотрено устройство для контролируемой доставки терапевтического средства к заданному участку ткани в теле субъекта, содержащее: узел картриджа, содержащий внешний картридж, внутренний картридж, разъем иглы, емкость, выполненную с возможностью размещения терапевтического средства, причем внешний картридж обеспечивает приемник емкости, выполненный с возможностью приема емкости; аппликатор, содержащий приемник узла картриджа, выполненный с возможностью приема узла картриджа или его части, и детектор вставки, причем детектор вставки выполнен с возможностью распознавания загрузки емкости в приемнике емкости; блокировка емкости, причем блокировка емкости выполнена с возможностью блокировки устройства от приведения в действие до тех пор, пока емкость не будет правильно загружена в приемник емкости; по меньшей мере одно инъекционное отверстие, сообщающееся по текучей среде с терапевтическим средством, когда средство загружается в емкость, и через которое вводится терапевтическое средство; множество проникающих электродов, расположенных с заданным пространственным взаимным расположением относительно отверстия; генератор электрического поля, выполненный с возможностью генерирования электрического сигнала, функционально связанный с электродами; и контролируемый источник энергии, достаточный для передачи заданного количества терапевтического средства с заданной скоростью из емкости через отверстие в заданный участок в теле субъекта.

[0016] Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит иглу. Согласно некоторым вариантам осуществления электроды представляют собой множество удлиненных электродов. Согласно другому варианту осуществления блокировка емкости выполнена с возможностью предотвращения случайного приведения в действие функции картриджа. Блокировка емкости может содержать механическую блокировку. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство содержит вторую блокировку, содержащую излучатель/приемник света, затвор картриджа, блокировку силы, направляющую выравнивания и скошенный щиток, предохранитель спускового механизма,

защитный выключатель, наружную крышку картриджа или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления механическая блокировка содержит язычки, которые перемещаются из первого положения во второе положение емкостью, когда емкость правильно загружена, при этом, когда язычки находятся во втором положении, устройство может приводиться в действие. Согласно другому варианту осуществления блокировка емкости дополнительно содержит по меньшей мере одно блокировочное отверстие емкости. Согласно еще одному варианту осуществления блокировка картриджа обеспечивает оптическую линию смотровой щели через блокировочное отверстие емкости. Согласно еще одному варианту осуществления крышка обнаружения емкости может зацепляться за затвор картриджа через пружину обнаружения емкости. Согласно некоторым вариантам осуществления пружина обнаружения емкости выполнена с возможностью заталкивания резервуара в зацепление с разъемом иглы. Согласно некоторым вариантам осуществления блокировка емкости дополнительно содержит язычок, проходящий от поверхности картриджа, причем язычок выполнен с возможностью взаимодействия с соответствующим элементом фиксации, расположенным в аппликаторе, так что загрузка картриджа в аппликатор физически блокируется, за исключением того, когда язычок отклонен надлежащим образом загруженной емкостью.

[0017] Согласно некоторым вариантам осуществления первая блокировка содержит скошенный щиток, в котором указанная наружная крышка картриджа содержит внутреннюю поверхность, проксимальную к указанному скошенному щитку, и причем указанная внутренняя поверхность дополнительно содержит по меньшей мере один крючок, способный зацепляться за соответствующую стенку, определенную на указанном скошенном щитке. В некоторых случаях устройство дополнительно содержит третью блокировку. В другом случае третья блокировка представляет собой блокировку силы. В еще одном случае блокировка силы воспринимает силу, приложенную к заданному участку ткани субъекта и предотвращает введение терапевтического средства субъекту при приложении недостаточной силы. Согласно некоторым вариантам осуществления блокировка силы дополнительно образует электрический предохранитель внутри аппликатора. Блокировка силы может дополнительно содержать по меньшей мере один контактный датчик силы картриджа.

[0018] В некоторых случаях предусмотренное в настоящем документе устройство дополнительно содержит ключ к емкости, причем ключ выполнен с возможностью скольжения по цилиндру емкости для обеспечения соответствующей стыковки внутри узла картриджа. В некоторых случаях первая блокировка содержит скошенный щиток, который содержит ребро и край, выполненные с возможностью зацепления за заданный участок

ткани субъекта и выполненные с возможностью размещения устройства в натяжении перпендикулярно направлению выдвижения иглы для введения терапевтического средства. Первая блокировка предусмотренного в настоящем документе устройства может содержать скошенный щиток, который содержит контактный датчик силы. Контактный датчик силы может содержать по меньшей мере одну первую контактную площадку, по меньшей мере одну вторую контактную площадку и гибкую схему. Согласно некоторым вариантам осуществления первая блокировка дополнительно содержит скошенный щиток, а указанный скошенный щиток механически смещается по меньшей мере одной контактной пружиной силы.

[0019] Узел картриджа устройства, как предусмотрено в настоящем документе, может дополнительно содержать стержневой щиток. Согласно некоторым вариантам осуществления стержневой щиток дополнительно содержит выпуклость стержневого щитка, отверстие стержневого щитка и пружину стержневого щитка. Согласно некоторым вариантам осуществления первая блокировка содержит скошенный щиток, который содержит по меньшей мере одно отверстие для скользящего перемещения стержневого щитка. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренное в настоящем документе устройство дополнительно содержит по меньшей мере один держатель стержневого щитка для взаимодействия с внешним картриджем. Согласно иллюстративному варианту осуществления держатель стержневого щитка представляет собой металлический опорный кронштейн. Согласно другому иллюстративному варианту осуществления держатель стержневого щитка перемещается по меньшей мере к одной удерживающей стенке в последовательном порядке. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотренное в настоящем документе устройство содержит первую удерживающую стенку, которая может препятствовать проксимальному перемещению стержневого щитка в случае опорожнения указанного устройства на первой выбранной глубине, и вторую удерживающую стенку, которая может препятствовать проксимальному перемещению стержневого щитка после опорожнения указанного устройства на второй выбранной глубине у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления держатель стержневого щитка интегрирован в виде изготовленного способом литья под давлением пластикового элемента крышки наружного картриджа.

[0020] Согласно другому варианту осуществления держатель стержневого щитка примыкает к стержневому щитку и предотвращает перемещение стержневого щитка в проксимальном направлении с помощью храпового механизма. Согласно еще одному варианту осуществления предусмотренное в настоящем документе устройство дополнительно содержит зубчатую рейку, выполненную на стержневом щитке для

уменьшения проксимального движения. В некоторых случаях держатель стержневого щитка предотвращает перемещение стержневого щитка в проксимальном направлении при приложении силы, составляющей по меньшей мере 5 Н. В другом случае держатель стержневого щитка предотвращает перемещение стержневого щитка в проксимальном направлении при приложении силы, составляющей по меньшей мере 15 Н. В некоторых случаях держатель стержневого щитка интегрирован в виде изготовленного способом литья под давлением пластикового элемента в направляющую выравнивания и скошенный щиток. Согласно некоторым вариантам осуществления при загрузке узла картриджа в аппликатор емкость перемещается вперед для стыковки с разъемом иглы и приводит к контакту картриджа с иглой во время введения терапевтического средства. Согласно другому варианту осуществления внутренний картридж перемещается скользящим образом по отношению к внешнему картриджу вдоль общей продольной оси. В некоторых случаях внутренний картридж зацепляется за крышку внутреннего картриджа на дистальном конце, причем крышка внутреннего картриджа фиксирует электроды на месте и обеспечивает опорную поверхность для стержневого щитка.

[0021] Предусмотренное в настоящем документе устройство может дополнительно содержать датчик. Согласно некоторым вариантам осуществления датчик выбирают из группы, состоящей из датчика загрузки картриджа, датчика загруженного картриджа, датчика силы картриджа, датчика положения механизма вставки, детектора вставки, оптического детектора и электрического датчика. Согласно некоторым вариантам осуществления подузел привода загрузки содержит датчик загрузки картриджа и датчик загруженного картриджа. Согласно некоторым вариантам осуществления подузел привода загрузки дополнительно содержит по меньшей мере один направляющий рельс картриджа и двигатель загрузки. Согласно некоторым вариантам осуществления подузел привода загрузки дополнительно содержит соединение с узлом ведущей шестерни, который тянет узел картриджа в приемник узла картриджа через зубчатую рейку на основании внешнего картриджа. Согласно некоторым вариантам осуществления узел ведущей шестерни зацепляется за зубчатую рейку на наружном картридже. Согласно некоторым вариантам осуществления зубчатая рейка содержит по меньшей мере первый зуб зубчатой рейки. Согласно некоторым вариантам осуществления первый зуб зубчатой рейки обеспечивает тактильное ощущение, когда узел картриджа вставлен в принимающий объем узла картриджа. Согласно некоторым вариантам осуществления первый зуб зубчатой рейки обеспечивает устойчивость к кручению. Согласно некоторым вариантам осуществления датчик загрузки картриджа обнаруживает флажок запуска на узле картриджа для запуска загрузки. Согласно некоторым вариантам осуществления датчик загрузки картриджа

обнаруживает флажок запуска на узле картриджа для прекращения загрузки. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит флажок продолжения для продолжения загрузки картриджа. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит детектор вставки, который содержит инфракрасный датчик излучателя/приемника света. Согласно некоторым вариантам осуществления датчик обнаруживает этикетку емкости и проверяет терапевтическое средство.

[0022] В настоящем документе предусмотрено устройство для контролируемой доставки терапевтического средства в заданный участок ткани в теле субъекта, содержащий: узел картриджа, содержащий корпус, разъем иглы, емкость, выполненную с возможностью размещения терапевтического средства, причем корпус содержит приемник емкости, выполненный с возможностью приема емкости; аппликатор, содержащий приемник узла картриджа, и детектор вставки, причем детектор вставки выполнен с возможностью распознавания загрузки емкости в приемник емкости; и по меньшей мере одно инъекционное отверстие инъекционной иглы, через которое вводится терапевтическое средство; множество проникающих электродов, расположенных с заданным пространственным взаимным расположением относительно отверстия; держатель электродов, содержащий множество отверстий, соответствующих заданному специальному расположению электродов и через которые проходят электроды, причем структура держателя электродов предотвращает непреднамеренное перпендикулярное движение электродов относительно направления размещения электродов; генератор электрического поля, выполненный с возможностью генерирования электрического сигнала, который функционально соединен с электродами; и контролируемый источник энергии, достаточный для передачи заданного количества терапевтического средства с заданной скоростью из резервуара через отверстие в заданный участок в теле субъекта.

[0023] Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит иглу. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит пружину вставки электрода или пружину вставки иглы. Согласно некоторым вариантам осуществления проксимальная часть электрода отделена от дистальной части электрода с помощью плеча электрода или изгиба электрода. Согласно некоторым вариантам осуществления держатель электродов обеспечивает функциональное соединение между областью проводящего контакта, расположенной на дистальной области электродов, и контролируемым источником энергии, когда электроды выдвинуты в заданный участок ткани в теле субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления держатель электродов содержит отверстие для иглы, разработанное для прохождения через

него инъекционной иглы. Согласно некоторым вариантам осуществления держатель электродов содержит плоскую структуру, расположенную перпендикулярно относительно удлиненной ориентации электродов. Согласно некоторым вариантам осуществления плоская структура дополнительно содержит отверстие, которое представляет собой отверстие или прорезь, выполненную с возможностью прохождения через нее электрода к заданному участку ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления отверстие содержит по меньшей мере одну трубчатую структуру, расположенную перпендикулярно к плоской структуре. Согласно некоторым вариантам осуществления плоская структура ориентирована перпендикулярно продольным осям электродов. Согласно некоторым вариантам осуществления держатель электродов представляет собой адаптивный держатель электродов. Согласно некоторым вариантам осуществления адаптивный держатель электродов представляет собой пружину сжатия. Согласно некоторым вариантам осуществления пружина сжатия выполнена из металла, полимера или эластомерного материала. Согласно некоторым вариантам осуществления держатель электродов содержит по меньшей мере одну телескопическую трубку. Согласно некоторым вариантам осуществления держатель электродов дополнительно содержит пружину стержневого щитка. Согласно некоторым вариантам осуществления электродная опора дополнительно содержит по меньшей мере один боковой опорный элемент, прикрепленный к электродам по меньшей мере с одним дополнительным шарнирным элементом. Согласно некоторым вариантам осуществления держатель электродов содержит металл, полимер, керамику, композит или сжимаемый матричный материал. Согласно некоторым вариантам осуществления сжимаемой матричный материал выбирают из группы, состоящей из целлюлозы, вспененного пластика, резинового полимера, микроячеистого пластика, вспененного кремния, вспененного полихлоропрена, углеродной пенной матрицы. Согласно некоторым вариантам осуществления держатель электродов выполнен из непроводящего материала. Согласно некоторым вариантам осуществления держатель электродов выполнен из термопластичного материала. Согласно некоторым вариантам осуществления термопластичный материал выбирают из группы, состоящей из поликарбоната, полистирола, полипропилена, акрила или полиэтилена.

[0024] Согласно некоторым вариантам осуществления держатель электродов поддерживает чрескожное выдвижение электрода и устанавливает на глубине в ткани до 60 мм. Согласно некоторым вариантам осуществления проксимальная часть электрода каждого электрода соединена с электродным контактом или контактирует с ним, причем каждый электрод расположен снаружи внутреннего картриджа узла картриджа, причем электродный контакт выполнен с возможностью энергетической связи с соответствующими соединениями на

аппликаторе. Согласно некоторым вариантам осуществления электродный контакт дополнительно содержит наружный контакт внешнего картриджа. Согласно некоторым вариантам осуществления электродный контакт обеспечивает электропроводящую граничную поверхность с соответствующими электродами, не препятствуя движению вперед электродов, установленных на внутреннем картридже. Согласно некоторым вариантам осуществления узел картриджа дополнительно содержит порт загрузки емкости. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный наружный картридж содержит вмещающий объем внутреннего картриджа. Согласно некоторым вариантам осуществления аппликатор дополнительно содержит узел привода инъекции, причем узел привода инъекции состыкован с узлом картриджа. Согласно некоторым вариантам осуществления аппликатор дополнительно содержит порт приема узла картриджа аппликатора. Согласно некоторым вариантам осуществления аппликатор дополнительно содержит спусковой механизм активации процедуры. Согласно некоторым вариантам осуществления аппликатор дополнительно содержит соединитель для соединения с контроллером, верхний корпус, боковой корпус и внутренний защитный кожух. Согласно некоторым вариантам осуществления емкость дополнительно содержит крышку емкости. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит выходной порт. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит уплотнитель поршня. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит многожильный кабель. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит поверхности фасок крышки внешнего картриджа. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит крючок крышки внешнего картриджа. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит главный порт питания. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит главный переключатель питания, кнопку питания и индикатор питания. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит по меньшей мере один соединитель для переключателя.

[0025] В настоящем документе предусмотрены варианты осуществления, при которых описанное в настоящем документе устройство содержит гибридный двигатель/пружинный механизм для контактирования по меньшей мере одного из указанного инъекционного отверстия или указанного множества электродов с указанным заданным участком ткани.

[0026] Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит по меньшей мере один соединитель для переключателя. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит USB-порт. Согласно

некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит ярлык напоминания. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит индикатор батареи. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит кнопку отключения звука. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит по меньшей мере одну кнопку навигации по меню. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит кнопку извлечения картриджа. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит экран дисплея. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит лоток. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит порт соединителя аппликатора. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит подставку для аппликатора. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит подставку. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит отсек для хранения. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит рукоятку. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит опорную стенку. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит по меньшей мере один электродный контакт электропорации аппликатора. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит по меньшей мере один электрический соединитель. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит подузел загрузки картриджа. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит привод двигателя и по меньшей мере один электрический контакт для привода двигателя. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит двигатель привода загрузки. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит соединитель спускового механизма двигателя. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит приводной вал. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит по меньшей мере один электромеханический подузел. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит по меньшей мере один подузел загрузки картриджа, вставки электрода и инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит по меньшей мере одну кнопку выбора глубины инъекции и индикатор выбора глубины инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит таймер обратного отсчета процедуры. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство

дополнительно содержит по меньшей мере один кронштейн крышки шестерни и по меньшей мере один монтажный кронштейн.

[0027] Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит переключатель спускового механизма системы. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит переключатель спускового механизма системы. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит индикатор ошибки процедуры и индикатор завершения процедуры. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит кнопку выбора глубины. Согласно некоторым вариантам осуществления кнопка выбора глубины выбирается из группы, состоящей из тумблера, переключателя и ползункового переключателя. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит множество каналов и множество удерживающих стоек. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит кольцо зубчатого привода механизма вставки и зубчатое кольцо вставки. Согласно некоторым вариантам осуществления вращение зубчатого кольца механизма вставки вращает удерживающую стойку в канал.

[0028] Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит флажок механизма вставки, приводной двигатель механизма вставки, датчик положения механизма вставки, поршень привода инъекции, приводной двигатель инъекции или приводную зубчатую передачу инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит стопорное кольцо картриджа. Согласно некоторым вариантам осуществления вращение стопорного кольца картриджа вращает удерживающие стойки. Согласно некоторым вариантам осуществления узел картриджа предназначен для одноразового использования. Согласно некоторым вариантам осуществления аппликатор предназначен для нескольких применений. Согласно некоторым вариантам осуществления аппликатор дополнительно содержит верхний корпус, боковой корпус, внутренний защитный кожух, переднюю крышку и торцевую крышку. Согласно некоторым вариантам осуществления аппликатор дополнительно содержит пользовательский интерфейс, спусковой механизм активации процедуры, таймер обратного отсчета процедуры, индикатор ошибки процедуры или индикатор размещения приложения. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство дополнительно содержит контроллер. Согласно некоторым вариантам осуществления контроллер содержит узел контроллера. Согласно некоторым вариантам осуществления аппликатор дополнительно содержит соединитель для соединения с контроллером. Согласно

некоторым вариантам осуществления контроллер дополнительно содержит контроллер электрического поля.

[0029] Согласно некоторым вариантам осуществления проникающие электроды и/или инъекционная игла входят в контакт с заданным участком ткани со скоростью по меньшей мере 50 мм/с. Согласно некоторым вариантам осуществления проникающие электроды и/или инъекционная игла входят в контакт с заданным участком ткани со скоростью по меньшей мере 500 мм/с. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство представляет собой нуклеиновую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления нуклеиновая кислота представляет собой ДНК. Согласно некоторым вариантам осуществления заданный участок ткани расположен в скелетной мышце субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления скелетная мышца субъекта представляет собой медиальную дельтовидную мышцу или латеральную широкую мышцу бедра. Согласно некоторым вариантам осуществления глубина инъекции в медиальную дельтовидную мышцу составляет приблизительно 19-30 мм. Согласно некоторым вариантам осуществления глубина инъекции в латеральную широкую мышцу бедра составляет приблизительно 25-38 мм.

[0030] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено устройство, содержащее гибридный двигатель/пружинный механизм для контактирования по меньшей мере одного указанного инъекционного отверстия или указанного множества электродов с указанным заданным участком ткани. В некоторых случаях устройство дополнительно содержит измерительную и логическую схему для контроля текущего использования двигателя во время хода поршня при инъекции и сравнения указанного использования с заданным стандартом.

[0031] Предусмотрено описанное в настоящем документе устройство, дополнительно содержащее контроллер и контактную схему силы, причем существует петля обратной связи между указанным контроллером и контактной схемой силы, так что после введения указанного множества электродов в указанный заданный участок ткани обнаружение изменения прилагаемой силы вызывает запуск проверки того, правильно ли размещены электроды в указанном заданном участке ткани.

[0032] В некоторых случаях предусмотрено описанное в настоящем документе устройство, в котором множество электродов и/или одна или более игл выдвигаются вращательным движением.

[0033] Предусмотрен способ предоставления терапевтического средства в заданный участок ткани у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий контакт указанного субъекта с описанным в настоящем документе устройством. Предусмотрены системы

предоставления терапевтического средства в заданный участок ткани у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающие описанное в настоящем документе устройство.

[0034] Настоящее краткое раскрытие предоставлено для введения выбора понятий в упрощенной форме. Эти концепции описаны дополнительно в разделе «Подробное описание». Возможны элементы или стадии, отличные от описанных в настоящем кратком раскрытии, и ни один элемент или стадия не требуется обязательно. Настоящее краткое раскрытие не предназначено для определения ключевых особенностей или существенных особенностей заявленного предмета и не предназначено для использования в качестве помощи в определении объема заявленного предмета. Заявленный предмет не ограничивается вариантами осуществления, которые решают любые или все недостатки, отмеченные в любой части настоящего раскрытия.

Краткое описание графических материалов

[0035] Особенности настоящего раскрытия подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Более полное понимание особенностей и преимуществ настоящего раскрытия будет получено посредством ссылки на следующее подробное описание, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы раскрытия, и сопровождающие графические материалы, на которых:

[0036] На **фиг. 1** проиллюстрированы потенциальные источники пространственной изменчивости, связанные с обычной инъекцией шприцом с иглой.

[0037] **Фиг. 2** представляет собой обзор системы в соответствии с настоящими принципами, включающей в себя узел картриджа **100**, аппликатор **400** и систему контроллера **700**.

[0038] На **фиг. 3А-3В** показаны виды аспектов описанного в настоящем документе устройства. На **фиг. 3А** показан вид сбоку узла картриджа **100** согласно настоящим принципам. На **фиг. 3В** показан вид сбоку резервуара **101**, представленного в виде шприца, в соответствии с настоящими принципами.

[0039] На **фиг. 4** показаны различные иллюстративные компоненты узла картриджа **100** согласно настоящим принципам.

[0040] На **фиг. 5А-5Е** показаны виды аспектов внутреннего картриджа и затвора картриджа в описанном в настоящем документе устройстве. На **фиг. 5А** показан вид сверху внутреннего картриджа **103** в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 5В** показан вид снизу внутреннего картриджа **103** и затвора картриджа в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 5С** показан подробный вид сбоку в перспективе внутреннего картриджа **103** в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 5D** показан вид сбоку

затвора картриджа **112** в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 5E** показана блокировка емкости **120** с улучшенными функциями блокировки для предотвращения непреднамеренное перемещение затвора картриджа **112** вперед.

[0041] На **фиг. 6** показаны детали узла картриджа, показывающие зубчатую рейку **154**, флажок запуска **172** и флажок продолжения **174** в соответствии с настоящими принципами.

[0042] На **фиг. 7A-7B** показаны виды аспектов электродов и/или одного или более электродных контактов в описанном в настоящем документе устройстве. На **фиг. 7A** показаны детали одного или более электродных контактов **130** и различных частей электродных контактов в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 7B** показаны детали электродов **122** и различных частей электродных контактов в соответствии с настоящими принципами.

[0043] На **фиг. 8A-8B** показаны виды аспектов системы контактной блокировки силы в описанном в настоящем документе устройстве. На **фиг. 8A** показан вид системы контактной блокировки силы в соответствии с настоящим принципом. На **фиг. 8B** показаны детали системы контактной блокировки силы в соответствии с настоящими принципами.

[0044] На **фиг. 9A-9D** показаны виды аспектов описанного в настоящем документе устройства. На **фиг. 9A** показаны игла **105** и дистальные электроды внутреннего картриджа **137** для введения в ткани в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 9B** показаны детали стержневого щитка **134** в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 9C** показана направляющая выравнивания **108** и скошенный щиток **168** в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 9D** показаны держатели стержневого щитка, которые соединяются с крышкой внешнего картриджа **106**.

[0045] На **фиг. 10A-10D** показаны виды аспектов наружной крышки картриджа в описанном в настоящем документе устройстве. На **фиг. 10A** показана наружная крышка картриджа **110** в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 10B** показан вид сбоку наружной крышки картриджа **110** в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 10C** показана наружная крышка картриджа **110**, используемая в направляющей выравнивания **108** и скошенном щитке в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 10D** показана наружная крышка картриджа **110** с удлиненными элементами, разработанными для удержания внутреннего картриджа **103** на месте во время манипуляций и загрузки.

[0046] На **фиг. 11A-11C** показаны детали стержневых щитков в аспектах описанного в настоящем документе устройства. На **фиг. 11A** показан удерживающий крючок стержневого щитка **182** стержневого щитка **134** в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 11B** показаны детали стержневого щитка **134** в соответствии с настоящими

принципами. На **фиг. 11С** показаны держатели стержневого щитка **132**, удерживающие стержневой щиток **134** на месте в соответствии с настоящими принципами.

[0047] На **фиг. 12** показаны детали держателя электродов **124** в соответствии с настоящими принципами.

[0048] На **фиг. 13А-13В** показаны виды аппликатора в описанном в настоящем документе устройстве. На **фиг. 13А** показан вид сбоку аппликатора **400** в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 13В** показан вид сверху аппликатора **400** в соответствии с настоящими принципами.

[0049] **Фиг. 14** представляет собой изображение в разобранном виде аппликатора **400** в соответствии с настоящими принципами.

[0050] На **фиг. 15** показаны детали бокового корпуса и соединение электродов электропорации **496** аппликатора **400** в соответствии с настоящими принципами.

[0051] **Фиг. 16** представляет собой изображение в разобранном виде аппликатора в соответствии с настоящими принципами, показывающее подузел загрузки картриджа **456**.

[0052] На **фиг. 17А-17В** показаны виды аппликатора в описанном в настоящем документе устройстве. **Фиг. 17А** представляет собой изображение в разобранном виде аппликатора в соответствии с настоящими принципами, показывающее подузел привода загрузки **454**. На **фиг. 17В** показана зубчатая рейка **154** в подузле привода загрузки **454** в соответствии с настоящими принципами.

[0053] На **фиг. 18А-18С** показаны виды аспектов аппликатора в описанном в настоящем документе устройстве. На **фиг. 18А** показаны детали подузла загрузки картриджа **456** в соответствии с настоящими принципами, показывающие, где узел привода вставки/инъекции аппликатора стыкуется с узлом картриджа. На **фиг. 18В** показан вид в поперечном разрезе узла картриджа в соответствии с настоящими принципами, показывающий, где узел привода вставки/инъекции аппликатора стыкуется с узлом картриджа. На **фиг. 18С** показаны детали подузла загрузки картриджа, вставки электрода и инъекций **452** аппликатора **400** в соответствии с настоящими принципами.

[0054] На **фиг. 19** показаны различные компоненты системы контроллера в соответствии с настоящими принципами.

[0055] На **фиг. 20А-20D** показаны виды описанного в настоящем документе устройства. На **фиг. 20А** показаны различные компоненты системы контроллера в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 20В** показаны детали соединительного порта аппликатора **708** и лоток **710** системы контроллера в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 20С** показаны детали экрана дисплея стимулятора системы

контроллера в соответствии с настоящими принципами. На **фиг. 20D** показаны детали заднего вида системы контроллера в соответствии с настоящими принципами.

[0056] Фиг. 21 представляет собой блок-схему последовательности операций, показывающую способ работы в соответствии с настоящими принципами.

[0057] Подобные номера позиций относятся к одинаковым элементам повсюду. Элементы не масштабируются, если не указано иное.

Подробное описание настоящего изобретения

[0058] Нижеследующее описание и примеры подробно иллюстрируют варианты осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, и они как таковые могут варьировать. Специалистам в настоящей области техники будет понятно, что существует множество вариаций и модификаций настоящего изобретения, которые охвачены его объемом.

[0059] Все термины предназначены для понимания, поскольку они будут понятны специалисту в настоящей области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, характеризуются тем же значением, которое, как правило, понимается специалистом в настоящей области техники, к которой относится настоящее раскрытие.

[0060] Используемые в настоящем документе заголовки разделов предназначены только для организационных целей и не должны истолковываться как ограничивающие описанный предмет.

[0061] Хотя различные особенности настоящего изобретения могут быть описаны в контексте одного варианта осуществления, особенности могут также предоставляться отдельно или в любой подходящей комбинации. И наоборот, хотя настоящее изобретение может быть описано в настоящем документе в контексте отдельных вариантов осуществления для ясности, настоящее изобретение также может быть реализовано в одном варианте осуществления.

[0062] Следующие определения дополняют таковые в настоящей области техники и направлены на текущую заявку и не подлежат причислению к какому-либо связанному или несвязанному случаю, например, с любым общепринятым патентом или заявкой. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы в практике для тестирования настоящего раскрытия, в настоящем документе описаны предпочтительные материалы и способы. Соответственно,

используемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

[0063] В настоящей заявке использование единственного числа включает в себя множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что используемые в описании единственные формы включают в себя множественные референты, если контекст явно не диктует иное. В настоящей заявке использование «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включая в себя», а также другие формы, такие как «включать в себя», «включает в себя» и «включено», является не ограничивающим.

[0064] Ссылка в описании на «некоторые варианты осуществления», «вариант осуществления», «один вариант осуществления» или «другие варианты осуществления» означает, что конкретная особенность, структура или характеристика, описанные в связи с вариантами осуществления, включены по меньшей мере в некоторые варианты осуществления, но не обязательно все варианты осуществления настоящих изобретений.

[0065] Используемые в настоящем описании и формуле слова «содержащий» (и любая его форма, например, «содержать» и «содержит»), «имеющий» (и любая его форма, например, «иметь» и «имеет»), «включающий в себя» (и любая его форма, например, «включает в себя» и «включать в себя») или «состоящий» (и любая его форма, например, «состоит» и «состоять»), являются охватывающими или ничем не ограниченными и не исключают дополнительные неактивные элементы или стадии способа. Предполагается, что любой вариант осуществления, обсуждаемый в настоящем описании, может быть реализован применительно к любому способу или композиции по настоящему изобретению и наоборот. Кроме того, композиции по настоящему изобретению могут быть использованы для достижения способов по настоящему изобретению.

[0066] Используемый в настоящем документе термин «приблизительно» относительно ссылки на численное значение и его грамматические эквиваленты может включать в себя численное значение и диапазон значений плюс или минус 10% от этого численного значения. Например, количество «приблизительно 10» включает в себя 10 и любые количества от 9 до 11. Например, термин «приблизительно» в отношении ссылки на численное значение также может включать в себя диапазон значений плюс или минус 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% от этого значения.

[0067] В настоящем раскрытии предусмотрена улучшенная система, способы и устройство для воспроизводимой, согласованной и эффективной доставки терапевтических средств, таких как нуклеиновые кислоты, лекарственные средства, пептиды, белки и их комбинации, посредством электрически опосредованной доставки терапевтического средства (EMTAD).

[0068] Согласно одному аспекту в настоящем раскрытии предусмотрено устройство для доставки терапевтического средства к заданному участку в теле субъекта, представляющее собой устройство для контролируемого введения терапевтического средства субъекту, содержащее резервуар или емкость для терапевтического средства, по меньшей мере одно отверстие, через которое вводится средство, и контролируемый источник энергии, достаточный для передачи заданного количества терапевтического средства с заданной скоростью из резервуара или емкости через отверстие в заданный участок в теле субъекта. Кроме того, устройство содержит множество проникающих электродов, расположенных с заданным пространственным взаимным расположением относительно отверстия, и генератор электрического сигнала, функционально связанный с электродами. Термины резервуар и емкость используются взаимозаменяемо во всем настоящем описании для обозначения контейнера для терапевтического средства.

[0069] Согласно некоторым аспектам настоящего раскрытия EMTAD можно отнести к введению терапевтического средства в представляющую интерес биологическую ткань с более ранним, одновременным или последующим применением электрических сигналов к биологической ткани с целью усиления движения и/или поглощения терапевтического средства в указанной ткани. Процесс EMTAD состоит из двух элементов: 1) введения терапевтического средства (ТАА) и 2) применения электрического сигнала (ESA), достаточного для индуцирования желаемого эффекта EMTAD. В настоящем раскрытии введение терапевтического средства может быть осуществлено, например, контролируемым способом, называемым контролируемым введением терапевтического средства (СТАА). Используемый в настоящем документе термин СТАА относится к способам и устройствам, которые обеспечивают пространственный и/или временной контроль над введением терапевтического средства относительно индукции эффекта EMTAD. Контролируемые способы введения могут использовать вариации на обычном шприце с иглой (например, в автоматическом инъекционном устройстве) и/или на различных безыгольных методологиях (например, безыгольный инъектор, трансдермальный/чрескожный пластырь, пероральное введение, гель, крем или ингаляционное введение). Используемый в настоящем документе термин ESA относится к применению электрических сигналов для облегчения или улучшения доставки терапевтических средств путем улучшения движения и/или поглощения указанных средств в ткани, что вызывает эффект EMTAD. При использовании для облегчения или улучшения доставки терапевтического средства процессы ESA, такие как электропорация, ионтофорез, электроосмос, электропермеабилизация, электростимуляция, электромиграция и электроконвекция, представляют собой различные способы EMTAD.

[0070] Конкретные применения для описанных в настоящем документе устройств и систем включают в себя, без ограничения, доставку вакцин, терапевтических белков и химиотерапевтических лекарственных средств. Традиционно при таких применениях EMTAD запускается инъекцией терапевтического средства с использованием обычного шприца с иглой. После того, как средство было введено, устройство, подходящее для ESA, применяется к субъекту в определенном месте. Наконец, соответствующий протокол ESA используется для обеспечения желаемого облегчения или улучшения доставки терапевтического средства. Однако с традиционной EMTAD желаемая пространственная и временная взаимосвязь между введением средства и ESA может не быть реализована.

Пространственные параметры

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе систем, способов и устройства введение терапевтического средства проводят с использованием обычного шприца с иглой. Необходимость доставки определенных средств с помощью EMTAD придает дополнительный уровень сложности проблеме ТАА. Как показано на фиг. 1, в любой обычной инъекции шприцом с иглой, когда игла **5** вводится в ткань, глубину **1** и угол **2** введения относительно поверхности ткани **3** может быть трудным контролировать. Кроме того, точка проникновения иглы **4** на поверхности ткани **3** может не соответствовать расположению отверстия **6** и области введения средства **7** в целевой ткани. В качестве иллюстративного примера чрескожная внутримышечная инъекция может не соответствовать участку введения на коже, так как две ткани могут часто смещаться по отношению друг к другу.

[0072] Хотя этот общепринятый подход, как правило, адекватен для доставки множества различных терапевтических средств, которые не требуют EMTAD, эти переменные приводят к распределению терапевтического средства после инъекции, которое часто является несогласованным и/или неопределенным и может препятствовать эффективной EMTAD. Согласно некоторым описанным в настоящем документе вариантам осуществления наиболее эффективное применение EMTAD использует заданное взаимное расположение между терапевтическим средством и ESA внутри субъекта. В результате, при отсутствии пространственного контроля над ТАА в целевой ткани, применение обычного шприца с иглой может привести к снижению эффективности применения EMTAD по сравнению с устройством, способом или системой, обеспечивающей пространственный и временной контроль. Одним из наглядных примеров этой концепции является применение электропорации для облегчения доставки терапевтического средства. Электропорация, как правило, наиболее эффективна в улучшении доставки терапевтического средства, когда

ТАА и ESA совместно локализируются в целевой области ткани. Во многих случаях, если средство, которое должно быть доставлено, и индуцированный электропорационный эффект совместно не локализованы в целевой области ткани, доставка указанного средства является субоптимальной.

[0073] Другим примером необходимости адекватного пространственного контроля ТАА в EMTAD является ионтофорез. Этот режим EMTAD использует электрические поля, чтобы вызвать движение заряженных молекул. Для достижения желаемого движения средства необходимо реализовать надлежащее пространственное взаимное расположение между электродами и терапевтическим средством. Если бы отрицательно заряженное средство было помещено в непосредственной близости от места расположения положительного электрода, наблюдалось бы небольшое движение или отсутствие движения средства через ткань. Напротив, расположение указанного отрицательно заряженного средства вблизи отрицательного электрода приведет к значительному перемещению средства через ткань в направлении положительного электрода.

[0074] Как показано в предыдущих примерах, важно контролировать точное расположение ТАА относительно приложения ESA для достижения желаемого эффекта. Таким образом, варианты осуществления описанного в настоящем документе устройства и способов обеспечивают контроль точного местоположения ТАА относительно применения ESA и применимы для достижения воспроизводимого, согласованного и хорошо охарактеризованного распределения одного или более терапевтических средств.

Временные параметры

[0075] В случае обычной инъекции шприцом с иглой ТАА заключается в том, что скорость инъекции может варьировать от одного оператора к другому, тем самым вызывая несогласованное распределение средства в ткани. Дополнительная временная изменчивость вводится, когда для завершения процесса EMTAD требуется множество мест размещения устройств. Например, одно применение EMTAD требует введения плазмидной ДНК, кодирующей терапевтический белок, с последующим генерированием электроположительного электрического поля. Используя традиционный способ EMTAD, плазмиду вводят шприцом с иглой с последующим размещением и активацией устройства электропорации. Требуя двух отдельных мест размещения устройств (сначала шприца с иглой с последующим устройством ESA), эта процедура подвержена изменчивости между субъектами, возникающей из-за несогласованного временного применения каждого устройства оператором. Кроме того, применение двух отдельных мест размещения устройств приводит к неизбежному временному интервалу между размещением

клинициста и активацией каждого устройства. Это усугубляется в случае, когда для достижения адекватной доставки средства в конкретную область в целевой ткани необходимы несколько участков применения.

[0076] Эти проблемы особенно важны для таких средств, как нуклеиновые кислоты, которые могут быть деградированы или инактивированы во внеклеточной среде. Деградация терапевтического средства может привести к снижению эффективности и согласованности при применении терапии. Кроме того, скорость деградации терапевтического средства среди различных субъектов не является постоянной, что вносит вклад в общую терапевтическую несогласованность обычной инъекции шприцом с иглой в сочетании с ESA и, более конкретно, с электропорационной терапией.

[0077] Из-за присущей сложности пространственной и временной изменчивости с обычной инъекцией шприца с иглой, используемой в сочетании с ESA, точное местоположение и время ТАА относительно ESA часто неизвестны. В результате эффективное введение и дозирование терапевтических средств с EMTAD может быть несогласованным и воспроизводимым. Хотя обычная инъекция шприцом с иглой иногда адекватна для введения терапевтического средства, воспроизводимая и согласованная доставка средства значительно усиливается путем контролирования пространственной и временной взаимосвязи между введением терапевтического средства и индукцией желаемого эффекта EMTAD.

[0078] Таким образом, хотя традиционная процедура EMTAD может быть адекватной для определенных применений, временной и пространственный контроль крайне желателен для клинических применений, которые, как правило, требуют высокой степени согласованности и воспроизводимости. В отличие от обычного подхода EMTAD, варианты осуществления описанных в настоящем документе способов, систем и устройств облегчают СТАА и ESA, чтобы обеспечить более выгодные способы и устройства для клинического применения EMTAD. Настоящее раскрытие использует различные аспекты СТАА в сочетании с ESA для обеспечения воспроизводимой, согласованной и эффективной доставки терапевтического средства. В настоящем раскрытии описаны способы и устройство для обеспечения пространственного и временного контроля над введением терапевтического средства в отношении применения электрических сигналов, тем самым улучшая движение и/или поглощение указанного средства в целевой ткани.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены способы и устройство, в котором существует контролируемое пространственное взаимное расположение для введения терапевтического средства относительно применения электрических сигналов. Перед лечением определяется оптимальное местоположение ТАА

относительно ESA. Это пространственное взаимное расположение между TAA и ESA диктуется параметрами лечения, включая в себя природу вводимого средства и свойства целевой ткани, в которую вводится средство. Согласно иллюстративному варианту осуществления электрические сигналы предпочтительно применяют дистальнее участка введения терапевтического средства. Согласно некоторым другим вариантам осуществления пространственное взаимное расположение заключается в применении электрических сигналов, индуцирующих EMTAD, вблизи участка введения средства. В некоторых случаях предпочтительной является совместная локализация TAA и ESA. Это часто случается, когда электропорация и/или ионтофорез используются для индукции желаемого эффекта EMTAD.

[0080] Согласно другому аспекту настоящего раскрытия описанное в настоящем документе устройство обеспечивает контролируемое временное соотношение для последовательности и времени TAA относительно ESA. Перед лечением определяется оптимальная последовательность и время для комбинации TAA и ESA. Как и в случае пространственного взаимного расположения, желательная временная взаимосвязь между TAA и ESA определяется такими параметрами, как природа вводимого средства и свойства целевой ткани, в которую вводится средство. В определенных применениях воздействие электрических полей, связанных с ESA, может отрицательно влиять на терапевтическое средство. В практике таких применений за генерацией таких электрических полей следует СТАА. Однако типичная временная взаимосвязь представляет собой СТАА, за которым следует ESA.

[0081] Настоящее раскрытие обеспечивает улучшенные способы и устройство для воспроизводимой, согласованной и эффективной доставки терапевтических средств, таких как конструкции на основе нуклеиновой кислоты, фармацевтические соединения, лекарственные средства и белки, с помощью EMTAD. Эта задача достигается путем контроля пространственного и временного введения терапевтического средства относительно применения электрических сигналов. Иллюстративные терапевтические средства для EMTAD включают в себя, без ограничения, доставку вакцин, терапевтических белков и химиотерапевтических лекарственных средств. Согласно определенному варианту осуществления EMTAD запускается инъекцией терапевтического средства с использованием обычного шприца с иглой. После того, как средство было введено, устройство, подходящее для ESA, применяется к субъекту в определенном месте. Соответствующий протокол ESA используется для обеспечения желаемого облегчения или улучшения доставки терапевтического средства. Иллюстративный способ ESA, который доказал свою эффективность практически для всех типов клеток, представляет собой

электропорацию. Другие иллюстративные способы опосредованной электричеством доставки включают в себя, без ограничения, ионтофорез, электроосмос, электропермеабиллизацию, электростимуляцию, электромиграцию и электроконвекцию. Эти термины используются только в иллюстративных целях и не должны толковаться как ограничения в настоящем раскрытии.

[0082] Техника электропорации использует применение электрических полей для индуцирования временного увеличения проницаемости клеточной мембраны и перемещения заряженных частиц. Посредством проницаемости клеточных мембран в целевой ткани электропорация резко улучшает внутриклеточное поглощение экзогенных веществ, которые были введены в целевую ткань. Увеличение проницаемости клеточной мембраны и молекулярного движения благодаря электропорации предлагает способ преодоления клеточной мембраны в качестве барьера для доставки терапевтического средства. Применение электропорации как способа индукции EMTAD выгодно тем, что физическая природа способа позволяет применять электропорацию практически во всех типах тканей. Соответственно, различные аспекты и варианты осуществления настоящего раскрытия обсуждают, без ограничения, электропорацию как способ индуцирования EMTAD.

Терапевтические средства

[0083] Термин «терапевтическое средство» используется в настоящем документе в самом широком смысле для включения любого средства, способного оказывать желаемый или благоприятный эффект на живую ткань. Таким образом, этот термин включает в себя как профилактические, так и терапевтические средства, а также любую другую категорию средства, обладающего такими желаемыми эффектами. Очевидно, что объем настоящего раскрытия достаточно широк, чтобы включать в себя контролируемую доставку любого средства, однако классифицированного. Терапевтические средства включают в себя, без ограничения, фармацевтические лекарственные средства и вакцины и последовательности нуклеиновых кислот (такие как суперспирализованная, релаксированная и линейная плазмидная ДНК, РНК, антисмысловые конструкции, искусственные хромосомы или любые другие терапевтические средства на основе нуклеиновой кислоты) и любые их составы. Такие составы средств включают в себя, без ограничения, катионные липиды, катионные и/или неионогенные полимеры, липосомы, солевые растворы, ингибиторы нуклеазы, анестетики, полноксамеры, консерванты, растворы фосфата натрия или другие соединения, которые могут улучшить введение, стабильность и/или действие терапевтического средства. Дополнительные составы включают в себя средства и добавки,

придающие способность контролировать вязкость и электрический импеданс вводимого средства.

[0084] В случае нуклеиновых кислот примером терапевтического средства была бы плазмидная ДНК, растворенная в фосфатном буферном растворе хлорида натрия с конкурентным ингибитором нуклеазы, таким как добавленная к средству ауринтрикарбоновая кислота (АТА). Согласно некоторым вариантам осуществления с использованием терапевтических средств на основе нуклеиновой кислоты, также может быть выгодно включать в конструкцию сигнальный пептид. Потенциально применимые пептиды включают в себя, без ограничения, сигналы ядерной локализации, эндосомальные литические пептиды и элементы контроля транскрипции. Эти сигналы могут обеспечить улучшенную доставку и/или обработку терапевтических средств, доставляемых в клетки через EMTAD. Эта сигнализация может быть достигнута с использованием способов, описанных в патенте США № 6165720 (полное раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки). Хотя эти способы могут быть использованы с другими системами доставки, способность EMTAD увеличивать доставку конструкций нуклеиновых кислот в целевые ткани делает его особенно хорошо подходящим для использования с такими сигналами.

Целевые ткани

[0085] Целевые ткани, хорошо подходящие для EMTAD с использованием описанных в настоящем документе способов, аппаратов и систем, включают в себя как здоровые, так и пораженные заболеванием клетки, расположенные, например, в эпидермисе, дерме, гиподерме, соединительной и мышечной тканях. Этот способ также может быть использован для применения в здоровых или пораженных заболеванием органах, к которым необходимо получить доступ с помощью минимально инвазивных или других хирургических способов. Такие целевые ткани включают в себя печень, легкие, сердце, кровеносные сосуды, лимфатические узлы, головной мозг, почки, поджелудочную железу, желудок, кишечник, ободочную кишку, мочевого пузыря и репродуктивные органы. Согласно некоторым вариантам осуществления желаемый терапевтический эффект может быть получен с использованием описанного в настоящем документе способа или устройства для доставки количества средства к типам клеток, как правило, расположенным в целевых тканях, а также другим типам клеток, аномально обнаруженным в указанных тканях (например, химиотерапевтическое лечение опухолей).

[0086] Как обсуждалось ранее и изображено на фиг. 1, традиционная EMTAD страдает от недостатка точности и воспроизводимости пространственной и временной взаимосвязи

между введением терапевтического средства и электрическим сигналом. В отличие от традиционного подхода EMTAD, в настоящем раскрытии описаны способы и устройства для комбинированных СТАА и ESA, чтобы обеспечить более выгодное клиническое применение EMTAD. В настоящем раскрытии используются различные аспекты СТАА в сочетании с ESA для обеспечения воспроизводимой, согласованной и эффективной доставки терапевтического средства. Способы и устройство, предусмотренные в настоящем документе, обеспечивают пространственный и временной контроль над введением терапевтического средства относительно применения электрических сигналов, тем самым улучшая движение и/или поглощение указанного средства в целевой ткани.

Способы

[0087] Согласно одному аспекту описанное в настоящем документе настоящее раскрытие предусматривает системы и устройства для применения в способах контролируемого введения терапевтического средства с последующим ESA. Согласно другому аспекту описанное в настоящем документе настоящее раскрытие предусматривает системы и устройства для применения в способах контролируемого введения терапевтического средства, которому предшествует ESA. Согласно следующему аспекту описанное в настоящем документе настоящее раскрытие относится к системам и устройствам для применения в способах контролируемого введения терапевтического средства, сопровождаемого ESA. Эти способы предусматривают, без ограничения по объему или последовательной взаимосвязи, определение параметров лечения, процедур подготовки субъекта, СТАА, ESA и дополнительных мер.

Определение параметров лечения

[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления параметры лечения основаны на желаемых количествах и/или продолжительности дозирования терапевтического средства. Дозирование терапевтического средства может зависеть, например, от конкретного показания или применения для лечения (такого как типа и расположения целевой ткани), а также различных параметров субъекта (таких как возраст и масса тела). Дозирование терапевтического средства может контролироваться параметрами, относящимися к введению терапевтического средства и ESA. Иллюстративные контролируемые параметры, относящиеся к СТАА, включают в себя, без ограничения, объем средства, вязкость средства и скорость инъекции. Иллюстративные контролируемые параметры, относящиеся к ESA, включают в себя, без ограничения, характеристики электрических сигналов, объем ткани, подвергаемый воздействию электрических сигналов, и формат матрицы электродов.

Относительное время и место СТАА и ESA представляют собой параметры, обеспечивающие дополнительный контроль дозирования терапевтического средства.

Подготовка пациента/субъекта

[0089] Согласно описанным в настоящем документе вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы могут предусматривать стадию подготовки пациента/субъекта. Подготовка субъекта может предусматривать, без ограничения, антисептическое очищение и введение анестетика, включая в себя местное или регионарное, блокаду нервов, ликворный блок, эпидуральную блокаду или общую анестезию. В иллюстративном случае внутримышечного (IM) ESA протоколы для минимизации воздействия электрической стимуляции мышцы могут быть включены в описанный в настоящем документе способ, например, включая в себя термоконтроль (например, охлаждение мышцы), введение анестетиков и/или альтернативные схемы стимуляции, достаточные для смягчения дискомфорта. Следует понимать, что выбранные способы подготовки субъекта не оказывают отрицательного влияния на терапевтическую эффективность, если существуют приемлемые альтернативы. Например, было показано, что в некоторых случаях внутримышечное введение анестетиков на основе амида может оказывать нежелательное действие на внутримышечную основанную на плазмидной ДНК терапию, предположительно из-за мягкой миотоксичности этих средств, что может ингибировать способность мышечных клеток экспрессировать белок, кодируемый введенной ДНК-последовательностью.

СТАА и ESA

[0090] Согласно некоторым описанным в настоящем документе вариантам осуществления предусмотрен способ, при котором СТАА и ESA объединяются, обеспечивая согласованную и воспроизводимую доставку терапевтического средства. В некоторых случаях предусмотрены устройства, подходящие для СТАА, включая в себя, например, устройство, содержащее по меньшей мере одно из устройств автоматической инъекции и безыгольных инъекторов.

[0091] Настоящее изобретение относится к способам и устройствам, позволяющим осуществлять чрескожное выдвижение множества удлиненных электродов на целевую глубину безопасным и согласованным образом в отношении целевого участка распределения средства у реципиентов с гетерогенной толщиной и составом кожи для того, чтобы поддерживать применение электрических полей в ткани для усиления внутримышечного, внутрикожного и/или подкожного введения терапевтических или

профилактических средств, таких как нуклеиновые кислоты, фармацевтические препараты, антитела, пептиды, белки или их комбинации.

[0092] Системы и способы в соответствии с настоящими принципами обеспечивают согласованное чрескожное выдвижение множества удлиненных, проникающих в ткань электродов в заданный участок целевой ткани, чтобы распространять электрические поля в коже, подкожной клетчатке и/или скелетной мышце. Предусмотренное в настоящем документе настоящее раскрытие предназначено для того, чтобы позволить пользователю с минимальной подготовкой согласованно выдвигать электроды до целевой глубины, сохраняя при этом надлежащее пространственное взаимное расположение между множеством электродов, даже когда эта процедура применяется на участках с различными характеристиками кожи. Такое изменение может быть обусловлено либо изменением характеристик кожи на разных участках в организме индивидуума, либо среди гетерогенных популяций реципиентов. Иными словами, системы и способы в соответствии с настоящими принципами должны обеспечивать согласованный профиль независимо от обеспечивающего введения субъекта или реципиента. Согласно некоторым вариантам осуществления выдвижение электродов сопровождается вставкой одной или более игл для инъекций, которые выполнены с возможностью введения терапевтических средств в целевую область ткани и расположены в заданном пространственном взаимном расположении с используемыми электродами для ESA. Согласно иллюстративному варианту осуществления электроды расположены так, что любые электрические сигналы от указанных электродов предпочтительно применяются дистальнее участка введения терапевтического средства путем вставки одной или нескольких игл для инъекций. Согласно другому варианту осуществления электроды расположены таким образом, что любые электрические сигналы предпочтительно применяются вблизи участка введения терапевтического средства путем вставки одной или нескольких игл для инъекций.

[0093] Аспекты настоящего раскрытия могут использоваться по отдельности или в комбинации для поддержки чрескожного введения электродов для применения электрических полей *in vivo* для усиления внутримышечного, внутрикожного и/или подкожного введения нуклеиновых кислот, низкомолекулярных лекарственных средств, антител, пептидов, белков и их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления выдвижение электродов и последующее распространение электрического поля осуществляются согласованным образом с распределением представляющего интерес средства к участку целевой ткани. Согласно иллюстративному варианту осуществления введение средства и применение одного или более электрических полей выполняют контролируемым и отслеживаемым образом, так что вероятность достижения

пространственной и временной совместной локализации распределения средства с участком применения электрического поля максимизируется.

[0094] В общих чертах в настоящем раскрытии предусмотрены способы и устройство для чрескожного выдвижения электродов в заданный участок в коже, подкожной клетчатке и/или скелетной мышце реципиента в сочетании с введением представляющего интерес средства, и локальное применение электрических полей для улучшения доставки, поглощения и/или биологического воздействия средства. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее раскрытие было реализовано таким образом, что настройка и применение устройства могут выполняться эффективно и надежно пользователями с минимальной подготовкой. Согласно другому варианту осуществления настоящее раскрытие также предусматривает реализацию многочисленных блокировок, датчиков и петель обратной связи для уменьшения частоты и/или потенциального воздействия потенциальных ошибок пользователя, совершенных во время настройки и использования устройства. Обращаясь к фиг. 2, один вариант осуществления описанного в настоящем документе устройства предусматривает «узел картриджа» **100**, отделяемо связанный с «аппликатором» **400**, который выполнен с возможностью соединения с контроллером **700**, который действует как источник электрической энергии для активации электродов и последующей генерации электрического поля, а также осуществляет диагностику и другие процедуры контроля. Контроллер **700** дополнительно предоставляет пользовательский интерфейс, лоток, подставку для аппликатора **400**, а также описаны различные другие элементы. Как видно на фиг. 2, резервуар или емкость **101** подходящего однородного размера и общей формы могут быть вставлены в узел картриджа **100** в способе применения.

[0095] Детали узла картриджа **100**, присутствующие согласно некоторым вариантам осуществления описанного в настоящем документе устройства, описаны, например, на фиг. 3A-12, вместе с соответствующими взаимодействующими частями аппликатора **400**, на фиг. 13A-18C, а затем, когда это необходимо, части контроллера **700** на фиг. 19-20D. Далее описываются оставшиеся части аппликатора **400**, а затем остальные части контроллера **700**.

[0096] Ссылаясь в дополнение на фиг. 3A-4, согласно некоторым описанным в настоящем документе вариантам осуществления узел картриджа **100** может содержать структуру поддержки, выполненную с возможностью взаимодействия с аппликатором **400** и вмещающую два или более удлиненных электрода **122**, укрепленных на структуре, чтобы сформировать матрицу. Чтобы избежать нежелательного распространения электрических токов внутри устройства, необходимо точно определить дизайн и материалы структуры крепления электродов, чтобы был достаточный диэлектрический барьер между электродами противоположной полярности внутри устройства. Дистальная область **137**

удлиненных электродов взаимодействует со структурой крепления с использованием стандартных механических свойств и/или связующих веществ, подходящих для композиции материала структуры крепления электродов и электродов.

[0097] Согласно иллюстративному варианту осуществления структура внешнего корпуса картриджа **102** выполнена с возможностью взаимодействия с резервуаром или емкостью для текучей среды **101**, содержащей представляющее интерес вещество, причем резервуар или емкость **101** и структура корпуса картриджа **102** выполнена с возможностью функционального соединения по меньшей мере с одним инъекционным отверстием (игла **105**), через которое средство вводится в целевую ткань. Согласно некоторым вариантам осуществления эта конфигурация облегчает совместную локализацию распределения представляющего интерес средства с участком применения электрического поля. Согласно другому варианту осуществления эта конфигурация облегчает реализацию заданного пространственного взаимного расположение между устройством для ESA и СТАА. Согласно еще одному иллюстративному варианту осуществления шприц **101** вставляется в картридж **100**, причем при загрузке картриджа в аппликатор **400** шприц **101** перемещается вперед для стыковки с разъемом иглы **152** и соединения картриджа с иглой.

[0098] Некоторые варианты осуществления настоящего раскрытия могут предусматривать использование шприцев, флаконов, ампул, картриджей или эквивалентных структур для хранения одного или более терапевтических средств. Согласно некоторым вариантам осуществления резервуар или емкость могут содержать по меньшей мере один из стекла и пластика, причем материал выбран для совместимости с представляющим интерес средством. Покрытия могут быть нанесены на резервуар или емкость, используемые для обеспечения желательных смазывающих или защитных свойств. Как описано выше, электроды **122** могут быть полыми и в некоторых случаях выполнены с инъекционными отверстиями, которые могут быть функционально связаны с емкостями для текучей среды. Альтернативно, инъекционное отверстие может содержать одну или более игл для подкожных инъекций и/или портов для инъекции без иглы, расположенных относительно электродов. Выбор типа и размера инъекционного отверстия может зависеть от желаемого пути введения, распределения в ткани и физических характеристик представляющего интерес средства. Согласно определенному варианту осуществления структура картриджа разработана для обеспечения заданной пространственной взаимосвязи между инъекционным отверстием и электродами в их установленном состоянии, так что распределение представляющего интерес средства происходит по существу в ткани, ограниченной проводящими областями множества электродов. Чтобы свести к минимуму потребность в обработке острия пользователем, согласно определенному варианту

осуществления картридж **100**, разработанный для использования с иглами для подкожных инъекций, выполнен так, чтобы позволить игле для подкожных инъекций стыковаться с картриджем во время изготовления, а не более общепринятой стыковкой иглы со шприцем во время использования. Согласно некоторым вариантам осуществления аспект настоящего раскрытия может включать особенности в картридже и/или игле для обеспечения удерживания иглы во время изготовления, распределения, обработки и использования, а также особенностей, обеспечивающих правильную стыковку резервуара или емкости с иглой перед использованием. Согласно некоторым вариантам осуществления такие особенности могут минимизировать риск утечки средства из резервуара или граничной поверхности отверстия в резервуаре из-за поломки или неправильной стыковки.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления картридж может содержать контактирующую с тканью граничную поверхность, расположенную на дистальном конце подузла. Согласно некоторым вариантам осуществления контактирующая с тканью граничная поверхность содержит по существу плоскую структуру, ориентированную перпендикулярно удлиненной ориентации электродов и имеющую одно или более отверстий, выполненных с возможностью прохождения электродов через контактирующую с тканью граничную поверхность. Для вариантов осуществления, предусматривающих интегрированный резервуар или емкость и инъекционное отверстие, граничная поверхность также имеет отверстия для размещения инъекционного отверстия или безыгольного устройства для инъекций. Чтобы свести к минимуму риск загрязнения электродов и иглы для инъекций, а также возникновения непреднамеренных воздействий острием на пользователя или реципиента, согласно определенному варианту осуществления отверстия, вмещающие прохождение электродов и иглы для инъекций, имеют размер, подходящий для предотвращения случайного контакта с электродами и иглой для инъекций. Чаще всего контактирующая с тканью граничная поверхность состоит из одной или более пластмасс, подходящих по меньшей мере для краткосрочного контакта с тканью.

[0100] Чтобы избежать возможного перекрестного загрязнения биологического материала между получателями, узел картриджа **100** может быть выполнен для одноразового использования. В некоторых случаях картридж содержит один или более механических, электрических и/или идентификационных элементов, которые ограничивают использование картриджа для единственного введения. Примеры механических элементов такого типа включают в себя, например, без ограничения, блокировки и/или фиксаторы, которые закрепляют структуру крепления электродов и/или стержневой щиток (смотрите ниже) в установленном состоянии после использования. Примеры электрических

элементов включают в себя, например, предохранители или звенья, выполненные последовательно с одним или более электродами, которые деактивируются источником электрической энергии в конце первого использования картриджа. Примеры идентификационных элементов включают в себя, например, сериализованные устройства радиочастотной идентификации, штрих-коды или коды быстрого ответа, выполненные для считывания аппликатором и/или источником электрической энергии. Идентификационную информацию для конкретного картриджа можно затем использовать для предотвращения случайного или преднамеренного повторного использования этого картриджа аппликатором и/или источником энергии. Согласно варианту осуществления один или более избыточных элементов включены для сведения к минимуму возможности повторного использования картриджей.

[0101] Согласно варианту осуществления описанного в настоящем документе устройства, как показано на фиг. 2, аппликатор **400** содержит структуру поддержки, выполненную с возможностью взаимодействия с узлом картриджа **100**, пользовательским интерфейсом **410-418** (фиг. 13B), электропроводными электрическими соединениями, выполненными с возможностью обеспечения функционального соединения между областью проводящего контакта, расположенной в дистальной области удлиненных электродов, и источником электрической энергии, когда электроды установлены в целевой ткани реципиента. В некоторых случаях пользовательский интерфейс содержит рукоятку, один или более элементов дисплея, предназначенных для передачи информации пользователю, и один или более элементов, способных принимать ввод пользователя. Согласно некоторым вариантам осуществления элементы дисплея выполнены с возможностью передачи функционального состояния устройства во время его настройки и использования, а также соответствующих предупреждающих сообщений/сообщений об ошибках. Такие дисплеи могут содержать механические особенности, индикаторы, буквенно-цифровые дисплеи и/или электронные экраны дисплея. В некоторых случаях элементы, способные принимать ввод пользователя, выполнены с возможностью позволить пользователю на соответствующей стадии процедуры деактивировать функции безопасности внутри устройства, предотвращающие случайную разрядку, сделать выбор в отношении определенных параметров процедуры (например, предполагаемая глубина инъекции) и запустить процедуру введения, и могут включать в себя кнопки, спусковые механизмы, механические ползунки и/или рычаги.

[0102] Согласно некоторым вариантам осуществления аппликатор **400** также содержит исполнительные механизмы, которые взаимодействуют с узлом картриджа и которые выполнены с возможностью чрескожного выдвижения электродов, позиционирования инъекционного отверстия относительно целевых тканей, выделения представляющего

интерес средства из резервуара или емкости через отверстие и в участок целевой ткани и/или передачи электрических сигналов от генератора электрического поля, такого как контроллер **700**, в картридж **100**. Аппликатор **400** может быть выполнен таким образом, что энергия для запуска механизмов подается пользователем, или, более предпочтительно, устройство может содержать один или более неодушевленных источников энергии, функционально связанных с исполнительными механизмами внутри аппликатора. К таким неодушевленным источникам энергии относятся, например, электромеханические устройства (соленоиды, двигатели, свинцовые винты), механические компоненты (пружины и сопутствующие устройства) и сжатые газы.

[0103] Иллюстративная реализация узла картриджа **100** аналогична описанной на фиг. 3А, узел картриджа **100** содержит порт загрузки резервуара или емкости **140** и вмещающий объем резервуара или емкости **142** для получения и содержания резервуара или емкости **101** лекарственного средства. Узел картриджа **100** необходим, поскольку для устройства, в котором должно генерироваться электрическое поле и использоваться в качестве части терапии, генератор электрического поля, такой как контроллер **700**, необходим для электрического взаимодействия с устройством, содержащим электроды, выполненные с возможностью контактировать с целевой тканью. Поскольку контроллер может быть выполнен с возможностью многократного использования, а резервуар или емкость **101** могут быть предназначены для одноразового использования, узел картриджа **100** может присутствовать, чтобы удерживать электроды **122** и резервуар или емкость **101** для взаимодействия с повторно используемым устройством и узлом картриджа **100**, предназначенным для одноразового использования. Таким образом, аппликатор **400** может представлять собой повторно используемый компонент, а узел картриджа **100** может быть выполнен с возможностью одноразового использования. Узел картриджа **100** также может переходить в состояние, предотвращающее последующее использование, если возникают ошибки или вмешательство при вставке резервуара или емкости **101** или если присутствуют дефекты.

[0104] Термин «резервуар или емкость **101**» может относиться к шприцу, флакону или любому другому устройству, которое может содержать лекарственное средство или терапевтическое средство и которое может взаимодействовать с устройством, имеющим отверстие, таким как игла, показанная на фиг. 4 в виде иглы **105**, имеющей разъем иглы **152**. Резервуар **101** для данного типа узла картриджа **100**, как правило, характеризуется общей формой и размером. Различные компоненты внутри узла картриджа **100** обеспечивают свободу в точном определении размеров и/или производственных допусков, но, как правило, общая форма и размер необходимы для снижения риска того, что лекарственные

средства, не помеченные для использования с картриджем **100**, будут ошибочно доставлены посредством устройства. Если резервуар **101** соответствующего размера не предоставляется пользователем, одна или более блокировок внутри узла картриджа **100** могут быть неспособны деактивировать, и система может быть непригодна для использования до тех пор, пока не будет вставлен резервуар **101** соответствующего размера. [0105] Как видно на фиг. 3В, резервуар **101**, как правило, может быть оснащен поршнем и портом **156** для выхода лекарственного средства. Съемная крышка **158** также может быть предусмотрена для поддержания стерильности и целостности средства до тех пор, пока резервуар не будет вставлен и использован. Порт выхода лекарственного средства может находиться со стороны используемого разъема иглы **152**, а поршень может находиться напротив этого порта выхода лекарственного средства. В качестве альтернативы открытому порту выхода лекарственного средства согласно некоторым вариантам осуществления резервуар или емкость могут быть выполнены с компонентом перегородки, которая закрывает и уплотняет конец контейнера напротив поршня. Перегородка может быть изготовлена из эластомерных соединений, таких как силикон или бутилкаучук, с конкретным составом и покрытием из материала, выбранного для стабильности и совместимости со средством, содержащимся в резервуаре или емкости. Компонент перегородки, как правило, удерживается на месте с помощью обжимного уплотнения или другого крепежного механизма. Эта конфигурация уплотнения перегородки устраняет необходимость в съемной крышке, но требует, чтобы игла **105** была оборудована подходящим прокалывающим элементом, таким как игла, шип или другие элементы для доступа к текучей среде, содержащейся в резервуаре или емкости. Конкретные реализации для этой конфигурации предусматривают конфигурации с двумя односторонними иглами и острые адаптеры для флакона.

[0106] Узел картриджа **100** выполнен с возможностью не только приема резервуара или емкости **101**, но также для того, чтобы приниматься аппликатором **400** в порте приема узла картриджа аппликатора **401** (фиг. 2). Таким образом, узел картриджа **100** содержит устройство, позволяющее аппликатору **400** вытягивать и удерживать его во внутреннем объеме по меньшей мере частично. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство представляет собой одну или более зубчатых реек на поверхности (поверхностях) узла картриджа **100**, которые зацепляются за соответствующий узел механизированной ведущей шестерни в аппликаторе **400**. Согласно другим вариантам осуществления аппликатор **400** может взаимодействовать с узлом картриджа **100** без необходимости вытягивать его во внутренний объем. Согласно другим вариантам осуществления могут использоваться другие способы, чтобы заставить узел картриджа **100**

зацепиться за аппликатор **400**, например, с механизированными дорожками или кронштейнами и т.п., на которые может воздействовать узел картриджа **100**.

[0107] Аппликатор **400** дополнительно снабжен элементами граничной поверхности, позволяющими им контролировать определенные действия внутри узла картриджа **100**. В частности, аппликатор **400** может быть выполнен с возможностью управления введением иглы, доставкой лекарственного средства, введением электрода и активацией электрода с использованием различных подсистем. В некоторых случаях эти стадии связаны, так что одно действие аппликатора **400** запускает несколько этих стадий. Согласно некоторым вариантам осуществления все эти стадии, кроме доставки лекарственного средства и активации электродов, вызваны одним действием, как описано в иллюстративной реализации ниже.

[0108] При соответствующей активации, такой как использование электрических или оптических сигналов, передаваемых механическим, электрическим или оптическим элементам узла картриджа **100**, аппликатор **400** может быть приспособлен для проверки подсистем внутри узла картриджа **100**, гарантируя, что они работают надлежащим образом и правильно выполнены для доставки лекарственных средств с применением электрического поля. Например, такие подсистемы включают в себя то, что аппликатор **400** может протестировать, чтобы гарантировать, что узел картриджа **100** ранее не использовался, что резервуар или емкость надлежащим образом размещены внутри узла картриджа, что соответствующая сила, применяемая к телу субъекта, применяется через направляющую выравнивания/скошенный щиток **108**, что глубина была правильно выбрана пользователем и что наружная крышка картриджа **110** была удалена. Кроме того, аппликатор **400** может быть выполнен с возможностью наблюдения за состоянием функций картриджа во время выполнения процедуры. Например, такие подсистемы включают в себя то, что аппликатор **400** может протестировать, чтобы гарантировать, что электроды **122** должным образом установлены в организме субъекта до начала введения лекарственного средства, что поршень в резервуаре или емкости надлежащим образом приведен в действие до применения электрических полей, что пользователь поддерживает соответствующую силу, применяемую к телу субъекта во время процедуры введения, и так далее.

[0109] В дополнение к подсистемам, которыми управляет аппликатор **400**, узел картриджа **100** может содержать соответствующие подсистемы, включая в себя те, которые взаимодействуют с аппликатором **400**, и те, которые не взаимодействуют таким образом, для достижения целей доставки лекарственного средства и терапии с применением электрического поля. Они включают в себя подсистему для введения иглы и электродов, подсистему для защиты пользователей от острых частей после введения терапии,

подсистему для обеспечения различной глубины введения игл/электродов, подсистему для обеспечения того, чтобы адекватная сила была применена к ткани реципиента до разрешения начала процедуры, а затем при применении процедуры введения и т. д. Хотя это часто описывается в контексте выдвижения игл и электродов, в настоящем документе отмечается, что они не являются строго обязательными и что системы с невыдвигаемыми или неподвижными иглами и электродами также выгодны для систем и способов в соответствии с настоящими принципами, включая в себя описанные подсистемы.

[0110] Согласно одному иллюстративному варианту осуществления, как показано на фиг. 4, узел картриджа **100** содержит внешний картридж **102**, в некоторых случаях называемый корпусом. Внешний картридж **102** заканчивается на дистальном конце крышкой внешнего картриджа **106**. Внешний картридж **102** содержит вмещающий объем внутреннего картриджа **150** для приема внутреннего картриджа **103**, который принимается и перемещается скользящим образом по отношению к внешнему картриджу **102**. Внутренний картридж **103** содержит вмещающий объем резервуара или емкости **142**, в котором может находиться резервуар или емкость **101**. Внутренний картридж **103** зацепляется за крышку внутреннего картриджа **104** на дистальном конце. Крышка внутреннего картриджа **104** имеет ряд функций, в том числе для фиксации электродов **122** на месте (внутренний картридж **103** сам по себе имеет пазы, в которые помещаются электроды **122**) и чтобы обеспечить опорную поверхность для стержневого щитка **134**. Крышка внутреннего картриджа **104** фиксируется на внутреннем картридже **103**.

[0111] Затвор картриджа **112** входит в часть вмещающего объема резервуара или емкости **142** во внутреннем картридже **103** в части, противоположной крышке внутреннего картриджа **104**. Крышка обнаружения емкости **118** зацепляется за затвор картриджа **112** через пружину обнаружения емкости **116**. Стопорное кольцо картриджа **114** блокирует систему на месте, включая в себя затвор картриджа **112** во внутреннем картридже **103**. Пружина обнаружения емкости **116** также служит для толкания резервуара **101** в зацепление с разъемом иглы **152**, а также служит для размещения допусков в размере резервуара **101**.

[0112] Блокировка емкости **120** обеспечивает механическую блокировку для предотвращения непреднамеренного или нежелательного срабатывания функций картриджа. В частности, блокировка емкости **120**, также называемая первым спусковым механизмом вставки резервуара, помещается под внутренним картриджем **103** и имеет пальцы, которые проходят через каналы или отверстия, определенные во внутреннем картридже **103** (смотрите фиг. 5B). Пальцы предотвращают скольжение затвора картриджа **112** относительно внутреннего картриджа **103** и, в частности, от перемещения внутри

внутреннего картриджа **103** к крышке внутреннего картриджа **104** до того, как резервуар был вставлен во вмещающий объем емкости **142**.

[0113] Когда резервуар или емкость **101** должным образом вставлены во вмещающий объем резервуара или емкости **142**, блокировка резервуара или емкости **120** выталкивается вниз и пальцы выталкиваются вниз, больше не проникая во вмещающий объем емкости **142**. Это выталкивание вниз или нажатие блокировки емкости **120** также может быть выполнено с возможностью обеспечения слышимого, тактильного или осязаемого «щелчка», который может информировать пользователя о правильной установке. После нажатия затвор картриджа **112**, который больше не блокируется пальцами блокировки резервуара или емкости **120**, затем имеет возможность перемещаться и, в частности, может перемещаться в направлении к крышке внутреннего картриджа **104**.

[0114] Затвор картриджа **112** вызывает движение таким образом посредством действия прижимной крышки/граничной поверхности картриджа **470**, когда узел картриджа **100** вставлен в аппликатор **400** способом, описанным ниже. Когда затвор картриджа **112** продвигается достаточно далеко вперед, он фиксируется на месте, закрепляя резервуар или емкость **101** во вмещающем объеме резервуара или емкости **142** и обеспечивая его правильное расположение относительно разъема иглы **152**, чтобы обеспечить интактный путь жидкости из резервуара **101** к отверстию иглы **105**.

[0115] Для вариантов осуществления устройства, где инъекционная игла вводится в картридж **100**, использование стандартных готовых к использованию одноразовых игл для подкожных инъекций может осуществляться внутри устройства. Однако эксплуатационные и надежные характеристики устройства могут быть улучшены за счет введения настраиваемых элементов дизайна, которые отсутствуют в иглах для подкожных инъекций, предназначенных для обычных процедур парентерального введения. Конкретные аспекты разъема иглы **152** могут включать в себя материал, из которого он состоит, включение удерживающих элементов для предотвращения перемещения разъема иглы **152** из внутреннего картриджа **103** во время распределения и использования и ориентации любых скосов в игле относительно разъема.

[0116] Обычные одноразовые иглы для инъекций, как правило, состоят из литого термопластичного полипропилена. Однако для многих применений ударная прочность, прочность на растяжение и прочность на изгиб полипропилена могут быть недостаточными для обеспечения целостности разъема при воздействии сил, характерных для выдвижения иглы и инъекции с помощью этого устройства. Конкретные ошибки, вызывающие беспокойство, включают в себя нарушения в стенке разъема из-за ударов или сил инъекции, а также нарушения в соединении разъема иглы с иглой. Хотя корректировки конструкции

разъема, в том числе его геометрии и толщины стенки, могут использоваться для предотвращения этих нарушений, не всегда возможно достаточно модифицировать конструкцию, чтобы предотвратить нарушение разъема, гарантируя, что разъем сохранит размерные свойства, требуемые для правильной стыковки с коническими скользящими соединителями в виде конуса Люэра, как описано в соответствующих стандартах, опубликованных Международной организацией по стандартам (ISO) ISO 80369-7: 2016 Малогабаритные соединители для жидкостей и газов в медицинских применениях. Часть 7. Соединители для внутрисосудистых или подкожных применений. В частности, с учетом сил, которым подвергаются игла шприца и разъем во время выдвижения, согласно некоторым вариантам осуществления используется материал с повышенной ударной прочностью, прочностью на растяжение и прочностью на изгиб. Одним из примеров является использование литых поликарбонатных пластмасс (таких как ZELUX® GS, Makrolon или Lexan) или сополиэфиров (таких как Eastman Tritan™ Copolyester MX731, MX711 и MX 730). При оценке в соответствии с ISO 180:2000 Пластмассы — Определение ударной прочности по Изоду, для настоящей заявки считается подходящей ударная прочность не менее 70 кДж/м². При оценке в соответствии с ISO 527-1:2012 Пластмассы — Определение свойств растяжения. — Часть 1: Общие принципы, для настоящей заявки считается подходящей прочность на растяжение не менее 30 МПа. При оценке в соответствии с ISO 178:2010 Пластмассы — Определение свойств изгиба, для настоящей заявки считается подходящей прочность на изгиб не менее 50 МПа. Согласно некоторым вариантам осуществления выбранная конкретная смола демонстрирует совместимость с предполагаемым способом стерилизации (например, гамма-излучением), не проявляя вредных изменений в своих физических свойствах, которые могут нарушить ее функцию.

[0117] Для вариантов осуществления, при которых используется пользовательская инъекционная игла, включен один или более механических элементов, которые, как правило, не присутствуют на обычных разъемах шприца, которые позволяют вводить устройство во внутренний картридж **103**. Такие элементы могут включать в себя язычки, защелки или гребни с соответствующими механическими элементами, расположенными на внутреннем картридже **103**. В некоторых случаях элементы реализованы так, что разъем стыкуется с внутренним картриджем **103** в согласованной ориентации. В сочетании с процессом изготовления иглы, который способен последовательно ориентировать скос или другой элемент отверстия иглы, это гарантирует, что смещения в месте инъекции или распределение лекарственных средств из-за места и конструкции отверстия можно учитывать при разработке устройства. Например, иголки с асимметричными проникающими концами (например, скошенными срезами) могут проявлять направленное

смещение во время выдвижения в ткань из-за взаимодействия между тканью и асимметричным элементом проникновения на игле. Если электроды характеризуются симметричным проникающим концевым элементом (например, конец троакара), то электроды не будут иметь соответствующего смещения в своих характеристиках выдвижения. Поэтому элемент крепления разъема иглы **152** на внутреннем картридже **103** может предусматривать отклонение в положении инъекционного отверстия на игле **105** относительно электродов **122** перед выдвижением для учета ожидаемых характеристик выдвижения асимметричного скоса иглы. Точный размер отклонения может зависеть от природы целевой ткани и ожидаемого диапазона глубин проникновения, но согласно некоторым вариантам осуществления игла отклоняется на 0,5-1 мм на каждые 10 мм глубины проникновения. При использовании электродов и игл для инъекций с различными профилями концов или когда профили конца должны быть последовательно ориентированы друг с другом, такие элементы выгодны для обеспечения совместной локализации распределения лекарственных средств с применением электрических полей.

[0118] Включение крышки обнаружения шприца **118**, установленной на пружине обнаружения шприца **116**, гарантирует, что узел картриджа **100** может принять и правильно расположить шприц **101** относительно разъема иглы **152** в диапазоне допустимых производственных допусков для шприца **101**. Аппликатор **400** заставляет затвор картриджа **112** двигаться вперед во время процедуры загрузки, когда прижимная крышка/граничная поверхность картриджа **470** внутри аппликатора **400** перемещается дистально относительно узла картриджа **100**. Это действие происходит, когда узел картриджа **100** загружается в аппликатор **400** и узел картриджа **100** втягивается в аппликатор **400**, например, посредством действия механизма загрузки, например, механизма реечно-шестереночной передачи, описанного ниже.

[0119] Движение затвора картриджа **112** может действовать как вторая блокировка. В частности, согласно одному варианту осуществления, как показано на фиг. 5C-5D, линия видимости видима и обнаружима посредством соответствующим образом выполненного датчика в принимающем объеме узла картриджа **403** через набор блокировочных отверстий резервуара или емкости **144'** (фиг. 5D). Эта линия видимости видна, когда узел картриджа **100** загружен в аппликатор **400**. Видимый свет видимости или его окклюзия может действовать как часть второй блокировки, которая должна быть деактивирована для контроллера **700**, чтобы разрешить активацию и запуск устройства, включая в себя введение иглы и электрода, доставку лекарственного средства и активацию электрода.

[0120] Например, согласно одному варианту осуществления блокировочные отверстия резервуара или емкости **144'** (фиг. 5D) должны быть закрыты для работы устройства. Если

присутствует видимая линия видимости, например, как обнаружено ИК-излучателем и излучателем видимого света в паре внутри принимающего объема картриджа **403** аппликатора, устройство может быть переведено в нерабочее состояние и производить и отображать сообщение об ошибке на дисплее аппликатора **404** и/или контроллере **700**, включая в себя дисплей контроллера **712**, для уведомления пользователя о состоянии устройства, а также рекомендуемых стадий для устранения ошибки.

[0121] Таким образом, согласно настоящему варианту осуществления одним из состояний ошибки может быть то, что в картридж **100** не был загружен резервуар **101** или что шприц не был правильно установлен во внутренний картридж **103**. В этом случае блокировка емкости **120** не может быть нажата, так как для выполнения этого действия нет резервуара **101**. В этом случае затвор картриджа **112** не может перемещаться вперед, в дистальном направлении, к крышке внутреннего картриджа **104**. Конструкция этих компонентов может быть такой, что состояние открытого затвора приводит к открытой линии видимости **146** через первые блокировочные отверстия резервуара **144'** (фиг. 5D). Вспомогательная проверка заключается в том, что затвор картриджа **112** не может быть закрыт, и это может проявляться в виде неспособности картриджа перемещаться на требуемое расстояние назад или дистально в принимающий объем картриджа **403**. Поскольку эти условия определяются системой как состояние ошибки, то же самое можно идентифицировать и использовать при формировании сообщения об ошибке, например, с соответствующим сообщением пользователю в пользовательском интерфейсе на дисплее аппликатора **404** и/или контроллере **700**, включая в себя дисплей контроллера **712**. Аналогичное состояние ошибки может возникнуть, если резервуар **101** неправильно загружен или если блокировка емкости **120** повреждена. Как правило, в этом случае соответствующее сообщение об ошибке может сопровождаться инструкциями пользователю по удалению картриджа, переустановке нового резервуара и попытке повторно ввести узел картриджа **100** в аппликатор **400**.

[0122] Еще одно состояние ошибки может состоять в том, что затвор картриджа **112** перемещается вперед вручную пользователем без присутствующего резервуара **101**, что возникает в случае, когда пользователь вручную выталкивает блокировку емкости **120** из вмещающего объема емкости **142**. Эта ситуация также может определяться как состояние ошибки, и то же самое можно обнаружить благодаря другому (второму) набору блокировочных отверстий резервуара **144** (фиг. 5C), размещенному на части внешнего картриджа **102**. Если резервуар не установлен, а затвор картриджа **112** перемещается вперед, когда действие блокировки емкости **120** подавлено, тогда блокировочные отверстия резервуара **144'** (фиг. 5D) выравниваются с блокировочными отверстиями резервуара **144** (фиг. 5C), снова создавая открытую линию видимости **146** и последующее состояние

ошибки. Это состояние ошибки также может возникать, если блокировка резервуара или емкости **120** повреждена, а ее пальцы больше не находятся во вмещающем объеме емкости **142**. Согласно определенному варианту осуществления это состояние ошибки не должно быть устранено посредством попытки переустановить резервуар, поскольку резервуар может не входить во вмещающий объем емкости **142** с заблокированным затвором картриджа **112**. Согласно определенному варианту осуществления требуется новый узел картриджа **100**.

[0123] Напротив, если резервуар или емкость **101** соответствующего размера правильно установлен на место, то крышка обнаружения емкости **118** давит на пружину обнаружения емкости **116**, а перемещение крышки обнаружения емкости **118** закрывает блокировочные отверстия резервуара **144** (фиг. 5C) и блокировочные отверстия резервуара **144'** (фиг. 5D). В этом случае отсутствует состояние ошибки, позволяющее устройству работать. Заграждение и обнаружение заграждения происходит внутри корпуса аппликатора **400** после того, как узел картриджа **100** вставлен и, следовательно, невосприимчиво к попыткам пользователя отменить эту блокировку, будь она преднамеренной, случайной или вызванной дефектом. Следует отметить, что это состояние «без ошибок» все еще происходит, даже если пользователь намеренно или непреднамеренно закрывает затвор картриджа **112** во время обращения с картриджем **100**.

[0124] В зависимости от того, какое состояние ошибки происходит, узел картриджа **100** может оставаться пригодным для использования или нет. Если затвор картриджа **112** заблокирован на месте, узел картриджа **100** становится непригодным. Если, однако, затвор картриджа **112** не заблокирован на месте, то узел картриджа **100** может быть удален из аппликатора **400** и вставлен новый резервуар **101**.

[0125] Хотя указанный выше набор двух блокировок (одна механическая с использованием блокировки емкости **120** и одна с использованием светового излучателя и приемника и блокировочных отверстий резервуара или емкости **144** и **144'**) был особенно применим согласно некоторым вариантам осуществления, следует понимать, что могут также использоваться другие типы блокировок (фиг. 5C-5D). Например, вместо того, чтобы имело место состояние ошибки, когда блокировочные отверстия резервуара **144** не закрыты, состояние ошибки может быть выполнено с возможностью возникновения (посредством изменения места блокировочных отверстий резервуара и программной логики), когда блокировочные отверстия резервуара **144** закрыты (и четкая линия видимости **146** тогда соответствует состоянию без ошибок). Блокировка емкости **120** может включать в себя дополнительные элементы в виде механических флажков, которые утоплены в картридже, когда блокировка активна, но становятся видимыми для надлежащим образом

выполненного датчика, когда шприц **101** был правильно вставлен, а блокировка емкости **120** вдавлена в ее освобожденное положение. В других вариантах можно использовать другие способы, чтобы определить, присутствует ли линия видимости, например оптическая, акустическая, электрическая и т.п., при условии, что подходящий излучатель и приемник могут быть расположены внутри аппликатора **400**. Другие способы могут также использоваться для определения того, правильно ли загружен резервуар или емкость **101**, например, механические способы, как это должно быть понятно специалисту в настоящей области техники, учитывая эту идею. В зависимости от реализации, если обнаружено состояние ошибки, аппликатор **400** может быть лишен возможности работы либо с узлом картриджа **100** на месте, либо аппликатор **400** может быть лишен возможности даже приема узла картриджа **100** в первую очередь. Например, картридж может быть разработан таким образом, чтобы блокировка емкости **120** содержала механические язычки или блокирующие элементы, которые простираются от одной или более поверхностей картриджа до тех пор, пока соответствующая емкость, такая как шприц **101**, не будет правильно вставлена в картридж **100**, таким образом предотвращая использование неподходящих емкостей и неправильное расположение подходящих емкостей. Механические язычки разработаны для взаимодействия с соответствующим элементом фиксации, расположенным в аппликаторе **400**, так что загрузка картриджа **100** в аппликатор **400** физически блокируется, если высвобождена блокировка емкости **120**, то есть, если язычок не отклоняется или не перемещается в сторону правильно загруженной емкости. Это механическое взаимодействие обеспечивало бы обратную связь с пользователем или системой в отношении того, что состояние ошибки должно быть разрешено перед продолжением загрузки картриджа **100** в аппликатор **400**. В других вариантах может быть предусмотрено более или менее чем две блокировки, хотя это может быть, соответственно, связано с другим профилем безопасности.

[0126] Согласно некоторым вариантам осуществления другие функции также могут быть использованы в вышеуказанных определениях или для усиления вышеуказанных определений. Например, когда двигатель используется для втягивания узла картриджа **100** в аппликатор **400**, датчики могут использоваться, как описано ниже, для определения пространственного положения узла картриджа **100** во время процесса вставки. Иными словами, аппликатор **400** может обнаруживать, где находится узел картриджа **100** в принимающем объеме картриджа **403**. В некоторых случаях это может позволить определять дополнительные состояния ошибки либо непосредственно, либо путем побуждения активировать дополнительные датчики для оценки состояния устройства. Например, в используемом картридже затвор картриджа **112** фиксируется на месте. Если

использованный узел картриджа **100** пытаются повторно использовать, оптический детектор обнаруживает узел картриджа **100** другим образом, чем неиспользованный узел картриджа **100**. Использование электрического двигателя для одной или более системных функций также обеспечивает возможность наблюдать за его рабочим состоянием, включая в себя уровни напряжения и тока, подаваемые на двигатель, а также количество оборотов, которые двигатель выполнял в ходе конкретной операции. Измерение этих величин во время работы системы может быть использовано в качестве первичного или вторичного способа для обнаружения потенциальных или фактических условий отказа. Например, использование механических блокировок, разработанных для блокировки процедуры загрузки, когда картридж **100** не настроен должным образом, может быть соединено с датчиками и логическими схемами, контролирующими двигатель, чтобы обеспечить надлежащую загрузку картриджа **100** в аппликатор **400**. Например, взаимодействие описанных выше механических элементов, которые разработаны для предотвращения загрузки картриджа **100** без правильно вставленного резервуара или емкости **102**, приведут к увеличению нагрузки на механизм привода двигателя, что приведет к более высокому потреблению тока. Обнаружение повышенного тока, потребляемого двигателем, будет побуждать приостановить процедуру загрузки и отобразить состояние ошибки пользователю, например, на дисплее стимулятора **712** и/или дисплее аппликатора **404**.

[0127] Поскольку возможно, что лекарственные средства, не предназначенные для введения этим способом, могут содержаться в резервуарах такого же размера и конфигурации, что и предназначенные для использования этим способом доставки, поэтому дополнительным аспектом системы является включение одного или более способов обеспечения того, чтобы резервуар или емкость **101**, вставленные в картридж **100** пользователем, специально предназначались для использования с устройством. Внедрение таких элементов уменьшит риск того, что неправильное лекарственное средство будет введено данному субъекту. Как правило, конкретная информация в инструкциях для пользователей и маркировка лекарственного средства включает в себя маршрут и способ введения. Однако для дальнейшего снижения вероятности ошибок пользователя может быть желательным включение механических, оптических и/или электрических элементов в резервуаре или емкости и устройстве. Согласно одному варианту осуществления шприц может быть разработан так, чтобы включать один или более уникальных механических элементов, которые отсутствуют в других резервуарах, которые могут быть похожими на те, которые предназначены для использования с этим способом доставки. Например, резервуар или емкость могут быть предназначены для включения ребра или другого удлиненного элемента на ободке или цилиндре резервуара. Согласно этому варианту

осуществления соответствующий элемент стыковки будет включен в блокировку емкости **120**, так что блокировка емкости будет деактивирована только в том случае, если резервуар с соответствующим элементом стыковки был правильно вставлен в устройство. В случае, когда невозможно непосредственно реализовать элемент в конструкции резервуара, альтернативный вариант осуществления будет предусматривать размещение вторичного механического компонента на резервуаре, который будет уникальным для резервуаров, предназначенных для использования с устройством. Например, кольцо или другой надлежащим образом выполненный элемент, предназначенная для скольжения по цилиндру резервуара, может использоваться для «запирания» резервуара для использования с устройством путем стыковки с соответствующим элементом во внешнем картридже **102**, внутреннем картридже **103**, блокировке емкости **120**, крышке обнаружения емкости **118** или другим подходящим элементом в картридже **100**. Дополнительный вариант осуществления представляет собой пользовательскую этикетку подходящего размера, цвета и/или электропроводности, применяемую к заданному месту на внешней поверхности резервуаров, которые предназначены для использования с устройством. Соответствующие оптические или электрические датчики в аппликаторе **400** будут выполнены с возможностью оценки наличия или отсутствия этикетки на поверхности резервуара, чтобы убедиться, что лекарственное средство, помещенное в картридж, предназначено для использования с устройством. Способ обнаружения будет предусматривать использование оптических или электрических сигналов, применяемых к поверхности этикетки, для оценки ее наличия или отсутствия. Таким образом, резервуары, содержащие лекарственные средства, не предназначенные для использования с устройством (и, следовательно, с отсутствием соответствующей этикетки), могут быть обнаружены и исключены из потенциального неправильного употребления.

[0128] Сейчас описана конфигурация датчиков для выполнения описанного выше определения загрузки картриджа и обнаружения шприца, причем такие датчики дополнительно образуют часть подузла загрузки картриджа в аппликаторе **400**. Более подробно и ссылаясь в дополнение на фиг. 6, 17В и 18С, иллюстративный путь обнаружения того, где находится узел картриджа **100**, заключается в использовании датчика загрузки картриджа **436** и датчика загруженного картриджа **438**, который образует часть подузла привода загрузки **454**, подузел **454** дополнительно содержит направляющие рельсы **442** для картриджей и двигатель загрузки **444**, который имеет соединение с узлом ведущей шестерни **448**, который втягивает узел картриджа **100** в принимающий объем узла картриджа **403** через зубчатые рейки **154** на основании внешнего картриджа **102**. Более подробно, когда датчик загрузки картриджа **436** обнаруживает флажок запуска **172** на

картридже **100** (смотрите фиг. 6), может быть вызван запуск загрузки двигателем. Когда датчик загруженного картриджа **438** обнаруживает тот же флажок, загрузка может быть прекращена. Может использоваться флажок продолжения **174**, который требуется для продолжения загрузки.

[0129] Первые «зубья» зубчатой рейки **154** могут быть выполнены с возможностью обеспечения тактильного ощущения (или слышимого или осязаемого) для пользователя, когда они вставляют узел картриджа **100** в принимающий объем картриджа **403**. Такая конфигурация может включать в себя форму и/или размер зубьев зубчатой рейки **154**, а также величину сгибания, разрешенную их положением во внешнем картридже. Приспосабливая реализацию зубьев зубчатой рейки, желаемая степень тактильной обратной связи может быть достигнута при обеспечении того, чтобы они не оказывали существенной силы против двигателя загрузки **444** при приеме и загрузке узла картриджа **100**.

[0130] Со ссылкой в дополнение на фиг. 17А и как отмечено выше, узел картриджа **100** вставляется в принимающий объем картриджа **403** внутри аппликатора **400**. Хотя для осуществления этой вставки могут быть использованы различные пути, один из путей, который был признан особенно применимым, заключается в том, что узел ведущей шестерни **448** зацепляется за зубчатые рейки **154** на наружном картридже **102**. Использование более чем одной зубчатой рейки обеспечивает дополнительную стабильность, особенно устойчивость к кручению во время фазы загрузки. Ссылаясь также на узел привода вставки/инъекции **456** на фиг. 18А, в дополнение к чертежу узла картриджа **100** в принимающем объеме узла картриджа **403**, действие вставки дополнительно сжимает пружину вставки электрода/иглы **472** через прижимную крышку/граничную поверхность картриджа **470**. Пружина вставки электрода/иглы **472** используется в качестве первичной движущей силы для вставки иглы и электрода во время доставки лекарственного средства.

[0131] Это гибридное моторное/пружинное действие обеспечивает множество преимуществ. Привод двигателя выгоден, так как он очень контролируем и позволяет картриджу **100** загружаться в аппликатор **400** полуавтоматическим способом с минимальным входным механическим усилием, требуемым от пользователя. Как описано выше, внедрение механизмов, основанных на приводе двигателя, обеспечивает наблюдение за рабочим состоянием системы. Например, передача потребления тока и числа оборотов в логическую схему и схему управления в системе обеспечивает дополнительный способ обнаружения и диагностики возможных состояний ошибки. Несмотря на эти преимущества, в некоторых случаях электродвигатели могут плохо адаптироваться к оказанию необходимой линейной силы на достаточно короткие временные масштабы, что

наиболее желательно для эффективного чрескожного выдвижения матриц, содержащих множество удлиненных электродов, и согласно отдельным вариантам осуществления игл для подкожной инъекции. В частности, проникновение в дермальные ткани наиболее последовательно достигается за счет применения большой линейной силы в течение короткого временного масштаба. Согласно некоторым вариантам осуществления наиболее благоприятные характеристики вставки достигаются, когда проникающие электроды и, когда она присутствует, инъекционная игла контактируют с кожей с большей скоростью. Это связано с тем, что острые части, движущиеся с повышенной скоростью в точке контакта с кожей, приводят к уменьшению деформации ткани, когда они разрезают или проникают в ткань. Поэтому согласно некоторым вариантам осуществления желательно быстрое ускорение острых частей перед контактом с кожей. Согласно некоторым вариантам осуществления часто используются многочисленные электроды и инъекционная игла. Согласно другому варианту осуществления скорость электродов составляет по меньшей мере 50 мм/с перед контактом с кожей. Согласно еще одному варианту осуществления скорость электрода составляет по меньшей мере 500 мм/с перед контактом с кожей. Этот подход к выдвижению минимизирует дискомфорт, ощущаемый субъектом во время проникновения электрода, и является наиболее благоприятным для поддержания согласованной пространственной взаимосвязи между множеством электродов. В отличие от электромеханических двигателей, механизмы с пружинным механизмом демонстрируют более благоприятный профиль разрядки, который способен придать быструю импульсную силу электродам и инъекционной игле, что желательно для имплантации чрескожного электрода. В частности, сила, создаваемая пружиной сжатия, находится на пике в начале разрядки. Это благоприятно для чрескожного выдвижения, когда высокая скорость в точке контакта с кожей благоприятна, и из-за вязкоупругости ткани кожи наибольшая сила требуется для проникновения в кожу, особенно при контакте кожи с множеством электродов и/или инъекционными иглами. Кроме того, основанный на пружине механизм способен генерировать эту силу из простого, долговечного и компактного типа исполнения, который может быть легко интегрирован в формат карманного устройства. Однако недостатком пружинных механизмов является то, что они, как правило, требуют применения существенной механической силы пользователя для заправки их для работы, особенно для пружин с высокими константами силы и/или большими смещениями. Использование гибрида двигателя и пружинного механизма, как описано в настоящем раскрытии, обеспечивает желаемые характеристики силы выдвижения, будучи простым для пользователя. В то время как гибридный двигатель и пружинный механизм представляет собой предпочтительный вариант осуществления, в зависимости от реализации,

существуют другие гибридные механизмы, включающие два или более приводных механизма, в которых один способен генерировать быструю импульсную силу, а другой способен запускать механизм импульсной силы, например, насос, способный сжимать газ в камеру и затем выпускать сжатый газ, чтобы применить импульсную силу для выдвижения электродов и, где это применимо, иглы (игл) для подкожных инъекций.

[0132] В любом случае, после загрузки, выдвижение электрода на желаемую глубину и/или введение средства утвердительно выбираются врачом или другим осуществляющим введение лекарственного средства субъектом и передаются аппликатору **400**. Ссылаясь в дополнение на фиг. 13В, глубина может быть выбрана кнопками выбора глубины **409** (или другим эквивалентным интерфейсом, таким как тумблер или ползунковый переключатель), и результат отображаться на индикаторах выбора глубины инъекции **408** (или, опять же, другом эквивалентным интерфейсом). Доступные глубины инъекции передаются пользователю посредством соответствующей маркировки аппликатора **400** и/или картриджа **100**. Согласно некоторым вариантам осуществления любая маркировка относительно глубины инъекции расположена на картридже **100** и остается видимой пользователю после установки в аппликаторе **400**. Например, доступные глубины инъекции могут быть помечены на верхней поверхности направляющей выравнивания/скошенного щитка **108**. Чтобы избежать обстоятельств, при которых пользователь забывает или не учитывает выбор глубины инъекции, предпочтительно, чтобы устройство не позволяло пользователю приступить к процедуре введения до тех пор, пока не будет сделан такой утверждающий отбор. Это может быть достигнуто путем реализации соответствующей логики управления в системе, так что последующие элементы настройки или использования устройства недоступны до тех пор, пока пользователь не установит выбор правильной глубины. Согласно некоторым вариантам осуществления, когда пользователю предлагается утвердить выбор глубины инъекции, дисплей контроллера может передавать пользовательскую информацию относительно надлежащих способов оценки субъекта и определения соответствующей глубины инъекции для выбранного участка введения.

[0133] Ссылаясь в дополнение на фиг. 18А-18В, после правильной установки узла картриджа, прижимная крышка/граничная поверхность картриджа **470** входит в зацепление, а также прижимается к отверстию прижимной крышки **471** и язычкам **491**. В то время как большая сила пружины прижимается к внутреннему картриджу **103**, она препятствует движению вперед путем зацепления множества удерживающих стоек **488** против стенок **494** внешнего картриджа **102**. Однако сила, оказываемая **470** скашивается в сторону язычков **491** (которые предотвращают случайное вращение стопорного кольца во время обращения), позволяя тем самым вращение стопорного кольца картриджа **114**

механизмом привода с двигателем. Вращение стопорного кольца картриджа **114** вызывает вращение удерживающих стоек **488**. Удерживающие стойки **488** могут быть повернуты в стороны каналов для первой глубины **490** или каналов для второй глубины **492**. Длина каналов для первой глубины **490** соответствует одному из вариантов глубин, а длина каналов для второй глубины **492** соответствует другому, при этом одна или другая глубина выбирается пользователем с помощью кнопок **409**. Например, длина каналов **490** может находиться в диапазоне 20-30 мм, а длина каналов **492** может находиться в диапазоне 12-20 мм. Требование пользователя для утверждения выбора глубины обеспечивает еще одну блокировку. Без утвердительного выбора аппликатор не разрешает активацию/вставку иглы. Вращение блокировочного кольца картриджа **114**, таким образом, вызвано вращением по часовой стрелке или против часовой стрелки, направленным аппликатором **400** в соответствии с требованиями пользователя. Требование вращательного движения набора стоек в такие каналы для достижения выдвижения электродов, и, если присутствует, инъекционной иглы, значительно снижает вероятность случайной разрядки даже при сильном встряхивании или падении.

[0134] Более подробно, вращение стопорного кольца картриджа **114** передается в узел картриджа **100** с помощью удерживающих стоек **488**, которые входят при надлежащей вставке узла картриджа **100** в пазы на кольце зубчатого привода механизма вставки **478**. На фиг. 18А пазы на кольце зубчатого привода механизма вставки **478** расположены в положении «3 часа» и «9 часов». Кольцо зубчатого привода механизма вставки **478** установлено на частичном зубчатом кольце вставки **479**, которое приводится в действие приводным двигателем механизма вставки **482**. Приведение частичного зубчатого кольца вставки **479** приводит к тому, что кольцо зубчатого привода механизма вставки **478** может вращаться либо по часовой стрелке, либо против часовой стрелки. Флажок **481** на кольце **480** и сопутствующий датчик положения механизма вставки **483** используют для определения положения кольца зубчатого привода механизма вставки **478** и дополнительно используют для точного возврата его в положение 3 часа и 9 часов, когда аппликатор **400** должен быть повторно использован с другим картриджем.

[0135] Вышеуказанная реализация предусматривает различные преимущества. Например, пользователь должен активно выполнить стадию выбора глубины перед тем, как продолжить процедуру введения. При этом пользователь должен оценить правильную глубину инъекции для выбранного участка инъекции и подготовить участок, как указано в руководстве или инструкциях для документа по использованию. Как уже отмечалось, механизм вставки, требующий вращательного движения для выдвижения, значительно укреплен против случайного выдвижения из-за падения, бросания, сотрясения и т.д.

[0136] Вариации должны быть понятны специалисту в настоящей области техники. Например, в то время как для каждой глубины используются два канала и две удерживающие стойки, можно также использовать один канал и одну удерживающую стойку. Могут использоваться различные типы двигателей и механизмов для передачи вращательного движения, необходимого для поворота стоек в каналы. Другие варианты также должны быть понятны, включая использование соленоидов и тому подобное. Вместо использования каналов может использоваться управляемое двигателем выдвижение для обеспечения переменной глубины, причем глубину можно контролировать просто тем, в какой степени контролируется двигатель для управления выдвижением. Предпочтительно, в этом контексте описанный гибридный приводной механизм будет выполнен так, что механизм импульсной разрядки (например, пружина) используется для первоначального выдвижения через дерму, а затем механизм привода двигателя используется для продвижения электродов на желаемую глубину.

[0137] Может быть установлена одна или более блокировок, которые должны быть деактивированы до того, как кольцо зубчатого привода механизма вставки **478** будет вращаться, вращая удерживающие стойки **488** в каналы.

[0138] Сначала может быть установлена подсистема блокировки обнаружения силы, которая требует, чтобы устройство применялось к субъекту с силой, превышающей заданную величину, до разрешения процедуры введения. Эта сила может быть измерена с помощью соответствующей механической или электромеханической системы, и результат возвращается обратно в контроллер **700** и используется в качестве блокировки для предотвращения активации устройства, если обеспечивается недостаточная сила. Согласно некоторым вариантам осуществления контроллер **700** способен передавать состояние блокировки обнаружения силы пользователю через визуальные, тактильные или звуковые сигналы, так что может быть исправлено состояние недостаточной силы, и пользователь может продолжить введение. В случае, если пользователь пытается продолжить введение в состоянии неадекватного контакта силы (например, путем нажатия спускового механизма **407** или другой кнопки активации), дополнительные визуальные, тактильные или звуковые сигналы могут быть предоставлены аппликатором **400** или контроллером **700**, чтобы уведомить пользователя о том, что блокировка должна быть деактивирована до начала введения.

[0139] Обнаружение силы, применяемой к субъекту, может быть достигнуто несколькими способами. Ссылаясь на конкретную реализацию фиг. 4 и 8A-8B, направляющая выравнивания/скошенный щиток **108** оснащен контактным датчиком силы **128**. Направляющая выравнивания/скошенный щиток **108** может быть механически смещен в

дистальном направлении (по направлению к субъекту) с использованием одной или более контактных пружин силы **126**, из которых четыре показаны на фиг. 4. Контактный датчик силы **128** меняет свое положение благодаря силе, приложенной к направляющей выравнивания/скошенному щитку **108**. При этом он также изменяет состояние электрической схемы, сформированной с помощью контактного датчика силы **128**, первого набора контактных площадок **162**, второго набора контактных площадок **164** и гибкой схемы **160**. В частности, путем проверки непрерывности между одной или более контактными площадками **162** и одной или более соответствующими контактными площадками **164** может быть определено, насколько далеко назад или проксимально перемещается направляющая выравнивания/скошенный щиток **108** посредством приложенной силы, и, таким образом, при наличии достаточной силы для правильной доставки. Состояние схемы считывается аппликатором **400** с использованием контактов датчика **434** (смотрите фиг. 16). Если указана достаточная сила, блокировка силового контакта отключается, что позволяет пользователю управлять устройством.

[0140] Согласно одному варианту осуществления в первой контактной точке система может не регистрировать, что была применена какая-либо конкретная сила. Во второй контактной точке система может регистрировать, что она находится под частичным (но недостаточным) давлением. В третьей контактной точке система может регистрировать, что установленный уровень давления, необходимый для продолжения процедуры введения, был достигнут, и блокировка может быть деактивирована. Предпочтительно, состояние схемы контакта силы предоставляется пользователю через дисплей аппликатора **404**.

[0141] Вариации должны быть понятны специалисту в настоящей области техники. Например, блокировка контакта силы может образовывать электрический замок, который деактивируется либо внутри контроллера **700**, либо внутри самого аппликатора **400**. В другой вариации схема контакта силы может быть выполнена с возможностью предоставлять информацию о состоянии устройства во время введения процедуры. В частности, система может включать в себя петлю обратной связи между схемой контакта силы и контроллером **700**, причем уменьшение силы, приложенной пользователем, ускоряет генерацию визуального, тактильного или звукового сигнала контроллером **700** и/или аппликатором **400**, так что состояние уменьшенной силы может быть исправлено. Согласно определенному варианту осуществления существует петля обратной связи между схемой контакта силы и контроллером **700**, так что обнаружение изменения прилагаемой силы побуждает систему запускать проверку относительно правильного выдвижения электродов в ткани субъекта, например, посредством проверки импеданса или сопротивления между электродами. Если проверка прошла, процедура выполняется

нормально. В случае, когда положение электродов более неприемлемо, процедура может быть прервана, и пользователь уведомляется о состоянии устройства посредством генерации визуального, тактильного или звукового сигнала контроллером **700** и/или аппликатором **400**. Эта петля обратной связи имеет особое значение во время инъекции лекарственного средства. Наблюдая за положением устройства и состоянием электродов, петель обратной связи между схемой контакта силы и сопротивлением/импедансом электродов, система может обнаружить состояние, когда электроды (и, следовательно, инъекционная игла) больше не находятся в субъекте, что позволяет системе прекратить работу механизма привода инъекции **456**, чтобы прекратить нажатие поршня резервуара **484** и прекратить инъекцию лекарственного средства. Хотя этот вариант осуществления наиболее легко реализуется с помощью привода инъекции от двигателя **456**, могут быть реализованы другие варианты в случае ручных или пружинных механизмов привода, в которых активация механических блокировок может быть использована для остановки приведения в действие поршня резервуара после обнаружения состояние ошибки. Эта особенность может быть особенно применима при остановке терапевтического средства от непреднамеренного распыления в окружающую среду, например, когда аппликатор **400** удаляется из ткани субъекта до завершения доставки лекарственного средства. Для лекарственных или терапевтических средств, воздействие которых потенциально опасно для на пользователей или окружающей среды, такая конструкция поможет избежать непреднамеренных выбросов/выделений.

[0142] Поскольку количество доз, доставляемых субъекту в ситуации с частичной дозой, может иметь решающее значение для информирования врача-клинициста относительно дальнейшего лечения, предпочтительно, чтобы механизм привода инъекции **456** содержал соответствующие датчики и элементы управления для определения положение поршня привода инъекции **484** во время остановки хода инъекции из-за обнаружения состояния ошибки или других обстоятельств, в которых необходимо остановить ход инъекции. Предпочтительно это достигается посредством наблюдения за количеством оборотов двигателя, используемого для приведения в действие поршня привода инъекции **484**, но могут быть использованы другие способы наблюдения за положением поршня привода инъекции **484**, включая в себя оптические или электрические датчики. На основании известных размеров поршня привода инъекции **484**, глубины вставки и резервуара **101** использование соответствующих логических схем и схем управления может перевести положение поршня привода инъекции в оценку объема лекарственного средства, оставшегося в шприце в момент прекращения хода инъекции. Такая информация может быть передана пользователю через дисплей **712**.

[0143] В дополнение к предоставлению элемента завершения для прекращения хода инъекции в случае обнаружения ошибки, использование привода инъекции от двигателя **456** также может обеспечить дополнительный детектор для обнаружения состояния ошибки или другой эксплуатационной проблемы. В частности, включение соответствующих измерительных и логических схем для наблюдения за схемой, используемой двигателем во время инъекции, может быть использовано для подтверждения того, что инъекция была введена в определенных спецификациях. Ожидаемые диапазоны для тока, потребляемого двигателем, могут быть установлены для различных стадий хода инъекции, включая в себя начальный запуск поршня привода инъекции **484**, прежде чем он контактирует с уплотнителем поршня **159**, начальной границей между поршнем привода инъекции **484** и уплотнителем поршня **159**, приведение в действие уплотнителя поршня **159** по направлению вперед в цилиндре резервуара **101** и завершение хода инъекции, когда уплотнитель поршня **159** контактирует с концом цилиндра резервуара **101**. Согласно положению поршня привода инъекции **484** с измеренным током, потребляемым двигателем, до ожидаемых значений во время каждой фазы инъекции средства, система способна идентифицировать потенциальные состояния ошибки и передавать их пользователю. Например, если пользователь случайно вставил резервуар **101**, в котором уплотнитель поршня **159** был частично приведен в действие (и, следовательно, не содержал полной предполагаемой дозы лекарственного средства) в картридже **100**, система могла обнаружить, что ожидаемое увеличение тока, потребляемого приводом инъекции от двигателя **456** не происходило, когда поршень привода инъекции **484** достиг внешнего отклонения для позиционирования поршня. В этом случае система может прекратить процедуру введения и уведомить пользователя об обнаруженной ошибке. Дополнительные состояния ошибки, включая в себя (без ограничения) неисправные компоненты в аппликаторе **400**, поломку резервуара **101** и/или дефектный картридж **100**, могут быть потенциально обнаружены с помощью этого способа.

[0144] Другая «блокировка» для облегчения надлежащего выполнения процедуры введения обеспечивается посредством направляющей выравнивания/скошенного щитка **108**, который проиллюстрирован на фиг. 9С. На этой фигуре показана направляющая выравнивания/скошенный щиток **108** с элементами скоса **168** и отверстием **170**, определенным в нем для скользящего перемещения стержневого щитка **134**. Стержневой щиток **134** показан на фиг. 9В, и также показаны отверстия для электродов **167**. Для чрескожной вставки электродов и, при необходимости, инъекционных игл, имеющих согласованную граничную поверхность с кожей, облегчено выдвижение электродов в целевой ткани, сохраняя при этом желаемую пространственную взаимосвязь между

членами множества. В частности, правильное выдвижение наиболее последовательно достигается, когда кожа расположена перпендикулярно направлению выдвижения. Кроме того, отклонение электродов и инъекционной иглы уменьшается, когда кожа растягивается в направлении, перпендикулярном направлению выдвижения. Как можно видеть, скошенный щиток **108** включает в себя механические элементы, включающие в себя ребра и края, чтобы зацепляться за кожу и натягивать ее перпендикулярно направлению выдвижения. В сочетании с описанной выше системой датчика схемы контакта силы, которая обеспечивает постоянную силу, приложенную к коже, направляющая выравнивания/скошенный щиток **108** обеспечивает, чтобы кожа была ориентирована и размещена под натяжением в направлении, перпендикулярном направлению выдвижения электрода. Хотя согласно этому варианту осуществления используются механические элементы ребер для зацепления за кожу на граничной поверхности устройства, для взаимодействия можно использовать множество других конструкций и элементов, в том числе использовать альтернативные материалы с высоким коэффициентом трения при контакте с кожей (например, резиновые вкладыши, адгезивные пластыри и тому подобное) или альтернативные механические элементы, включающие в себя формованные текстуры, вырезы и пилообразные элементы, способные растянуть кожу.

[0145] Как можно видеть, направляющая выравнивания/скошенный щиток **108** имеет определенное предпочтительное направление. Как описано выше, желательна пространственная и временная совместная локализация распределения лекарственного средства и применения электрического поля. Примечательно, что присущие структурные свойства скелетных мышц приводят к характерному эллипсоидному профилю распределения внутримышечных инъекций, где большая ось эллипсоида выравнивается с бороздами мышечных волокон. Поэтому для применений, связанных с внутримышечными инъекциями, выгодно организовать электроды для генерации эллипсоидного профиля электрического поля. Чтобы гарантировать, что матрица электродов и результирующий профиль электрического поля должным образом ориентированы относительно борозд целевой скелетной мускулатуры, использование элементов направления выравнивания особенно применимо для внутримышечного введения. Задача элементов направления выравнивания состоит в том, чтобы облегчить размещение устройства таким образом, чтобы ориентация матрицы электродов была наиболее благоприятной по отношению к мышечным бороздам и полученному распределению лекарственного средства после инъекции. Для инъекции в руку направляющую выравнивания/скошенный щиток **108** целесообразно обернуть вокруг плеча горизонтально в виде повязки. Аналогичная ориентация была бы желательной для ноги со скошенным щитком обернутым вокруг

голении горизонтально. Было обнаружено, что наличие выполненной таким образом направляющей выравнивания/скошенного щитка **108** обеспечивает точность доставки >98% лекарственных средств пользователями даже в отсутствие устных инструкций. Предпочтительное показанное и полученное в результате направление размещения кожи особенно применимо для внутримышечных инъекций, поскольку матрица электродов в форме ромба (смотрите матрицу дистальных концов электродов **137** на фиг. 9А, которая приблизительно соответствует форме стержневого щитка **134** и связанных с ним отверстий **167**) затем ориентируется должным образом, чтобы доставлять лекарственное средство и вызывать электропорацию лекарственного средства вдоль предпочтительного направления мышечных борозд. Основной особенностью является то, что при правильном выравнивании кожа должна быть на уровне с граничной поверхностью кожи, где находится отверстие, например, там, где появляется игла. Таким образом получается согласованная граничная поверхность с кожей.

[0146] Если выравнивание относительно целевой мышцы является неправильным, дуга, как правило, вызывает визуально видимый зазор, например, 2-5 мм, между направляющей выравнивания/скошенным щитком **108** и кожей. Визуально видимый зазор может быть использован в качестве напоминания пользователю о переориентации аппликатора **400**. Кроме того, аппликатор **400** может быть менее устойчивым по отношению к коже субъекта, когда он неправильно выровнен. Элементы направляющей выравнивания, в которых расстояние между краями «крыльев» элемента по меньшей мере в 1,3 раза превышает вертикальную высоту элемента, являются предпочтительными для облегчения правильного размещения. Кроме того, в некоторых случаях конструкция элемента такова, что граничная поверхность ткани может быть размещена вплотную к коже не смотря на воздушный зазор по меньшей мере 2 мм при размещении под углом 90 градусов относительно желаемой ориентации.

[0147] Вариации конструкции направляющей выравнивания должны быть понятны специалисту в настоящей области техники. Например, вместо дугообразной формы направляющей выравнивания/скошенного щитка **108** может использоваться «V» форма. Другие вариации также следует понимать с ключевой характеристикой, заключающейся в том, что устройство может быть помещено непосредственно на кожу в желаемой ориентации, тогда как визуально кажущийся зазор между граничной поверхностью ткани и кожей реципиента 2 мм или более присутствует, когда устройство смещено относительно борозд целевой мышцы.

[0148] Как отмечалось выше, ориентация направляющей выравнивания/скошенного щитка **108** связана согласно некоторым вариантам осуществления с формой матрицы электродов,

поскольку ромбовидная симметрия матрицы электродов характеризуется определенным распределением, связанным с ней, и это распределение должно характеризоваться определенной заданной взаимосвязью с формой направляющей выравнивания/скошенного щитка **108**. На фиг. 9А-9В показаны электроды и, более конкретно, дистальные участки **137**, которых четыре. Электроды расположены в матрице в форме ромба, что означает, что они характеризуются симметрией второго порядка, т.е. характеризуются двойной симметрией, поскольку они могут быть повернуты и в двух разных положениях одинаковы. Электроды простираются в этой матрице из отверстий **167**, определенных в стержневом щитке **134**. Использование матрицы в форме ромба особенно применимо, поскольку она, как правило, желательна для внутримышечных инъекций, как обсуждалось выше. Для повторения, симметричная матрица второго порядка приводит к приложенному электрическому полю с симметрией второго порядка. Этот тип приложенного электрического поля может характеризоваться предпочтительным направлением вдоль борозд мышц, если направляющая выравнивания/скошенный щиток **108** ориентирован правильно. Таким образом, направляющая выравнивания/скошенный щиток **108** и ориентация электрического поля второго порядка работают вместе синергически, чтобы достичь распространения лекарственного средства вдоль направления мышечной борозды.

[0149] Вообще говоря, в ромбовидной или в другой симметричной форме второго порядка, как правило, имеется основная (длинная) ось и небольшая (короткая) ось. Оси могут иметь заданную взаимосвязь с предпочтительной осью направляющей выравнивания/скошенного щитка **108**. Например, если считается, что направляющая выравнивания/скошенный щиток **108** содержит крылья с дугообразной формой крыльев, окружающих руку, то сегмент линии, соединяющий центр крыльев, может быть перпендикулярен главной оси ромбовидной матрицы.

[0150] Вариации должны быть понятны специалисту в настоящей области техники. Например, хотя ромб является одной возможной формой для матрицы электродов, другой иллюстративной формой является прямоугольник, который также характеризуется симметрией второго порядка. Электроды могут быть помещены в соответствующие положения, но могут перемещаться в пределах заданного или желаемого допуска, например, в пределах 5%, 10% и т.д. Электроды могут быть в различных других формах, пока они создают электрическое поле с вращательной симметрией второго порядка.

[0151] В другой вариации для невнутримышечных инъекций могут использоваться симметрии другого порядка. Например, для кожи, как правило, нет предпочтительного направления распространения лекарственного средства, и поэтому для внутрикожных инъекций может быть использована даже круговая матрица электродов.

[0152] Другими соображениями для матриц электродов являются следующие. Простейшая конфигурация матрицы состоит из двух электродов, соединенных с противоположными полюсами источника электрической энергии. Как описано в патентах США № 5873549 и 6041252 (помещенных полностью в настоящем документе посредством ссылки), использование трех или более одновременно активных электродов, расположенных в многоэлементной матрице, можно использовать для увеличения целевых объемов ткани и улучшения однородности при распространении электрического поля в пределах целевой ткани. Разработан широкий спектр геометрического расположения электродов и профилей активации для применения электрического поля в тканях. Они включают в себя электроды, расположенные в линейных, прямоугольных, круглых или треугольных конфигурациях, способных распространять электрические поля в объеме ткани приблизительно эллипсоидной, кубовидной, цилиндрической или сфероидной формы. Чаще всего электроды расположены параллельно друг другу и выполнены с возможностью чрескожного выдвижения в направлении, по существу, перпендикулярном поверхности кожи. Чтобы гарантировать, что целевой объем и форма ткани зависит от применения электрического поля, желательно, чтобы предполагаемая пространственная взаимосвязь между каждым из электродов внутри матрицы достигалась после чрескожного выдвижения. В частности, следует избегать непреднамеренных изменений расстояния между электродами, поскольку они могут вызывать изменения в величине электрических полей, распространяющихся в целевой ткани, что потенциально может привести к негативным последствиям для безопасности и/или эффективности процедуры.

[0153] Другая блокировка включает в себя использование наружной крышки картриджа **110**. В частности, направляющая выравнивания/скошенный щиток **108** накрывается при хранении наружной крышкой картриджа **110**. Наружная крышка картриджа **110** выполнена с возможностью не только в целом защитить дистальный конец устройства до его использования, а также служит в качестве самого элемента блокировки. Хотя защита дистального конца узла картриджа **100** служит в целях защиты иглы и электродов от окружающей среды, часто встречающаяся проблема заключается в том, что пользователи часто забывают удалить такие крышки. Одно из решений заключается в том, чтобы сделать крышку яркого цвета, который отличается от цвета (цветов) других компонентов в картридже **100**, чтобы уведомить пользователя о ее присутствии и, таким образом, напомнить пользователю удалить ее. Другая часть этого решения состоит в том, чтобы включать в себя дополнительный ярлык или ярлык напоминания **190**, как показано посредством дугообразной секции, примыкающим к прямоугольной секции, причем дугообразная секция видна даже тогда, когда узел картриджа **100** помещен напротив

объекта. Поскольку этот ярлык напоминания **190** видимый, он может служить в качестве напоминания для удаления наружной крышки картриджа **110**, даже когда остальная часть наружной крышки картриджа **110** не видна.

[0154] Ссылаясь более подробно на фиг. 10А-10В, наружная крышка картриджа **110** содержит наружную поверхность, обращенную дистально по отношению к субъекту, и внутреннюю поверхность, обращенную к направляющей выравнивания/скошенному щитку **108**. На внутренней поверхности предусмотрено несколько крючков **176**, которые зацепляются за соответствующую стенку **180**, определенную на направляющей выравнивания/скошенном щитке **108**. Крючки удерживают наружную крышку картриджа **110** на месте.

[0155] Однако, если наружная крышка картриджа **110** была случайно оставлена на месте, и аппликатор **400** прижимается к участку вставки с силой, сила направляющей выравнивания/скошенного щитка **108** против наружной крышки картриджа **110** может иметь тенденцию вызывать «удаление» наружной крышки картриджа **110** посредством выталкивания из ее связанного крючками положения с помощью направляющей выравнивания/скошенного щитка **108**. Однако на крючках **176** предусмотрены поверхности фасок **178**, которые имеют тенденцию действовать против стержневого щитка **134**, когда применяется давление, при этом крючки **176** выворачиваются наружу, увеличивая их удерживающую силу против направляющей выравнивания/скошенного щитка **108** и предотвращая удаление наружной крышки картриджа **110**. Кроме того, поверхность фасок дополнительно действует против стержневого щитка, препятствуя перемещению направляющей выравнивания/скошенного щитка **108** относительно стержневого щитка **134**. Если направляющая выравнивания/скошенный щиток **108** не может перемещаться относительно стержневого щитка **134**, блокировка обнаружения силы не может быть деактивирована, поскольку контактный датчик силы **128** не может перейти в третью точку контакта силы, описанную выше, где обнаружено полное давление (или, можно сказать, даже во вторую точку контакта силы). Контроллер может предоставить отчет, когда это произойдет с контроллером. Например, может отображаться индикация пользовательского интерфейса в виде «Вы должны удалить наружную крышку картриджа», то же самое вызывается обнаружением нажатия спускового механизма при отсутствии достаточной силы.

[0156] Хотя определенные блокировки были описаны выше, в любой заданной реализации может быть предусмотрено больше или меньше блокировок. Например, для обнаружения силы и использования в качестве сигналов спускового механизма для блокировок могут использоваться другие пути. Могут также использоваться другие типы блокировок,

включая в себя предохранители спускового механизма, предохранительные переключатели и тому подобное. Однако другие типы должны быть понятны специалисту в настоящей области техники, учитывая эту идею.

[0157] После того, как глубина введения утвердительно выбрана пользователем и наружная крышка картриджа **110** удалена, а подходящая сила обнаружена с помощью блокировки силы, активация спускового механизма вызывает вращение по часовой стрелке или против часовой стрелки стопорного кольца картриджа **114**, причем направление вращения зависит от глубины вставки, выбранной пользователем. Вращение заставляет удерживающие стойки **488** перемещаться в каналы выбранной глубины, что, в свою очередь, приводит к выдвиганию иглы и электродов. В частности, внутренний картридж **103**, затвор картриджа **112**, резервуар **101**, крышка внутреннего картриджа **104**, разъем иглы **152**, игла **105**, электроды **122** и связанные с ними элементы перемещаются вперед под действием пружины вставки электродов/иглы **472**. Согласно настоящему варианту осуществления эти элементы жестко соединены друг с другом и, таким образом, перемещаются вперед как единое целое.

[0158] Чтобы дополнительно минимизировать риск травмирования острыми частями для пользователя, предпочтительно, чтобы узел картриджа также включал механизм для укрывания электродов и любых инъекционных игл после их удаления из ткани реципиентов. Это может быть достигнуто за счет включения элемента стрелкового щитка, который содержит электроды и инъекционную иглу (если она присутствует) до их использования, а затем удлиняется на электроды и инъекционную иглу (если она присутствует) после их выдвигания и удаления из ткани субъекта. Как правило, контактная граничная поверхность с тканью содержит дистальную поверхность элемента щитка. Хотя можно использовать элементы щитка с ручным управлением, предпочтительно, чтобы устройство включало в себя механизм для автоматического удлинения элемента щитка на электроды и, кроме того, для зацепления элемента блокировки для сохранения функции элемента щитка в удлиненном состоянии после того, как он был удален из ткани реципиента. Примеры включают в себя элемент щитка, выполненный с возможностью скользящего зацепления за наружный корпус картриджа и функционально соединенный с источником запасенной энергии, таким как пружина, которая сдвигает щиток вперед после извлечения электродов из ткани реципиентов. Альтернативно, механизм может содержаться внутри аппликатора и быть выполнен с возможностью обращения стадии выдвигания электрода, тем самым втягивая электроды и любые соответствующие инъекционные иглы за контактную граничную поверхность с тканями. Это может быть достигнуто с использованием простых электромеханических механизмов для линейного движения, таких как двигатели или соленоиды.

[0159] Согласно конкретному варианту осуществления и со ссылкой на фиг. 4, а также фиг. 11А и 11С, стержневой щиток **134** выполнен с возможностью оставаться в положении, пока происходит доставка лекарственного средства, но перемещение вперед внутреннего картриджа **103** и других связанных компонентов во время доставки лекарственного средства вызывает сжатие пружины стержневого щитка **138**. Эта сжатая пружина стержневого щитка **138** затем расслабляется, когда аппликатор **400** удаляется от субъекта, тем самым вызывая движение вперед стержневого щитка **134**, покрывающего иглу и электроды и защищающего субъекта и других от непокрытых острых частей. Примечательно, что эта функция также предотвращает визуализацию острых элементов во время извлечения, что может облегчить прием пациентов, испытывающих беспокойство, связанное с иглами.

[0160] В то время как расслабленная пружина иначе была бы способна к повторному сжатию и, в частности, если пользователь переместил стержневой щиток **134** проксимально, это предотвращается под действием кронштейнов стержневого щитка **132**, которые установлены на внутренней стороне внешнего картриджа **102** и которые выполняют храповую функцию, когда стержневой щиток **134** движется вперед. В частности, и со ссылкой на фиг. 11А и 11С, кронштейны стержневого щитка **132** перемещаются по различным последовательным удерживающим стенкам и могут делать это легко, когда стержневой щиток **134** движется дистально. Однако в проксимальном направлении предотвращается перемещение стержневого щитка **134**, поскольку кронштейны стержневого щитка **132** примыкают к опорным стенкам в этом направлении и не допускают прохождения.

[0161] Исходный набор опорных стенок **188** предотвращает проксимальное перемещение стержневого щитка **134** перед использованием узла картриджа **100**. Набор опорных стенок первой глубины **184** предотвращает проксимальное перемещение стержневого щитка **134** после разрядки на первой выбранной глубине. Набор опорных стенок второй глубины **186** предотвращает проксимальное перемещение стержневого щитка **134** после разрядки на второй выбранной глубине. Стержневой щиток **134** предотвращает полное удаление из узла картриджа **100** при действии удерживающих крючков стержневого щитка **182**, действующих против внутреннего картриджа **103**. Согласно некоторым вариантам осуществления окончательная фиксация находится на конце стержневого щитка.

[0162] Вариации должны быть понятны специалисту в настоящей области техники. Например, согласно одному варианту осуществления кронштейны стержневого щитка **132** могут быть предусмотрены в виде штампованных металлических кронштейнов, которые взаимодействуют с внешним картриджем **102**. Согласно некоторым вариантам

осуществления, например, как показано на фиг. 9D, элементы кронштейнов непосредственно интегрированы в качестве элементов удерживания стержневого щитка, например, изготовленные способом литья под давлением пластмассовые элементы в крышке наружного картриджа **106** и/или направляющей выравнивания/скошенном щитке **108**. Может быть выбран конкретного материал, чтобы достичь достаточной жесткости для обеспечения поддержки для удлиненных электродов, сохраняя при этом достаточную эластичность для предотвращения разрушения компонента под нагрузкой. Выбор материала также должен учитывать предполагаемый способ стерилизации для матрицы электродов (например, гамма-излучение, стерилизация паром, оксидом этилена или электронным пучком), чтобы гарантировать, что элементы сохраняют адекватные свойства материала после стерилизации. Согласно иллюстративному варианту осуществления реализованные элементы должны быть способны удерживать стержневой щиток **134** против проксимального движения, когда применяется сила, составляющая по меньшей мере 5 Н, но более предпочтительно по меньшей мере 15 Н. Также могут быть использованы другие способы обеспечения храповой функции для предотвращения проксимального перемещения стержневого щитка, включая в себя зубчатую рейку, выполненную на стержневом щитке **134**, и соответствующий храповый элемент, выполненный в крышке наружного картриджа **106**.

[0163] Как показано на фиг. 4, каждый удлиненный электрод **122** внутри матрицы содержит дистальную часть **137** и проксимальную часть **135**, которые находятся в проводящей связи. Дистальная часть выполнена с возможностью проникновения в ткани и распространения электрического поля в ткани, а проксимальная часть выполнена с областью проводящего контакта, которая может надежно достигать проводящей связи с электрическими соединениями, содержащимися внутри аппликатора, с подходящим источником электрической энергии. Источник электрической энергии может путем временного изменения мощности, приложенной к отдельным электродам, вызывать пространственное и временное изменение электрического поля внутри организма субъекта, как правило, ограниченному объемом вокруг области распределения лекарственного средства, и то же самое может использоваться для содействия электропорационной терапии.

[0164] Соответствующие характеристики электродов включают в себя форму, диаметр, профиль кончика, длину, состав материала и проводимость, особенности которых выбираются на основе предполагаемого применения. Чаще всего электроды содержат электропроводящие удлиненные стержни с криволинейным поперечным сечением диаметром 0,1-1,5 мм. Электроды могут быть сплошными или полыми. Чаще всего полые электроды включают одно или более отверстий и функциональное соединение с

резервуаром для жидкости, что позволяет вводить представляющее интерес средство или другие связанные с ним лекарственные средства, включая в себя анестетики, поверхностно-активные вещества, белки, дополнительные вещества или усилители, из самого электрода. В зависимости от применения подходящие материалы металлического электрода включают в себя, без ограничения, титан, золото, серебро, алюминий, медь, тантал, вольфрам, молибден, нержавеющую сталь, MP35N и их сплавы. Электроды могут также состоять из электропроводящей керамики или пластмасс. Чтобы свести к минимуму нежелательные электрохимические реакции на поверхности раздела ткани и электрода, часто желательно, чтобы один или более электродов были покрыты проводящим материалом, обеспечивающим улучшенную электрохимическую стабильность по сравнению с самим материалом электрода. Такие материалы покрытия включают в себя, без ограничения, платину, иридий, палладий, осмий, золото, серебро, титан и их сплавы.

[0165] Как описано выше, кончик дистальной части выполнен с возможностью проникновения в ткани. Общие профили кончика включают в себя, без ограничения, трокар, заострение, конус, лезвие, копье и шпиль. Для чрескожного выдвижения электрода предпочтительны профили кончика с одним или более режущими краями. Для определенных применений, когда профиль проникающего кончика может быть нежелательным для генерирования требуемых электрических полей, кончик может состоять из непроводящего материала, прикрепленного к дистальному кончику электрода, или проникающий кончик может быть покрыт адгезивным покрытием или изоляцией состоящей из биосовместимого электрически изолирующего материала, такого как полимер поли(п-ксилилен), полиолефин, поливинилхлорид, полиуретан, полиэфир, полиимид, силиконовый каучук, термопластичный эластомер/каучук, этилентетрафторэтилен, фторированный этиленпропилен и/или перфторалкокиспластик.

[0166] Проксимальной к проникающему кончику является одна или более проводящих областей, выполненных с возможностью распространения электрических полей в ткани. Чтобы ограничить распространение электрических полей в целевую область ткани, как правило, особенно для подкожного и внутримышечного введения, по меньшей мере часть длины электрода, предназначенная для проникновения в ткань, покрыта адгезивным покрытием или изоляцией, состоящей из биологически совместимого электроизолирующего материала, такого как полимер поли(п-ксилилен), полиолефин, поливинилхлорид, полиуретан, полиэфир, полиимид, силиконовый каучук, термопластичный эластомер/каучук, этилентетрафторэтилен, фторированный этиленпропилен и/или перфторалкокиспластик. Таким образом, электроды могут быть выполнены с возможностью только активации на определенной глубине внутри ткани.

[0167] В совокупности количество электродов и расстояние между электродами, а также глубина проникновения электродов и длина их проводящей области определяют объем ткани, в которой применяются электрические поля. Эти параметры выбираются на основе конкретных целей процедуры введения, включая в себя участок целевой ткани, а также объем, дозу и вязкость средства, подлежащего доставке, а также вариации толщины кожи и подкожной ткани в предполагаемой популяции реципиентов. Как правило, для внутрикожного введения у реципиентов-людей матрицы содержат 2-16 электродов диаметром 0,2-0,7 мм с межэлектродным расстоянием 2-8 мм, глубиной проникновения электрода 0,5-4 мм и проводящей длиной 0,5-4 мм. Как правило, для подкожного введения у реципиентов-людей матрицы содержат 2-8 электродов диаметром 0,3-0,8 мм с межэлектродным расстоянием 4-10 мм, глубиной проникновения электрода 5-15 мм и проводящей длиной 2-8 мм. Как правило, для внутримышечного введения у реципиентов-людей матрицы содержат 2-8 электродов диаметром 0,3-1,2 мм с межэлектродным расстоянием 4-12 мм, глубиной проникновения электрода 10-60 мм и проводящей длиной 2-20 мм.

[0168] Чтобы избежать нежелательной визуализации и воздействия на электроды во время использования устройства, узел картриджа **100** предпочтительно выполнен таким образом, что электроды **122** утоплены внутри устройства до их введения в ткань реципиента. Чаще всего, это достигается путем обеспечения внешней структуры корпуса **102** с возможностью скольжения в зацеплении с опорой электродов, которая согласно одному варианту осуществления содержит внутренний картридж **103**, как кажется, образованным в нем, в котором расположены электроды. Перед использованием электроды утоплены в наружном корпусе **102**. Во время использования скользящее зацепление опоры электродов, например, внутреннего картриджа **103**, с наружным корпусом позволяет электродам **122** перемещаться вперед относительно дистального кончика внешнего корпуса **102**, тем самым выдвигая электроды **122** из внешнего корпуса **102**. Длина скользящего зацепления между опорой электродов и внешним корпусом соответствует максимальной желаемой глубине проникновения электродов для данного применения.

[0169] Как можно видеть на фиг. 4, электроды **122** содержат проксимальную часть **135** и дистальную часть **137**. Проксимальная часть отделена от дистальной части плечом или изгибом **139**. Плечо или изгиб **139** обеспечивается крышкой внутреннего картриджа **104** и между ней и внутренним картриджем **103**. Плечо или изгиб **139** обеспечивает ряд функций. Во-первых, в то время как электроды на дистальном конце узла картриджа **100** необходимы для образования матрицы определенного размера и формы, как описано выше, размещение электродов **122** в требуемом размере и форме матрицы на ближнем конце узла **100**

картриджа нецелесообразно из-за наличия резервуара **101**. Другими словами, электроды **122** должны изгибаться «вне рабочей зоны», чтобы освободить место для резервуара **101**. Кроме того, наличие изгиба, особенно когда изгиб зафиксирован на месте между внутренним картриджем **103** и крышкой внутреннего картриджа **104**, обеспечивает поверхность для электродов **122**, в которую они упираются торцом, когда сила вставки иглы и электродов откатывается в дистальном направлении, когда электроды **122** взаимодействуют с тканью во время их выдвижения. Изгиб может быть устойчивым к осевым вращениям, что выгодно, так что электроды не проявляют значительного крутильного движения и вращаются от их электрических контактных площадок **130** (описанных ниже). Кроме того, в отличие от способов предшествующего уровня техники, в которых несколько электродов стыкуются с отделенными по оси коаксиальными кольцами, требующими различной конфигурации для каждого электрода, настоящая система позволяет использовать общий тип электродов для всех четырех электродов.

[0170] Системы и способы в соответствии с настоящими принципами предусматривают распространение электрического поля в коже, подкожной клетчатке и/или скелетной мышце реципиента, что облегчает внутриклеточную доставку терапевтического средства в ткань указанного реципиента. В этом аспекте устройство включает в себя два или более удлиненных электрода **122**, расположенных в заданной пространственной взаимосвязи и выполненных с возможностью выдвижения в целевую ткань, в которой представляющее интерес средство было распределено или должно быть распределено. Желаемое усиление активности средства зависит от достижения совместной локализации участка распределения средства с распространением электрических полей достаточной величины, чтобы вызвать желаемые физиологические эффекты. Поэтому желательно, чтобы устройство последовательно обеспечивало выдвижение электрода на целевую глубину и с заданным расстоянием между электродами. В частности, это гарантирует, что электрические поля распространяются в надлежащем участке ткани, и, поскольку величина электрических полей, распространяющихся внутри ткани, зависит от расстояния между электродами, безопасную и эффективную напряженность электрического поля. Однако изменение толщины, плотности и состава кожи и подкожной ткани между участками у данного реципиента и популяций реципиентов может приводить к существенному изменению характеристик выдвижения электродов. Например, реципиенты с повышенной толщиной кожи имеют повышенную восприимчивость к искажению электрода и/или недостаточную глубину проникновения, что может повлиять на совместную локализацию с участком распределения средства.

[0171] Системы и способы в соответствии с настоящими принципами дополнительно облегчают согласованную чрескожную вставку электродных матриц, содержащих 2-16 электродов диаметром 0,2-1,3 мм с межэлектродным расстоянием 2-12 мм и глубиной проникновения электрода 0,5-60 мм у реципиентов с кожей с гетерогенной толщиной, составом и состоянием. Для того, чтобы разрешить чрескожную вставку, проникающие в ткань электроды чаще всего удлиняются и выполнены с проникающим в ткань кончиком и областью контакта с тканями в дистальной части и области электрического контакта в проксимальной части. Учитывая их удлиненную конфигурацию, они подвержены искривлению, изгибу и/или выпучиванию (в совокупности называемые искажением) при воздействии сил сжатия, происходящих во время чрескожной вставки реципиенту. Такие искажения при вставке электрода нежелательны, поскольку они могут привести к неправильной вставке электродов, характеризующейся недостаточной глубиной проникновения и/или чрезмерными изменениями межэлектродного расстояния. Следует отметить, что люди и животные проявляют значительные внутри- и межвидовые различия в толщине, составе и состоянии кожи, любое из которых может оказать значительное влияние на силы, которым подвергаются электроды во время чрескожного введения. Согласно некоторым вариантам осуществления устройства для чрескожной вставки удлиненных электродов разработаны для выдерживания сил, присутствующих в самых строгих условиях введения электродов, которые должны встречаться в целевой популяции реципиентов. Возникновение искажения электродов может быть частично смягчено путем выбора материала электрода, а также уменьшения длины и увеличения диаметра электродов внутри матрицы. Однако выбор материала может быть ограничен проблемами производства, стоимости, технологичности и биологической совместимости. Кроме того, электроды с уменьшенной длиной могут препятствовать адекватному покрытию целевой популяции с неоднородной толщиной ткани, в то время как электроды большего диаметра связаны с повышенным дискомфортом и травмой тканей. Таким образом, настоящее раскрытие разработано для предоставления способов и устройств для облегчения чрескожной вставки электродов, не зависимо от этих переменных.

[0172] Согласно первому варианту осуществления настоящего раскрытия корпус подузла картриджа, содержащий матрицу электродов, содержит один или более поддерживающих динамических опорных элементов в физическом контакте с одним или более электродами во время вставки в ткань и выполнен с возможностью ограничения движения электродов, перпендикулярного направлению введения, и поддержания требуемого пространственного соотношения между электродами. Например, и со ссылкой на фиг. 12, показан держатель электродов **124**, в котором предусмотрены отверстия для электродов держателя электродов

192, а для прохождения иглы предусмотрено отверстие для иглы **194**. Тенденция удлиненных электродов к деформации или сгибанию под нагрузкой усугубляется любым изгибом, нецентрированностью или кривизной электрода, что может быть введено во время изготовления или сборки. Таким образом, выгодно использовать устройство, такое как держатель электродов **124**, чтобы ограничить электроды для предотвращения или исправления любого изгиба, нецентрированности или кривизны, которые они могут проявить в состоянии покоя, и предотвратить нежелательное перпендикулярное движение электрода в результате нагрузки, которая возникает во время выдвижения в ткань.

[0173] В контексте настоящего раскрытия динамический опорный элемент определяется как структурный элемент, который обеспечивает скользящее зацепление за удлиненные электроды во время введения в ткань реципиента и который выполнен с возможностью изменения положения, размера и/или конформации во время введения электрода, чтобы поддерживать желаемую пространственную взаимосвязь электродов при их выдвижении до целевой глубины в ткани. Так как электроды подвергаются самым большим силам загрузки в начальном контакте с кожей, зацепление динамического опорного элемента за содержащиеся в матрице электроды предпочтительно происходит до первоначального контакта с тканью реципиента и продолжает оказывать поддержку, поскольку электроды выдвигаются на полную глубину проникновения. Также предпочтительно, чтобы динамический опорный элемент был разработан для обеспечения поддержки электродов и инъекционной иглы, при этом минимизируя потери силы проникновения электрода из-за трения.

[0174] В то время как основная функция динамического опорного элемента заключается в поддержании желаемой пространственной взаимосвязи множества электродов внутри матрицы по отношению друг к другу и к инъекционной игле, также желательно для разработки динамического опорного элемента включить элементы, способные стабилизировать матрицу в целом. Это предпочтительно выполняется путем предоставления дополнительных структурных элементов поддержки, которые ограничивают боковое перемещение опорного элемента. Согласно определенному варианту осуществления эти опорные элементы встроены в щиток для защиты от острых частей, который также служит для защиты пользователя от случайного воздействия электродов и/или инъекционной иглы. Ниже раскрыты различные варианты осуществления динамических опорных элементов, соответствующих настоящему раскрытию.

[0175] Один вариант осуществления настоящего раскрытия, описанного выше в качестве держателя электродов **124**, предусматривает использование плоской структуры, расположенной перпендикулярно относительно удлиненной ориентации электродов.

Плоская структура выполнена с одним или более отверстиями **192**, которые соответствуют положениям указанных электродов в их заданной пространственной взаимосвязи. Размер, форма и положение отверстий выполнены так, чтобы структура держателя плавно скользила вдоль вытянутой длины электродов внутри матрицы, одновременно ограничивая нежелательное движение, перпендикулярное направлению выдвижения электрода. Обычно отверстия могут быть выполнены в виде отверстий или прорезей **192** в плоской структуре с достаточным зазором для электрода (по меньшей мере на 10% больше, чем наибольшее поперечное сечение электрода, включая в себя любые покрытия или другие адгезивные материалы). Однако, если для конкретных электродов требуется более существенная поддержка, одно или более отверстий могут содержать трубчатые структуры **196**, расположенные перпендикулярно к плоской структуре. Отверстия, содержащие такие трубчатые структуры, увеличивают площадь поверхности, контактирующую с электродом, и тем самым увеличивают опору, обеспечиваемую удлинённым электродом. Плоская структура может быть изготовлена из любого материала с соответствующими структурными характеристиками, включая в себя металлические, полимерные, керамические или композиционные материалы, и может быть сформирована, подвергнута механической обработке, формованию или изготовлена другими способами. Чтобы избежать нежелательных электрических взаимодействий с электродами, предпочтительно, чтобы граница раздела между электродами и плоской структурой не была электропроводной. Материал и способ изготовления также следует выбирать для минимизации трения на границе раздела между электродами и динамическим элементом держателя. Из-за ряда факторов, в том числе их низкой стоимости, простоты технологичности и благоприятных электрических свойств, держатель электродов, как правило, изготавливается из термопластика, такого как поликарбонат, полистирол, полипропилен, акрил или полиэтилен. Специфический материал должен быть выбран для достижения достаточной жесткости, чтобы обеспечить поддержку для удлинённых электродов, сохраняя при этом достаточную эластичность для предотвращения перелома компонента под нагрузкой. Выбор материала должен также учитывать предполагаемый способ стерилизации для матрицы электродов (например, гамма-излучение, стерилизация паром, оксидом этилена или электронным пучком), чтобы гарантировать, что динамический элемент держателя совместим. Конкретные размеры и дизайн структуры держателя зависят от свойств выбранного материала. Однако желательно свести к минимуму размеры структуры держателя, чтобы она не чрезмерно ограничивала расстояние, на котором электроды могут быть установлены, или мешать другим

функциональным свойствам устройства. Жесткие плоские структуры толщиной 0,5 мм - 2 мм, как правило, достаточны.

[0176] Еще один вариант осуществления динамического элемента держателя представляет собой использование пружины сжатия с отверстиями для размещения электродов и сдерживания их бокового смещения. Пружина сжатия может быть выполнена из металла, полимера или эластомерных материалов и может быть сформирована, подвергнута механической обработке, формованию или изготовлена другими способами. В состоянии покоя пружина несжата или минимально сжата с электродами, вставленными в отверстия вдоль длины пружины. По мере выдвижения электродов пружина сжимается в направлении выдвижения с отверстиями, допускающими скользящее движение электродов, перпендикулярно к пружинным виткам. Этот вариант осуществления особенно применим в сочетании с щитком или оболочкой, используемыми для размещения проникающих электродов/игл после удаления из участка ткани. Согласно этим вариантам осуществления сила, придаваемая пружине посредством прямого выдвижения электродов, может использоваться для выдвижения оболочки или щитка над электродами, когда устройство удаляется из ткани.

[0177] В реализации фиг. 4 пружина стержневого щитка **138** может использоваться для частичной поддержки держателя электродов **124**, и, в частности, радиус пружины может быть выполнен так, чтобы соответствовать (или быть чуть больше) радиусу стенки **198** держателя электродов **124**. Таким образом, держатель электродов **124** может быть вставлен в середину пружины стержневого щитка **138** во время использования. Держатель электродов **124** может затем скользить внутри внутренней части стержневого щитка **134**. При размещении в центре пружины держатель электродов **124** естественно удерживает положение в центре пружины, что обеспечивает желаемую «среднюю точку» для поддержки электродов, приблизительно на полпути между их точкой поддержки на крышке внутреннего картриджа **104** и их точкой проникновения на граничной поверхности ткани.

[0178] Рассматриваются другие основанные на пружинах держатели электродов. Например, сформированная пружина сжатия расположена в области электродов для обеспечения адаптивной поддержки электродов. Сформированные пружины сжатия могут быть образованы и распределены так, чтобы они соответствовали относительным положениям электродов, чтобы ограничить их боковое движение. Дополнительный элемент смещения может быть расположен в сочетании со сформированной пружинной сжатия и может служить для смещения электродов наружу от сформированной пружины сжатия. Сформированные пружины сжатия могут быть изготовлены из металлических, полимерных или эластомерных материалов и могут быть сформированы, подвергнуты

механической обработке, формованы или изготовлены другими способами. Элемент смещения может быть выполнен из металлических, полимерных или эластомерных материалов и может быть сформирован, подвергнут механической обработке, формован или изготовлен другими способами.

[0179] Также предусмотрены держатели электродов, основанные на других механизмах, например, телескопические трубки. Телескопические трубки служат для поддержки электродов во время введения субъекту. Телескопические трубки могут подбираться по размеру, чтобы свободно перемещаться относительно друг друга, или могут подбираться по размеру, чтобы перемещаться только при приложении к ним осевой силы.

[0180] Рассматриваются другие структуры держателей, например, структуры держателей, основанные на подвижных, гибких или поворотных опорных элементах. Боковые элементы держателя могут прикрепляться к электродам при наличии дополнительных шарнирных элементов. Боковые элементы держателя могут быть выполнены целостно со структурой, содержащей электроды, или могут представлять собой отдельные компоненты, прикрепленные обычными средствами (защелки, сварка, адгезивы, крепежные детали и т.д.).

[0181] Другой вариант осуществления представляет собой использование материала сжимаемой матрицы, в который встроены электроды. Когда электроды выдвигаются, материал сжимается в направлении выдвижения, обеспечивая боковую поддержку вдоль направления движения. Примеры материалов сжимаемой матрицы включают в себя целлюлозу, вспененные пластмассы или резиновые полимеры, такие как микропористые пластики, вспененный силикон или вспененный полихлоропрен или матрицы из углеродной пены. Поскольку материалы предназначены для контакта с электродами и/или инъекционной иглой (если применимо), материалы должны быть выбраны для совместимости с косвенным контактом с тканью.

[0182] Описанные выше структуры, таким образом, поддерживают чрескожное выдвижение множества удлинённых электродов на глубину до 60 мм в ткани, сохраняя при этом желаемую пространственную взаимосвязь между множеством электродов и, согласно конкретным вариантам осуществления, отверстием инъекционной иглы для подкожной инъекции. Такие элементы держателя зацепляются за множество удлинённых электродов во время чрескожной вставки и сдерживают отклонение электродов в одном или более направлениях, перпендикулярных их удлинённой ориентации. Другой аспект настоящего раскрытия предусматривает способы и устройство для использования применения биосовместимых смазывающих соединений к поверхностям множества электродов, чтобы уменьшить приложенную силу, необходимую для обеспечения согласованного

чрескожного выдвижения множества удлиненных электродов на глубину до 60 мм. Согласно иллюстративному варианту осуществления биосовместимые силиконовые соединения, такие как жидкость для медицинских инструментов Dow Corning 360 или Dow Corning MDX4-4159, могут быть нанесены обычным распылением или нанесением покрытия на множество электродов, содержащихся в матрице, чтобы улучшить характеристики введения электродов. Конкретный выбор условий покрытия и нанесения, такой как способ и толщина покрытия, зависит от количества, размера, состава и конфигурации кончика электродов, а также целевой ткани, в которую выдвигаются электроды.

[0183] Обращаясь к фиг. 4 и 7А-7В, проксимальная часть **135** каждого электрода может быть расположена на внешней стороне внутреннего картриджа **103** узла картриджа **100** (фиг. 7В). Таким образом, когда внутренний картридж **103** расположен с возможностью скольжения внутри внешнего картриджа **102** (фиг. 7А), проксимальная часть **135** каждого электрода контактирует с соответствующим электродным контактом **130** и, в частности, с внутренней частью внешнего картриджа **133** электродного контакта **130**. Внутренняя часть **133** выполнена с возможностью энергетической связи с проксимальной частью **135** каждого электрода. Из-за длины проксимальных частей (одной проксимальной части **135**, указанной на фиг. 7А) электродов и длины внутренней части внешнего картриджа **133** электрическая связь может быть выполнена в нескольких местах вдоль их непрерывной граничной поверхности, независимо от продольного положения внутреннего картриджа относительно внешнего картриджа. Каждый электродный контакт **130** дополнительно содержит наружный контакт внешнего картриджа **131**, выполненный с возможностью энергетической связи с соответствующими соединениями **496** на аппликаторе **400** (смотрите фиг. 18С). Несмотря на то, что на фигурах не указано, может быть единственный электродный контакт, который контактирует с одним из электродов, когда электроды иначе электрически соединены, или может быть электродный контакт **130**, соответствующий каждому из электродов и дополнительным соответствующим элементам, таким как внутренние части **133** внешнего картриджа, соответствующие каждому электроду устройства. Таким образом, несмотря на то, что они упоминаются во множественной или единственной форме, предполагается несколько вариантов осуществления - согласование с единственными и множественными значениями. Каждый электродный контакт **130** состоит из проводящего материала, достаточного для передачи электрического сигнала. Согласно некоторым вариантам осуществления разработка и выбор материала гарантируют, чтобы контакт обеспечивал достаточное зацепление для гарантии электропроводящей граничной поверхности с соответствующим электродом в диапазоне ожидаемых изменений в

производстве электрода и положения контакта, не сдерживая или не препятствуя движению вперед электродов **122**, установленных на внутреннем картридже **103**. Разработка, как правило, также позволяет этому зацеплению сохраняться при воздействии ожидаемых условий хранения в течение срока годности продукта с маркировкой. Согласно определенному варианту осуществления электрические контакты **130** изготовлены из штампованного или сформованного металла с соответствующей степенью твердости, чтобы облегчить зацепление за электрод, и могут содержать покрытия, такие как золото или медь, для обеспечения целостности электрических контактов и предотвращения коррозии. В дополнение к тому, что электрический контакт может поддерживаться с электродами в нескольких местах вдоль их непрерывной граничной поверхности, включение одного или более контактов электродов во внешний картридж **102** в этой конфигурации гарантирует, что любой износ вследствие скольжения между электродами **122** и электродным контактом **130** происходит внутри картриджа **100**, разработанного для одноразового использования, тем самым обеспечивая статическую граничную поверхность между контактами внешнего картриджа **131** и электрическими контактами аппликатора **496**, который минимизирует потенциальный механический износ электродных соединений **496** аппликатора, разработанного для многократного использования. Эта конфигурация характеризуется преимуществом в виде продления срока полезного использования многофункционального аппликатора.

[0184] Описаны оставшиеся части аппликатора **400**. Эти части, как правило, представляют собой те, которые не зависят от работы с узлом картриджа **100**. Обращаясь сначала к фиг. 13А, аппликатор **400** содержит рукоятку **402** и многожильный кабель **406**, разработанный для передачи энергии и сигналов управления, а также электрических сигналов, которые должны быть применены к ткани. Кабель **406**, как правило, заканчивается соединителем с соответствующей граничной поверхностью соединителя в контроллере **700**. Аппликатор **400** дополнительно включает в себя пользовательский интерфейс **404**, в котором аспекты процедуры могут просматриваться пользователем и в котором пользователь может направлять аппликатор на выполнения различных функций, в частности, выбор глубины. Аппликатор **400** дополнительно содержит спусковой механизм активации процедуры **407**, который используется субъектом для запуска процедуры.

[0185] Ссылаясь в дополнение на фиг. 13В, аппликатор **400** содержит таймер обратного отсчета процедуры **410**, который информирует пользователя об оставшейся длительности процедуры и дополнительно подразумевает указание пользователю, что он не должен удалять аппликатор **400** из тела субъекта до тех пор, пока таймер обратного отсчета не будет отсчитан до нуля. Индикатор питания **418** предусмотрен для указания удовлетворительного

и снабженного энергией соединения с контроллером **700**. Индикатор ошибки процедуры **414** предусмотрен для указания пользователю о том, если произошла ошибка, например, одна из вышеперечисленных блокировок не была деактивирована. Индикатор размещения приложения **412** предусмотрен для информирования пользователя о том, было ли получено надлежащее давление по отношению к ткани субъекта, что позволяет начать процедуру.

[0186] На фиг. 14 показан ряд структурных компонентов аппликатора **400**, включающих в себя соединитель **426** (без соблюдения масштаба) для соединения с контроллером **700**, верхний корпус **420**, боковые корпуса **422** и **424** и внутренний защитный кожух **432**. Предусмотрена передняя крышка **430** вместе с торцевой крышкой **428**. Также предусмотрены различные электромеханические подузлы **450**, некоторые из которых были описаны выше.

[0187] На фиг. 15А показан более подробный вид аппликатора **400**, показывающий контакты датчика давления картриджа **434** и подузлы **452**, соответствующие загрузке картриджа, установке электродов и функциям инъекции, а также соответствующим датчикам.

[0188] На фиг. 16 показан более подробный вид группы подузлов **452**, включая в себя подузлы приводов загрузки **454** и подузел загрузки картриджа **456**. Работа подузлов была описана выше.

[0189] На фиг. 17А показан более подробный вид подузла привода загрузки **454**, общая работа которого описана выше. В настоящем документе отмечается, что загрузка запускается флажком на узле картриджа **100** и что обнаружение флажка приводит к запуску системы на переключателе **464**. Подузел привода загрузки устанавливается на корпусе аппликатора с использованием кронштейнов **466** и **468**. Работа двигателя **444** передается на узел ведущей шестерни **448** с помощью приводного вала **462**.

[0190] На фиг. 17В показан более подробный вид узла привода вставки/инъекции **456**. Многие из этих компонентов были описаны выше. В настоящем документе отмечается, что рабочие компоненты установлены на корпусе аппликатора с помощью монтажного кронштейна **476**. После введения электродов **122** и иглы **105** поршень иглы **105** нажимается поршнем привода инъекции **484**, действие которого выталкивает лекарственное средство из отверстия иглы. Поршень привода инъекции приводится в действие узлом приводного двигателя и зубчатой передачи инъекции **486**.

[0191] Как правило, поршень привода инъекции, приводимый в действие узлом привода инъекции **486**, перемещается вперед до такой точки, в которой он больше не может двигаться вперед, то есть дистально, указывая на то, что он достиг конца каждого хода. Это значение, как правило, дается током, используемым в двигателе привода инъекции **486**,

существенно возрастающим, что указывает на то, что поршень резервуара достиг конца резервуара и что инъекция завершена. Однако в некоторых случаях число оборотов двигателя может быть использовано для определения количества доставленных лекарственных средств. Такая особенность может использоваться для поддержки отмерянного дозирования лекарственного средства или для уведомления пользователя в случаях, когда объем доставки не был в ожидаемом объеме, например, когда ожидается, что полный объем резервуара **101** будет инъецирован, но на основе положения штока поршня он не был опустошен. Эти ситуации могут возникнуть, когда пользователь не смог удержать аппликатор **400** против тела субъекта до тех пор, пока процедура не будет завершена, например, до тех пор, пока таймер обратного отсчета не будет отсчитан до нуля. Как отмечалось выше, в средние временные рамки, когда сила в отношении субъекта больше не обнаруживается, может быть проведена проверка импеданса, чтобы определить, все ли электроды находятся в теле субъекта. Если это не так, то можно предположить, что аппликатор был преждевременно удален, и может быть отправлен сигнал на двигатель привода инъекции **486** для прекращения инъекции, ограничивая количество лекарственного средства, выпущенного вне субъекта.

[0192] Обращаясь к фиг. 19, показана система/узел контроллера **700**, включающая в себя контроллер/генератор электрического поля **750** и рукоятку **702** и подставку для аппликатора **706**. Контроллер может быть выполнен как для настольного использования, так и для монтажа на тележке. В конфигурации, установленной на тележке, предпочтительным является включение отсека для хранения **704**. Подробная информация о контроллере в конфигурации, установленной на тележке, показана на фиг. 20А-20D, включая в себя блокировки колес для защиты узла контроллера от движения в рабочем состоянии, лоток **710** для размещения предметов снабжения, включая предметы для подготовки субъектов, резервуары/флаконы/шприцы и т.д. Соединительный порт аппликатора **708** показан для соединения аппликатора **400** с узлом контроллера **700**. Дисплей **712** отображает состояние процедуры введения, особенно в отношении присоединенного IFU.

[0193] Кнопка извлечения картриджа **714** предусмотрена, чтобы вызывать извлечение узла картриджа **100** из аппликатора **400**. Кнопки навигации по меню **716** позволяют осуществлять навигацию и манипулирование компонентами, как видно на дисплее **712**. Кнопка отключения звука **718** предназначена для отключения предупреждений или других звуковых индикаторов при желании. Для питания блока предусмотрена кнопка питания **722**, и она активируется, если включен главный переключатель питания **726** (фиг. 20D).

[0194] Дисплей также включает в себя индикатор батареи **720**, который обеспечивает индикацию уровня заряда батареи, в котором предусмотрена система резервного питания

батарей. Такая система резервного питания батареи может быть включена в контроллер/генератор **750** для обеспечения ситуаций, при которых потери мощности не позволяют основному источнику питания питаться от блока. Они могут также использоваться в качестве резервного питания, где процедура запускается при основном питании, но где встречается потеря основного питания. В этом случае реализованы логическая схема и схема управления для обеспечения практически плавного перехода от сети к питанию от батареи, чтобы процедура была закончена с использованием резервного питания от батареи. Для контроллера рекомендуется включать схему наблюдения за батареей, которая позволяет контролировать, имеет ли аккумулятор достаточную зарядку для завершения процедуры после потери электропитания. Согласно некоторым вариантам осуществления контроллер также содержит дисплей для уведомления пользователя в том случае, если текущий статус заряда батареи недостаточен для завершения процедуры в случае потери питания от сети.

[0195] Обращаясь к фиг. 20D, на которой показан вид сзади контроллера **750**, можно видеть, что он содержит USB-порт **724**, главный выключатель электропитания **726** и главный вход электропитания **728**.

[0196] Обращаясь к фиг. 21, в одном способе использования, как проиллюстрировано на блок-схеме **800**, контроллер/генератор **750** питается и его программа автоматически запускается (стадия **802**). Аппликатор соединен (стадия **804**), и указание или инструкция пользователю для выполнения этого действия могут отображаться на экране дисплея **712**, если аппликатор еще не подключен. Система может выполнять самотестирование (стадия **806**), самотестирование не только обеспечивает надлежащую работу контроллера/генератора **750**, но также обеспечивает правильное соединение аппликатора **400** с контроллером/генератором **750**.

[0197] Программа может заставить экран дисплея предоставлять инструкции пользователю при подготовке участка введения (стадия **808**). Эта стадия может включать в себя гарантию того, что доставляется правильное лекарственное средство, что его срок годности не истек, что противопоказания были рассмотрены и что были приняты предупреждения/меры предосторожности.

[0198] Затем пользователь удаляет крышку емкости и вставляет резервуар **101** в узел картриджа **100** (стадия **810**). Согласно некоторым вариантам осуществления пользователь испытывает слышимый, осязаемый или тактильный щелчок (стадия **811**), указывающий на правильное размещение резервуара в узле картриджа.

[0199] Затем пользователь вставляет узел картриджа **100** в аппликатор **400** (стадия **816**). Затем проверяется состояние ошибки (стадия **818**), например, для правильного размещения

резервуара, и если она обнаружена, процедура останавливается, отображается сообщение об ошибке, и пользователю дается указание предпринять корректирующие действия. Если состояние ошибки может быть исправлено, например, пользователь неправильно вставил резервуар, но не включил или не закрыл затвор картриджа, тогда пользователю может быть предложено извлечь картридж и правильно вставить резервуар (состояние 820). В некоторых случаях картридж автоматически извлекается, а в других случаях пользователю может потребоваться нажать кнопку «извлечение картриджа», чтобы выполнить то же самое. В других состояниях ошибки, например, когда затвор картриджа закрыт, пользователю может быть поручено использовать новый картридж.

В любом случае, как только настройка устройства будет завершена, и будет достигнуто состояние «без ошибок», пользователь может перейти к введению лекарственного средства и электропорации (стадия 822).

[0200] Основная функция контроллера заключается в создании электрических полей, необходимых для достижения желаемой доставки лекарственного средства, для управления работой системы во время настройки и использования, для наблюдения за состоянием системы во время настройки и использования и передачи состояние системы пользователю при настройке и использовании. Согласно некоторым вариантам осуществления контроллер способен предоставлять рекомендации и инструкции для использования устройства как в контексте обучения пользователей, так и при разрешении условий отказа при обычном использовании.

[0201] Работа системы контроллера и способа контроллера может быть полностью реализована с использованием любого количества вычислительных устройств, включая в себя микропроцессоры, микроконтроллеры, программируемые логические контроллеры. Как правило, инструкции изложены на машиночитаемых носителях, как правило, предназначенных для долговременного хранения, и этих инструкций достаточно, чтобы позволить процессору в вычислительном устройстве реализовать способ настоящего раскрытия. Машиночитаемый носитель может представлять собой жесткий диск или твердотельное запоминающее устройство, имеющее инструкции, которые при запуске загружаются в оперативную память. Входы в приложение, например, от множества пользователей или от одного пользователя, могут представлять собой любое количество соответствующих устройств компьютерного ввода. Например, пользователи могут использовать кнопочную консоль, клавиатуру, мышь, сенсорный экран, джойстик, сенсорную панель, другое указывающее устройство или любое другое устройство ввода данных для ввода данных, относящихся к вычислениям. Данные также могут вводиться посредством вставленной микросхемы памяти, жесткого диска, флэш-накопителей, флэш-

памяти, оптических носителей, магнитных носителей или любого другого типа носителя хранения файлов. Выходы могут быть доставлены пользователю с помощью видеокарты или интегрированного графического чипсета, подключенного к дисплею, который может быть виден пользователю. В качестве альтернативы система может выводить один или более форматов электронного документа или принтер может использоваться для вывода печатных копий результатов. Учитывая эту идею, любое количество других материальных результатов также понимается в настоящем раскрытии. Например, выходы могут храниться на микросхеме памяти, жестком диске, флэш-накопителях, флэш-памяти, оптических носителях, магнитных носителях или любом другом типе выхода. Следует также отметить, что настоящее раскрытие может быть реализовано на любом количестве различных типов вычислительных устройств, например, персональных компьютерах, портативных компьютерах, ноутбуках, нетбуках, карманных компьютерах, персональных цифровых помощниках, мобильных телефонах, смартфонах, планшетных компьютерах, а также устройств, специально предназначенных для этих целей. Согласно одному варианту осуществления пользователь смартфона или устройства, подключенного к Wi-Fi, загружает копию приложения на свое устройство с сервера, используя беспроводное интернет-соединение. Соответствующая процедура аутентификации и безопасный процесс транзакции могут предусматривать оплату продавцу. Приложение может загружаться через мобильное соединение или через Wi-Fi или другое беспроводное сетевое соединение. Затем приложение может запускаться пользователем. Такая сетевая система может обеспечивать подходящую вычислительную среду для реализации, в которой множество пользователей предоставляют отдельные входы в систему и способ. В нижеприведенной системе, где рассматривается управление аппликатором, множественные входы могут позволить нескольким пользователям одновременно вводить соответствующие данные.

ТАБЛИЦА ЭЛЕМЕНТОВ

№ ссылки	Часть
100	Узел картриджа
101	Резервуар или емкость (может представлять собой предварительно загруженный или предварительно незагруженный шприц)
102	Внешний картридж, иначе корпус
103	Внутренний картридж
104	Крышка внутреннего картриджа
105	Игла
106	Крышка внешнего картриджа
108	Направляющая выравнивания/скошенный щиток
110	Наружная (предохранительная) крышка картриджа
112	Затвор картриджа
114	Стопорное кольцо картриджа
116	Пружина обнаружения емкости
118	Крышка обнаружения емкости
120	Блокировка резервуара или емкости, иначе спусковой механизм вставки емкости или блокировка емкости
122	Электроды
124	Держатель электродов
126	Контактная пружина силы
128	Контактный датчик силы
130	Электродный контакт
131	Наружные части электродов внешнего картриджа для соединения с аппликатором
132	Держатели стержневого щитка
133	Внутренние части электродов внешнего картриджа для соединения с внутренним картриджем
134	Стержневой щиток
135	Проксимальные части электродов внутреннего картриджа для соединения с внешним картриджем
137	Дистальные части электродов внутреннего картриджа для вставки в ткань
138	Гибкая схема контакта силы
139	Электродное плечо или изгиб
140	Порт загрузки резервуара или емкости или порт загрузки емкости
142	Вмещающий объем резервуара или емкости или приемник емкости
144 и 144'	Блокировочные отверстия резервуара или емкости (1-й или 2-й набор) или блокировочные отверстия емкости
146	Оптическая линия видимости
148	Детектор вставки, например ИК-датчик излучателя/приемника в аппликаторе
150	Вмещающий объем внутреннего картриджа
152	Разъем иглы
154	Зубчатая рейка
156	Выходной порт
158	Крышка емкости
159	Уплотнитель поршня
160	Гибкая схема
162	Первый набор контактных площадок
164	Второй набор контактных площадок
166	Выпуклости стержневых щитков

167	Отверстия стержневых щитков
168	Элемент скоса
170	Отверстие направляющей выравнивания для стержневого щитка
172	Флажок запуска
174	Флажок продолжения
176	Крючки для наружной крышки картриджа
178	Поверхности фасок наружной крышки картриджа
180	Зацепляющая крючки стенка направляющей выравнивания/скошенного щитка 108
182	Удерживающие крючки стержневого щитка
184	Удерживающая стенка первой глубины
186	Удерживающая стенка второй глубины
188	Удерживающая стенка запуска или отдыха
190	Ярлык напоминания
192	Отверстия для электродов держателя электродов
194	Отверстие для иглы держателя электродов
196	Структура поддержки отверстия для электродов держателя электродов
198	Стенка держателя электродов
400	Аппликатор
401	Порт приема узла картриджа аппликатора
402	Рукоятка
403	Принимающий объем узла картриджа, который определяется корпусом; или приемник узла картриджа
404	Пользовательский интерфейс
406	Многожильный кабель
407	Спусковой механизм
408	Индикатор(ы) выбора глубины инъекции
409	Кнопка(и) выбора глубины инъекции (может представлять собой тумблер или другие формы в другом варианте осуществления)
410	Таймер обратного отсчета
412	Индикатор размещения приложения
414	Индикатор ошибки процедуры
416	Индикатор завершения процедуры
418	Индикатор питания
420	Верхний корпус
422	Корпус первой стороны
424	Корпус второй стороны
426	Электрический разъемный соединитель
428	Торцевая крышка
430	Передняя крышка
432	Внутренний защитный кожух
433	Электрические контакты для привода двигателя 444
434	Контакты датчика силы картриджа
435	Соединители для выключателей
436	Датчик загрузки картриджа
438	Датчик загруженного картриджа
440	Направляющая или дорожка
442	Направляющие рельсы картриджа
444	Приводной двигатель загрузки
446	Соединительное устройство спускового механизма двигателя
448	Узел ведущей шестерни

450	Электромеханические подузлы
452	Подузлы загрузки картриджа, вставки электрода и инъекции
454	Подузел привода загрузки
456	Подузел загрузки картриджа
462	Приводной вал
464	Переключатель спускового механизма системы
466	Кронштейн крышки шестерни
468	Монтажный кронштейн
470	Прижимная крышка/граничная поверхность картриджа
471	Отверстие прижимной крышки
472	Пружина для вставки электродов/иглы
476	Монтажный кронштейн
478	Кольцо зубчатого привода механизма вставки
479	Зубчатое кольцо вставки
480	Держатель флажков
481	Флажок механизма вставки
482	Приводной двигатель механизма вставки
483	Датчик положения механизма вставки
484	Поршень привода инъекции
486	Приводной двигатель и зубчатая передача инъекции
488	Удерживающие стойки (удерживающий элемент)
490	Каналы для первой глубины
491	Стопорные язычки
492	Каналы для второй глубины
494	Опорная стена
496	Контакт с электродами аппликатора для электропорации
700	Узел контроллера
702	Рукоятка
704	Отсек для хранения
706	Подставка для аппликатора
708	Соединительный порт аппликатора
710	Лоток
712	Экран дисплея
714	Кнопка извлечения картриджа
716	Кнопки навигации по меню
718	Кнопка отключения звука
720	Индикатор батареи
722	Кнопка питания
724	USB-порт
726	Главный выключатель электропитания
728	Главный порт электропитания
750	Генератор электрического поля

ПРИМЕРЫ

[0202] Следующий пример предусмотрен только в иллюстративных целях и не ограничивает объем представленной в настоящем документе формулы настоящего изобретения.

Пример 1. Опосредованное электропорацией внутримышечное введение биофармацевтических средств на основе нуклеиновой кислоты посредством устройства системы доставки TriGrid (TDS-IM).

[0203] Внутриклеточная доставка последовательностей нуклеиновых кислот в скелетной мышце верхней или нижней конечности может быть улучшена с использованием иллюстративного устройства, например, системы доставки TriGrid (TDS-IM) модели II, как предусмотрено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления устройство TDS-IM используется в сочетании со средствами, одобренными для исследовательского использования с устройством TDS-IM. Согласно иллюстративному варианту осуществления одобренным средством являются нуклеиновые кислоты, то есть ДНК или РНК. Согласно некоторым вариантам осуществления использование устройства TDS-IM ограничено нуждающимся в этом субъектом.

[0204] Чтобы запустить систему для введения, основное питание устройства подключают к стимулятору, и системная батарея заряжается надлежащим образом для использования. Главный выключатель питания включают, и кнопку питания на передней панели нажимают. Аппликатор соединяют с соединителем аппликатора. Правильное соединение аппликатора подтверждается освещением индикатора питания аппликатора. Стартовое окно появляется, как только система выполнит все проверки. Чтобы продолжить процедуру введения, необходимо нажать кнопку ОК.

[0205] Чтобы вставить шприц в картридж TDS-IM, крышку шприца удаляют из шприца, а бортик шприца выравнивают с портом загрузки шприца картриджа TDS-IM. Шприц должен защелкнуться на месте и полностью уложиться в картридж TDS-IM. Как только шприц загружен, для продолжения необходимо нажать кнопку ОК на импульсном стимуляторе. Крышка картриджа должна оставаться прикрепленной к картриджу до тех пор, пока картридж не будет загружен в аппликатор.

[0206] Чтобы вставить картридж с загруженным шприцем в аппликатор, картридж выравнивают с аппликатором с направленным вверх портом загрузки шприца картриджа. Когда картридж вставлен в аппликатор, картридж автоматически втягивается в его полностью загруженное положение в аппликаторе. Успешная загрузка картриджа указывается в стимуляторе. После того, как картридж загружен, аппликатор возвращают в

его подставку и выбирают подходящий участок инъекции у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления участок инъекции для внутримышечной доставки нуклеиновой кислоты представляет собой медиальную дельтовидную мышцу на ширину приблизительно в три пальца ниже края акромиального отростка (плечевой кости). Согласно иллюстративному варианту осуществления глубина инъекции в медиальной дельтовидной мышце составляет приблизительно 0,75-1,25 дюйма (19-30 мм). Согласно некоторым вариантам осуществления участок инъекции для внутримышечной доставки нуклеиновой кислоты представляет собой латеральную широкую мышцу бедра (наружное бедро) приблизительно в средней точке между бедром и коленом. Согласно иллюстративному варианту осуществления глубина инъекции в латеральную широкую мышцу бедра составляет приблизительно 1,0-1,5 дюйма (25-38 мм). После выбора места инъекции нажимают кнопку выбора глубины аппликатора, а затем кнопку выбора глубины инъекции, соответствующей участку/глубине инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления индикатор выбора глубины инъекции переходит в сплошную подсветку, подтверждая выбранную глубину инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления кнопка выбора глубины с правой стороны соответствует более глубокой глубине инъекции. Согласно одному варианту осуществления, при котором первоначально выбранный участок инъекции должен быть изменен, нажимают кнопку выбора, соответствующую другой глубине инъекции, и выбирают другую глубину инъекции, когда возвращается экран выбора глубины инъекции.

[0207] Чтобы начать введение одобренного средства через устройство TDS-IM субъекту, крышку картриджа снимают и выбрасывают. Устройство выравнивают и надежно прижимают к целевому участку инъекции. Когда устройство плотно прижимается к целевому участку инъекции, все четыре полосы индикатора размещения аппликатора загораются, а таймер обратного отсчета времени загорается с «8» секундами, указывая на время, оставшееся для процедуры введения. Спусковой механизм аппликатора нажимают для введения средства при постоянном поддержании давления. Когда таймер обратного отсчета процедуры достигает «0», подается электрическая стимуляция. По завершению процедуры введения загорается индикатор завершения процедуры, и устройство может быть извлечено из участка инъекции. Устройство не может быть извлечено из участка инъекции до завершения процедуры или если загорается индикатор ошибки процедуры. Согласно некоторым вариантам осуществления, при которых устройство обнаруживает проблему во время процедуры введения, устройство прерывает процедуру введения и загорается индикатор ошибки процедуры. Согласно иллюстративному варианту осуществления, при котором устройство прерывает процедуру введения и устройство

немедленно удаляется из объекта, дисплей стимулятора устройства предоставляет дополнительные инструкции.

[0208] Чтобы извлечь картридж из аппликатора после завершения введения средства нуждающемуся в этом субъекту, нажимают кнопку извлечения, расположенную на стимуляторе. Аппликатор автоматически продвигает картридж в положение, в котором его можно вручную удалить из аппликатора. Как только картридж перестанет двигаться, можно ухватить картридж за боковые стороны, как показано стрелками, чтобы вытащить картридж из аппликатора. После удаления картриджа завершение полной инъекции можно проверить, осмотрев положение поршня шприца. Чтобы выключить устройство, аппликатор помещают в подставку, а кнопку питания на передней панели нажимают в течение 5 секунд.

[0209] Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в настоящей области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления предоставляются только в качестве примера. В настоящее время специалистами в настоящей области техники могут быть внесены многочисленные вариации, изменения и замены, без отступления от настоящего раскрытия. Следует понимать, что различные альтернативы описанным в настоящем документе вариантам осуществления или комбинации одного или более из этих вариантов осуществления или аспектов, описанных в нем, могут быть использованы при осуществлении настоящего раскрытия. Предполагается, что нижеследующая формула настоящего изобретения определяет объем настоящего раскрытия и что способы и структуры, входящие в сферу охвата этой формулы изобретения и их эквивалентов, должны быть, таким образом, охвачены.

Формула изобретения

1. Устройство для контролируемой доставки терапевтического средства в заданный участок ткани в субъекте, содержащее:

узел картриджа, содержащий разъем иглы и приемник емкости, выполненный с возможностью размещения емкости, содержащей терапевтическое средство;

аппликатор, содержащий приемник узла картриджа и детектор вставки, причем детектор вставки выполнен с возможностью распознавания того, что емкость правильно загружена в приемник емкости;

по меньшей мере одно инъекционное отверстие инъекционной иглы, через которое вводится терапевтическое средство;

множество проникающих электродов, расположенных с заданным пространственным соотношением относительно указанного инъекционного отверстия;

держатель электрода, содержащий множество отверстий, которые соответствуют заданному пространственному взаимному расположению проникающих электродов, и через которые проходят проникающие электроды, причем структура держателя проникающих электродов предотвращает непреднамеренное перпендикулярное движение электродов относительно направления выдвижения электродов;

генератор электрического поля, выполненный с возможностью генерирования электрического сигнала, причем генератор электрического поля функционально соединен с электродами; и

контролируемый источник энергии, достаточный для передачи заданного количества терапевтического средства с заданной скоростью из емкости через отверстие в заданный участок ткани в субъекте.

2. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что это устройство содержит иглу.

3. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что это устройство дополнительно содержит пружину вставки электрода или пружину вставки иглы.

4. Устройство по п. 1, в котором проксимальная часть каждого из проникающих электродов отделена от дистальной части проникающего электрода с помощью соответствующего плеча электрода или соответствующего изгиба электрода.

5. Устройство по п. 1, в котором держатель электрода содержит отверстие для иглы, расположенное таким образом, чтобы через него могла проходить инъекционная игла.

6. Устройство по п. 1, в котором держатель электродов содержит плоскую структуру, расположенную перпендикулярно относительно удлиненной ориентации проникающих электродов.

7. Устройство по п. 6, в котором по меньшей мере одно отверстие из множества отверстий содержит по меньшей мере одну трубчатую структуру, расположенную перпендикулярно плоской структуре.

8. Устройство по п. 6, в котором плоская структура ориентирована перпендикулярно продольным осям проникающих электродов.

9. Устройство по п. 1, в котором держатель электродов представляет собой адаптивный держатель электродов, который близко соответствует относительным положениям проникающих электродов во время выдвижения проникающих электродов.

10. Устройство по п. 9, в котором адаптивный держатель электродов представляет собой пружину сжатия.

11. Устройство по п. 10, в котором пружина сжатия выполнена из металла, полимера или эластомерного материала.

12. Устройство по п. 1, в котором держатель электродов содержит, по меньшей мере, одну телескопическую трубку.

13. Устройство по п. 1, в котором держатель электродов дополнительно содержит пружину стержневого щитка.

14. Устройство по п. 1, в котором держатель электродов дополнительно содержит, по меньшей мере, один боковой опорный элемент, прикрепленный к электродам, по меньшей мере, с одним необязательным шарнирным элементом.

15. Устройство по п. 1, в котором держатель электродов содержит металл, полимер, керамику, композит или сжимаемый матричный материал.

16. Устройство по п. 15, в котором сжимаемой матричный материал выбирают из группы, состоящей из целлюлозы, вспененного пластика, резинового полимера, микроячеистого пластика, вспененного кремния, вспененного полихлоропрена и углеродной пенной матрицы.

17. Устройство по п. 1, в котором держатель электродов выполнен из непроводящего материала..

18. Устройство по п. 1, в котором держатель электродов выполнен из термопластичного материала.

19. Устройство по п. 18, в котором термопластичный материал выбирают из группы, состоящей из поликарбоната, полистирола, полипропилена, акрила или полиэтилена.

20. Устройство по п. 1, в котором держатель электродов поддерживает чрескожное выдвижение каждого электрода и устанавливается в ткани на глубине до 60 мм.

21. Устройство по п. 1, дополнительно содержащее контроллер и схему контакта силы, причем между указанным контроллером и схемой контакта силы предусмотрена петля обратной связи, вследствие чего после вставки указанного множества проникающих электродов в указанный заданный участок ткани обнаружение изменения прилагаемой силы вызывает запуск проверки того, остаются ли проникающие электроды надлежащим образом выдвинутыми в указанный заданный участок ткани.

22. Устройство по п. 1, в котором узел картриджа дополнительно содержит один или более электродных контактов, функционально присоединенных к проксимальной части каждого из проникающих электродов, причем каждый электродный контакт содержит контакт внешнего картриджа, выполненный с возможностью энергетической связи с электрическими контактами на аппликаторе, при этом

электрические контакты на аппликаторе и каждый контакт внешнего картриджа характеризуются наличием между собой статической граничной поверхности.

23. Устройство по п. 1, в котором аппликатор содержит приводной двигатель инъекции и поршень привода инъекции, причем приводным двигателем инъекции служит контролируемый источник энергии так, что приводной двигатель инъекции выполнен с возможностью перемещения поршня привода инъекции таким образом, чтобы обеспечить перемещение терапевтического средства.

24. Устройство по п. 1, в котором узел картриджа дополнительно содержит стержневой щиток и держатель стержневого щитка, причем держатель стержневого щитка примыкает к стержневому щитку и предотвращает перемещение стержневого щитка в проксимальном направлении с помощью храпового механизма.

25. Устройство по п. 24, в котором держатель стержневого щитка предотвращает перемещение стержневого щитка в проксимальном направлении при приложении к стержневому щитку силы, составляющей, по меньшей мере, 5 Н.

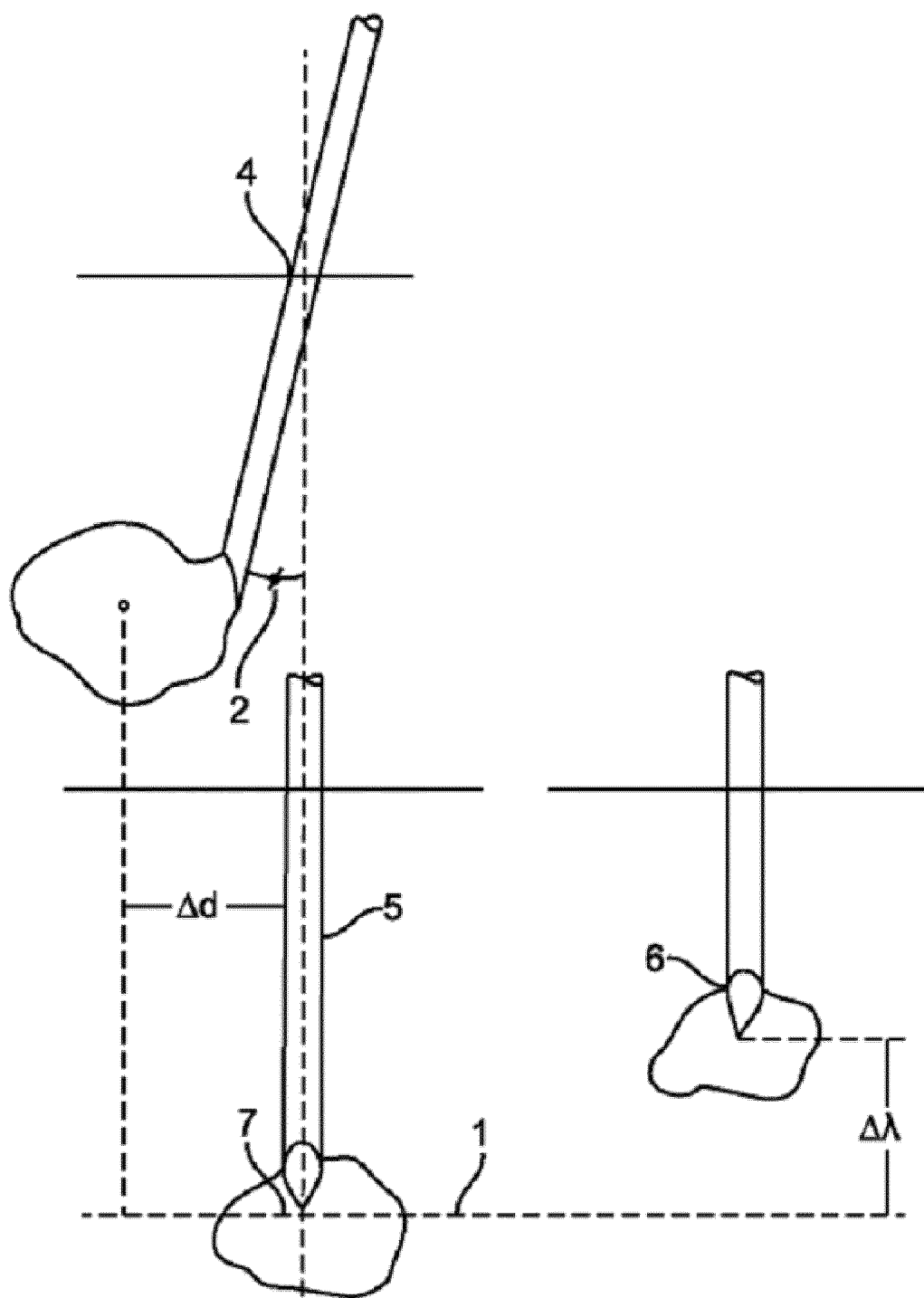
26. Устройство по п. 24, в котором стержневой щиток характеризуется наличием первой удерживающей стенки, которая может препятствовать проксимальному перемещению стержневого щитка в случае опорожнения указанного устройства на первой выбранной глубине, и второй удерживающей стенки, которая может препятствовать проксимальному перемещению стержневого щитка после опорожнения указанного устройства на второй выбранной глубине у субъекта.

27. Устройство по п. 1, в котором узел картриджа дополнительно содержит скошенный щиток, который содержит ребро и край, входящие в зацепление с кожей субъекта и натягивающие устройство в направлении, перпендикулярном направлению выдвигания иглы для введения терапевтического средства в участок ткани.

28. Устройство по п. 1, дополнительно содержащее блокировку силы, причем блокировка силы измеряет силу, приложенную к субъекту, и предотвращает введение терапевтического средства для субъекта при приложении недостаточной силы.

29. Устройство по п. 28, в котором блокировка силы дополнительно образует электрический предохранитель внутри аппликатора.

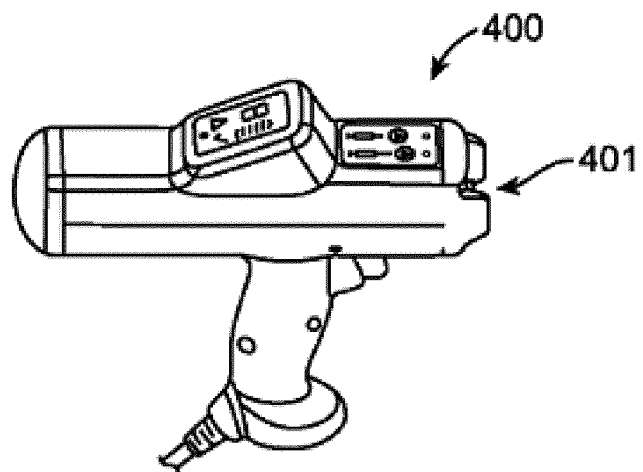
30. Устройство по п. 28, в котором блокировка силы дополнительно содержит, по меньшей мере, один контактный датчик силы картриджа.



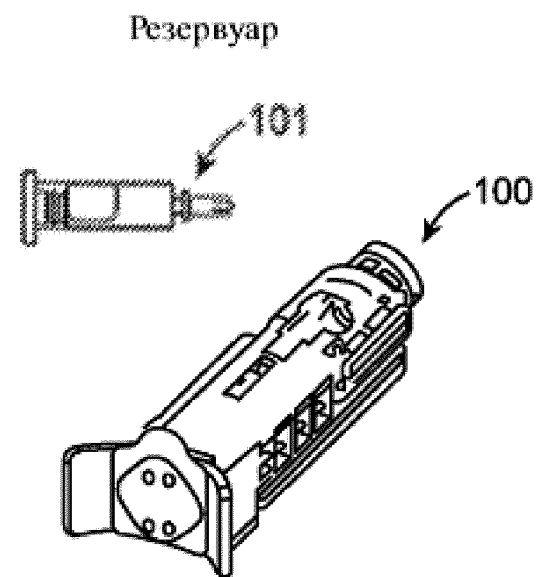
Фиг. 1



Система контроллера

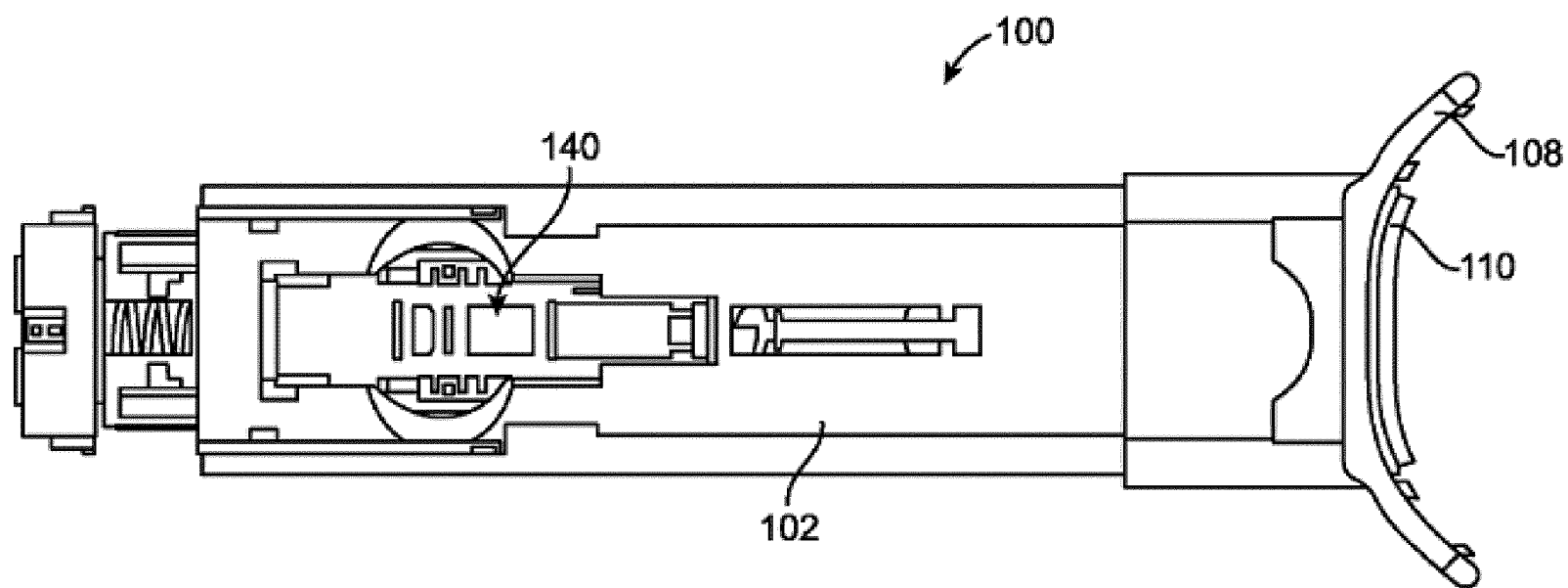


Аппликатор

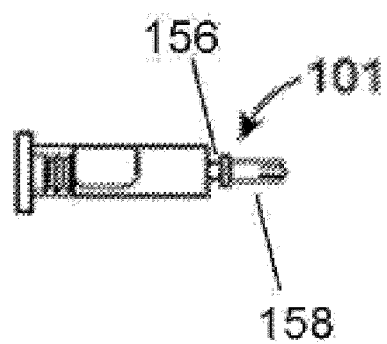


Узел картриджа

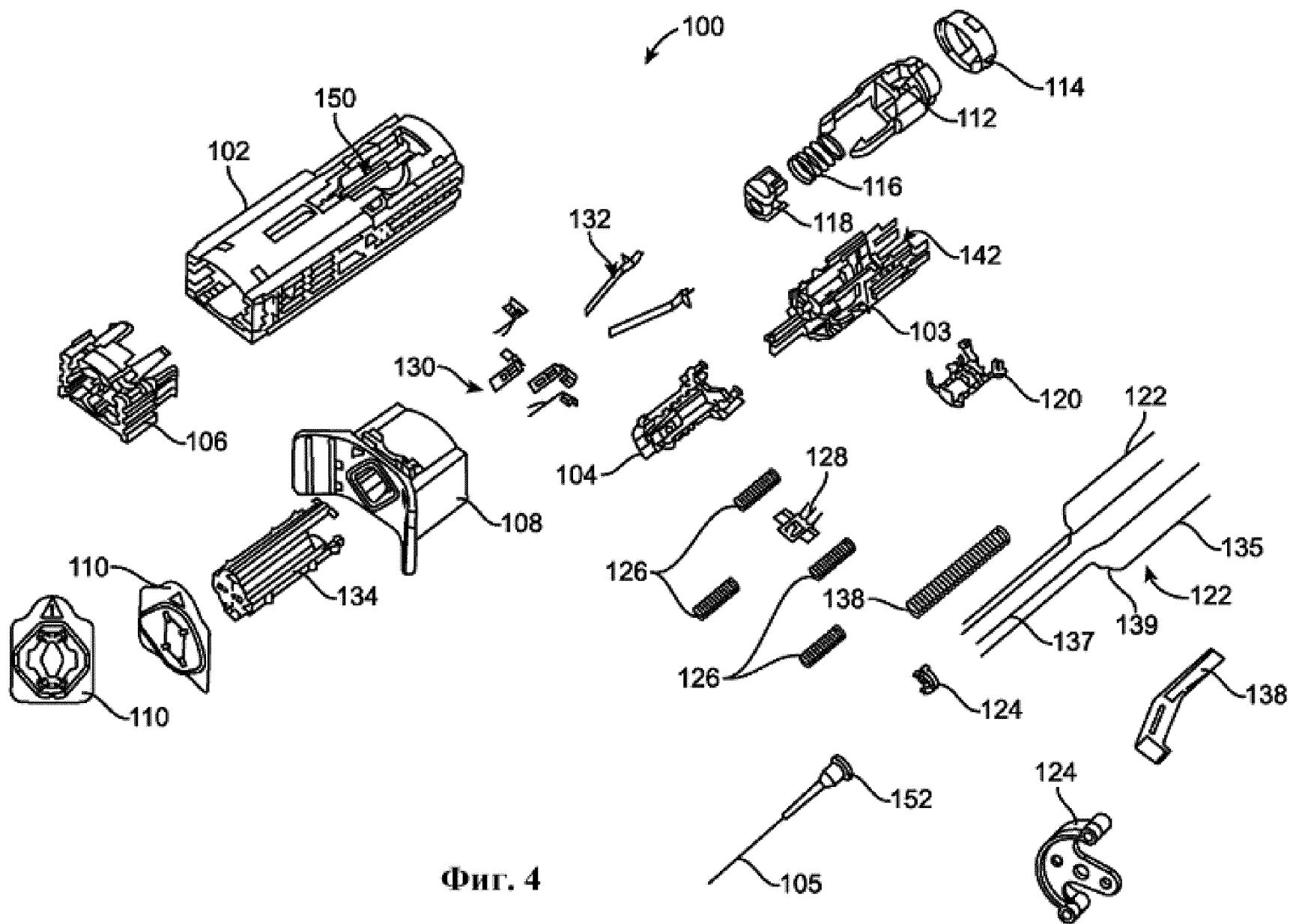
Фиг. 2



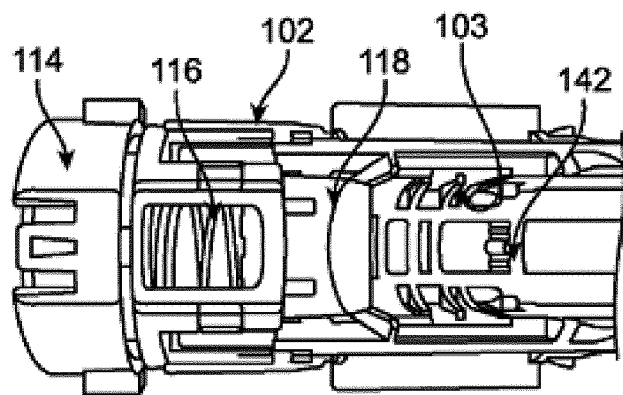
Фиг. 3А



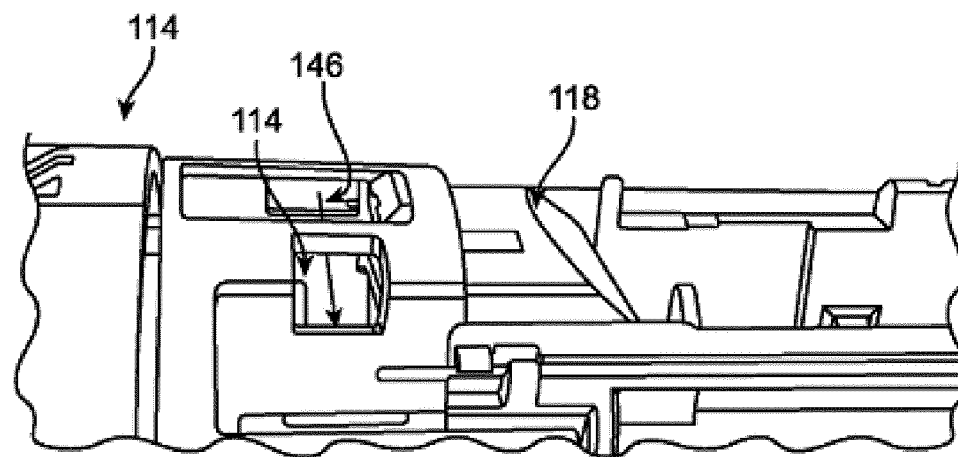
Фиг. 3В



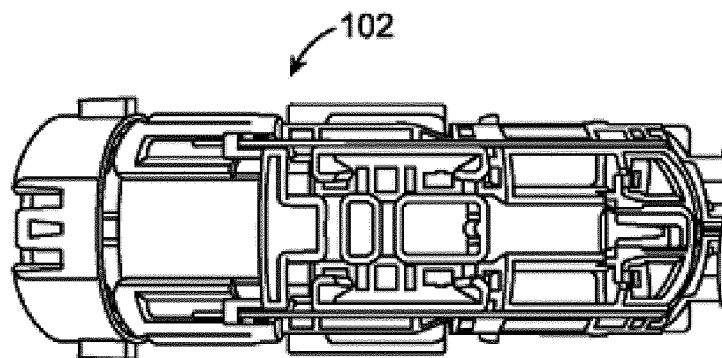
Фиг. 4



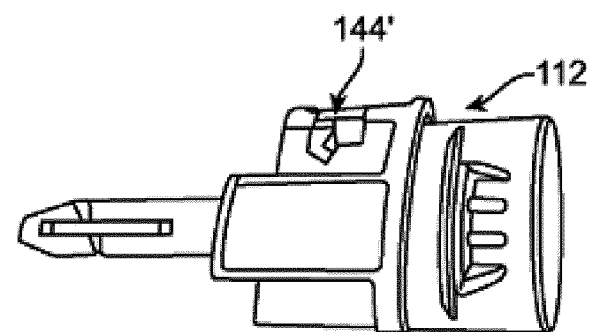
Фиг. 5А



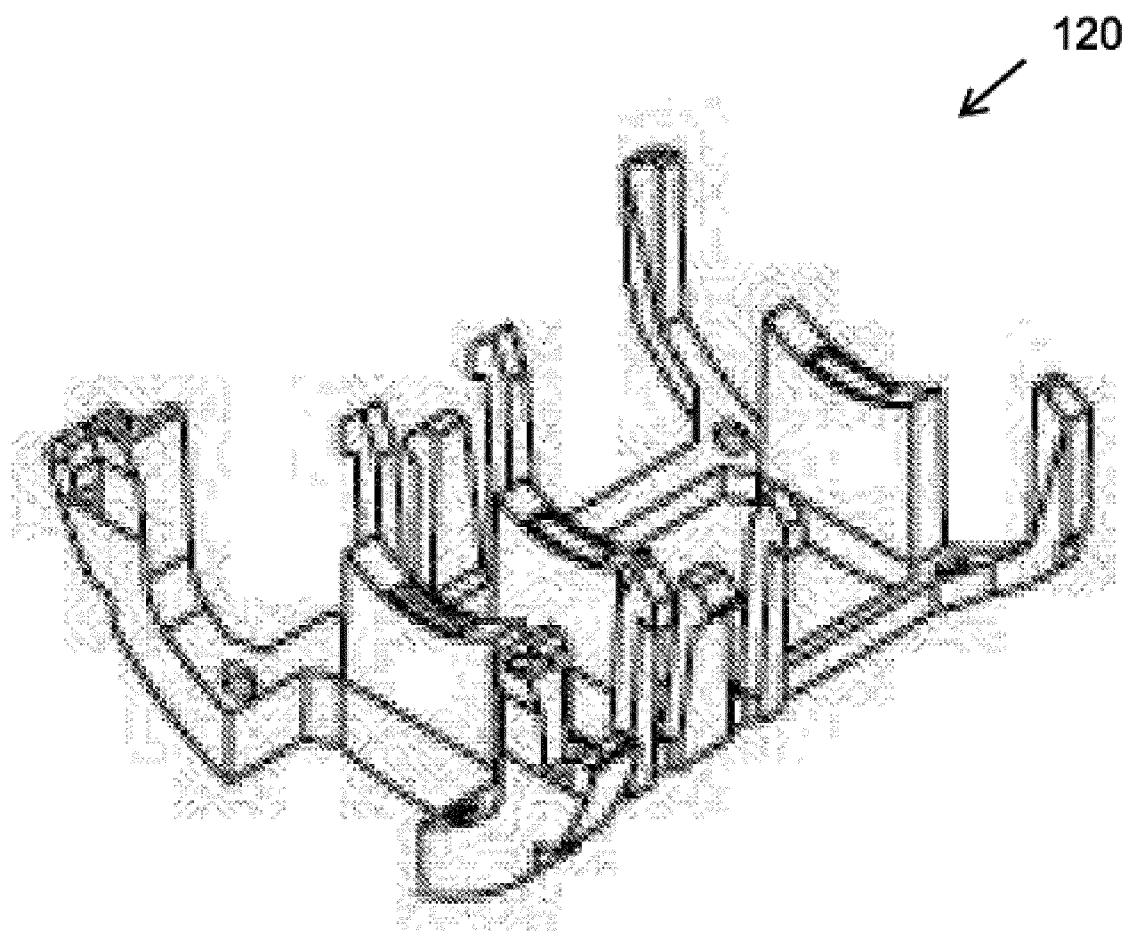
Фиг. 5С



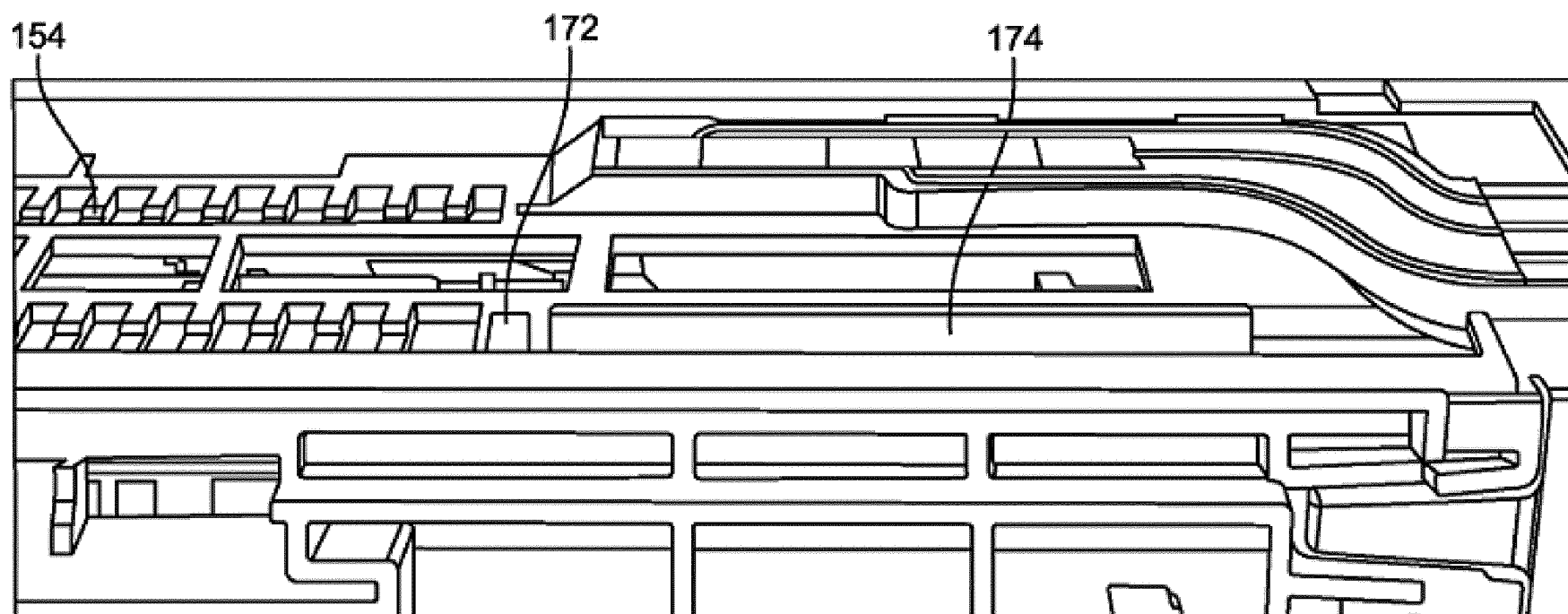
Фиг. 5В



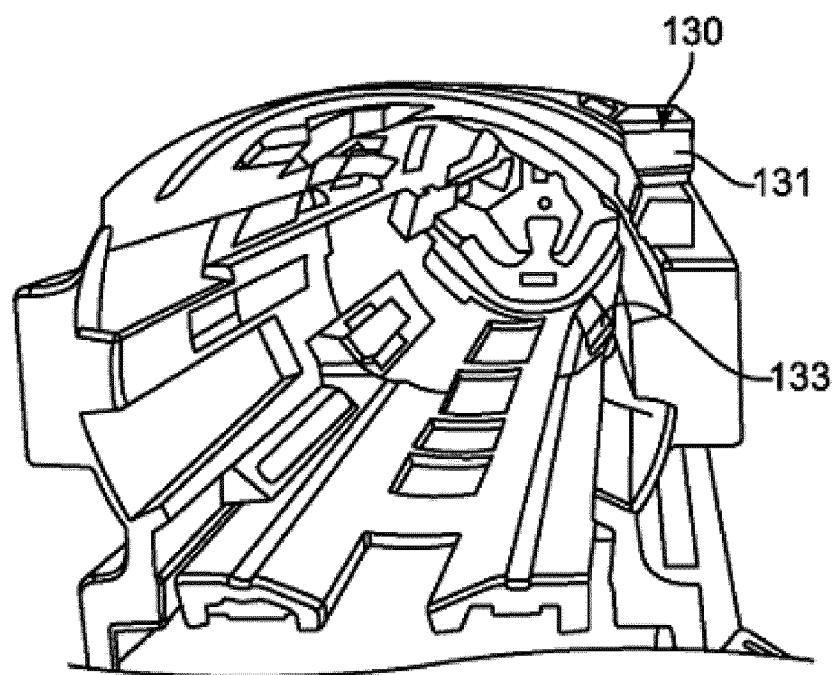
Фиг. 5D



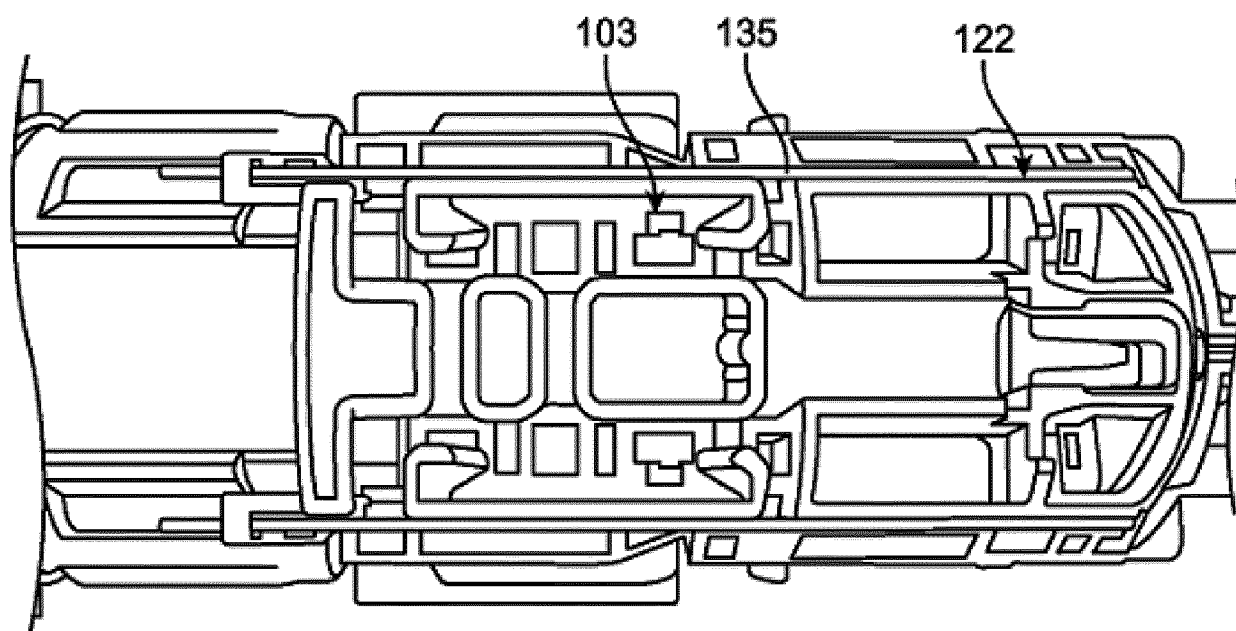
Фиг. 5Е



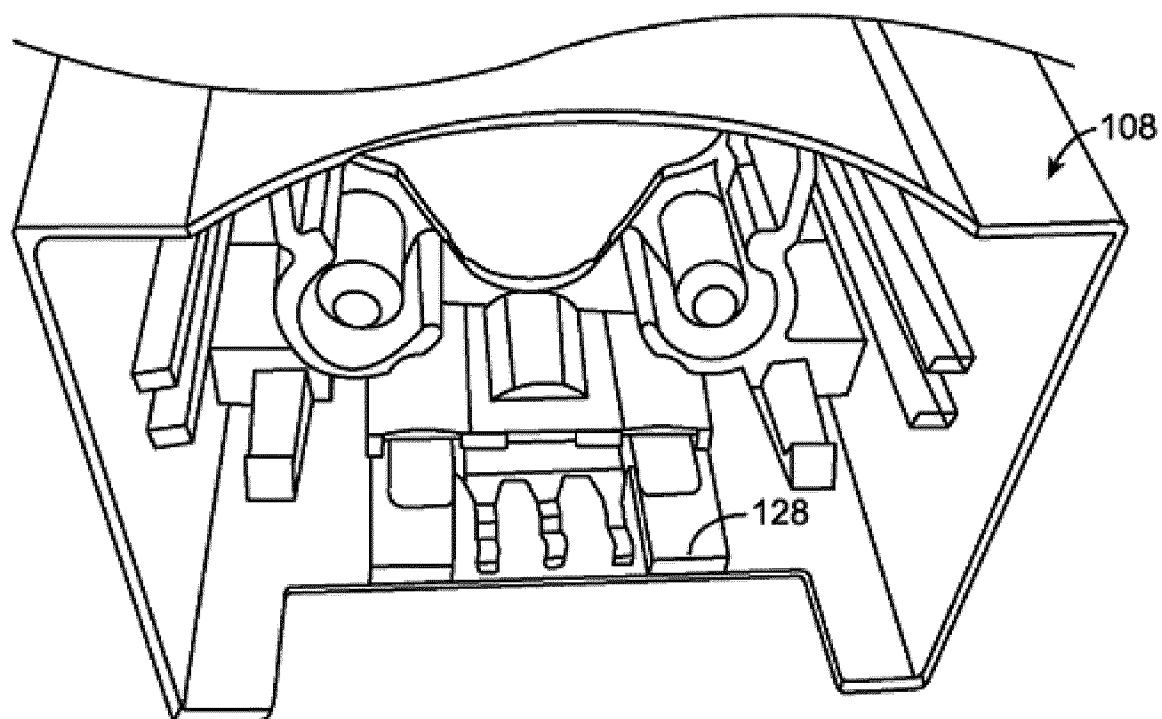
Фиг. 6



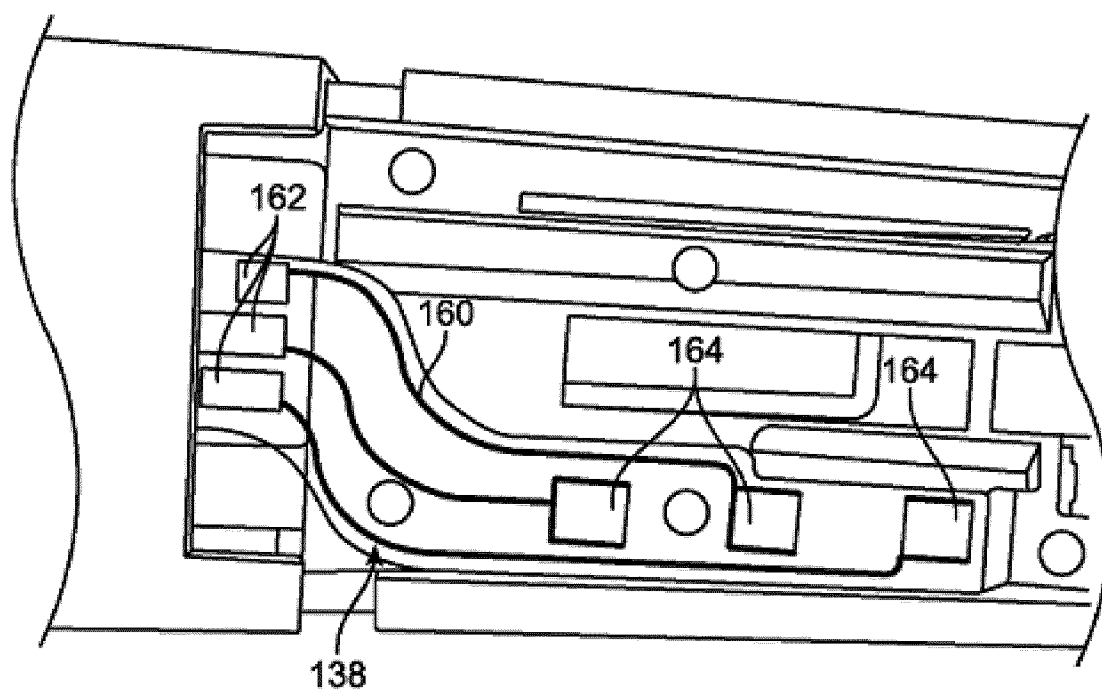
Фиг. 7А



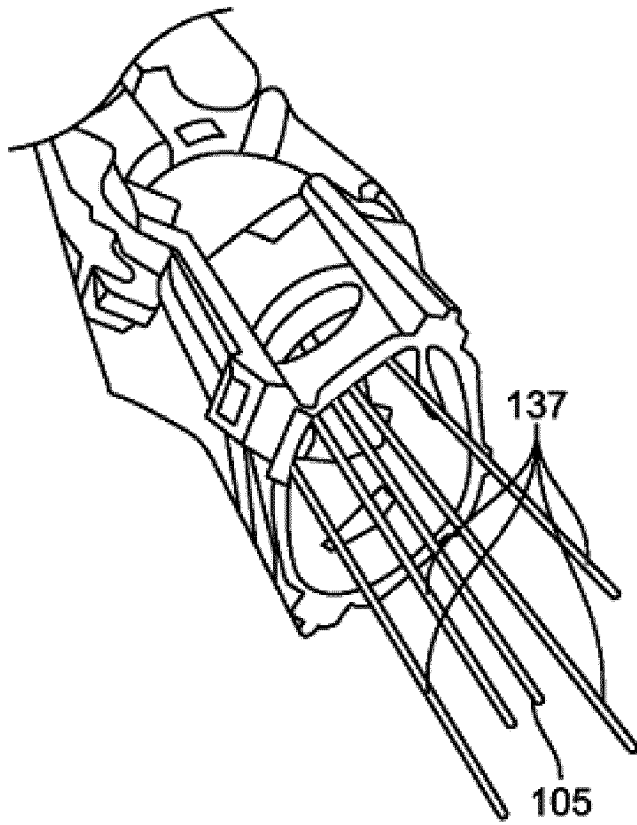
Фиг. 7В



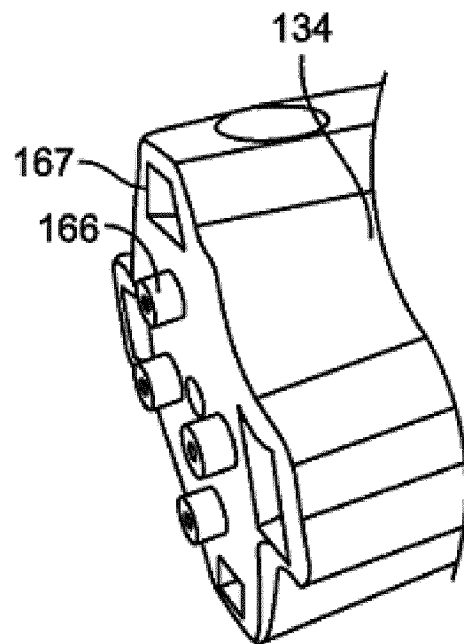
Фиг. 8А



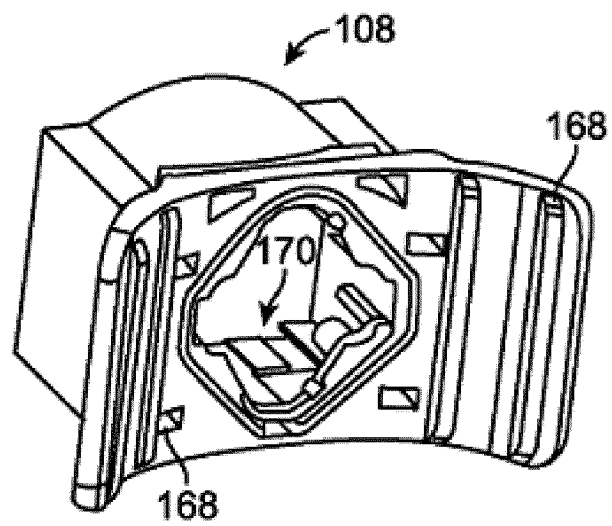
Фиг. 8В



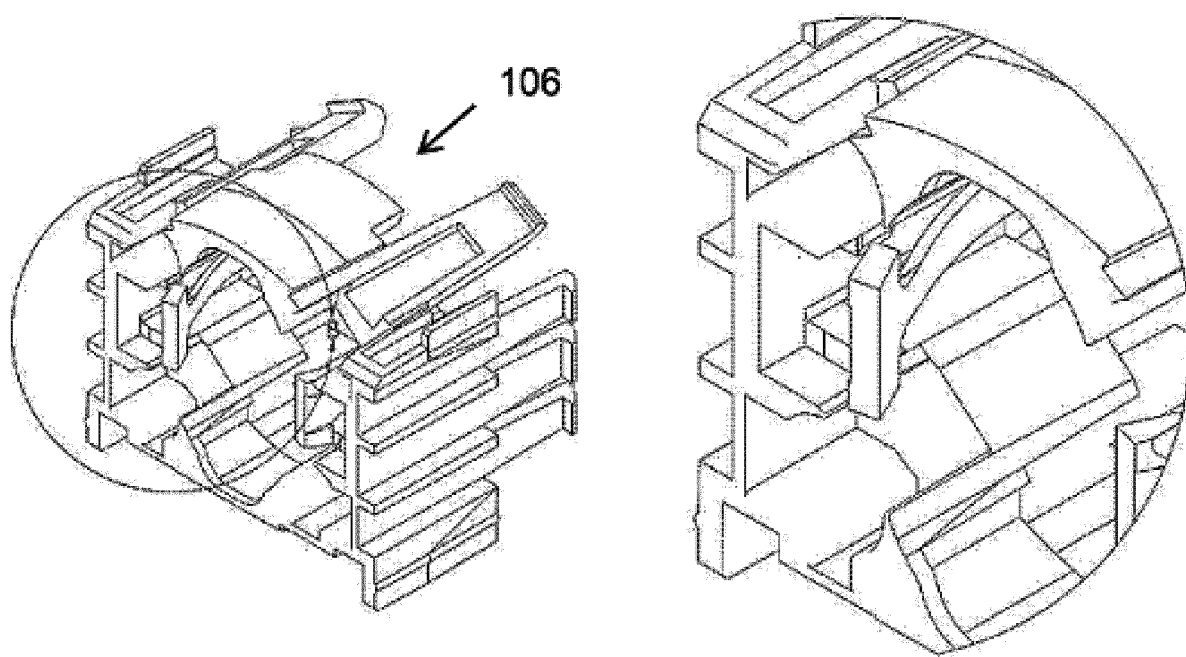
Фиг. 9А

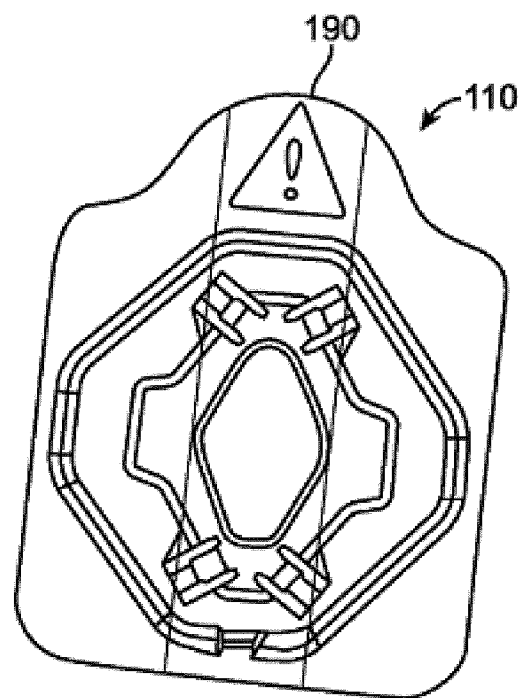


Фиг. 9В

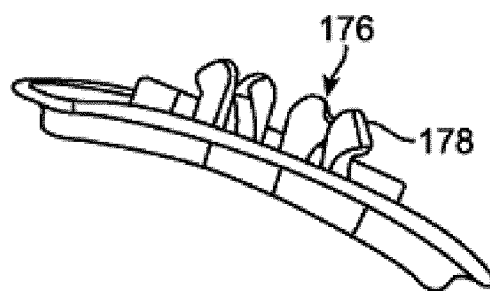


Фиг. 9С

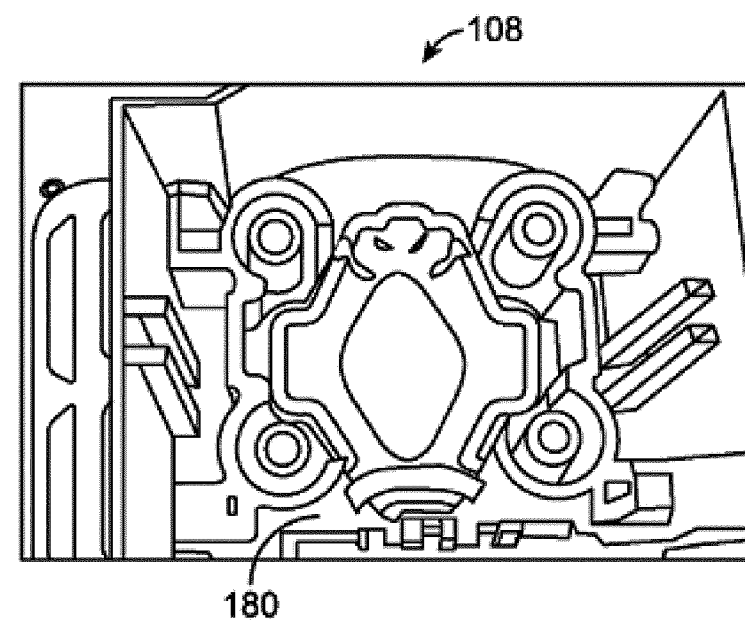
**Фиг. 9D**



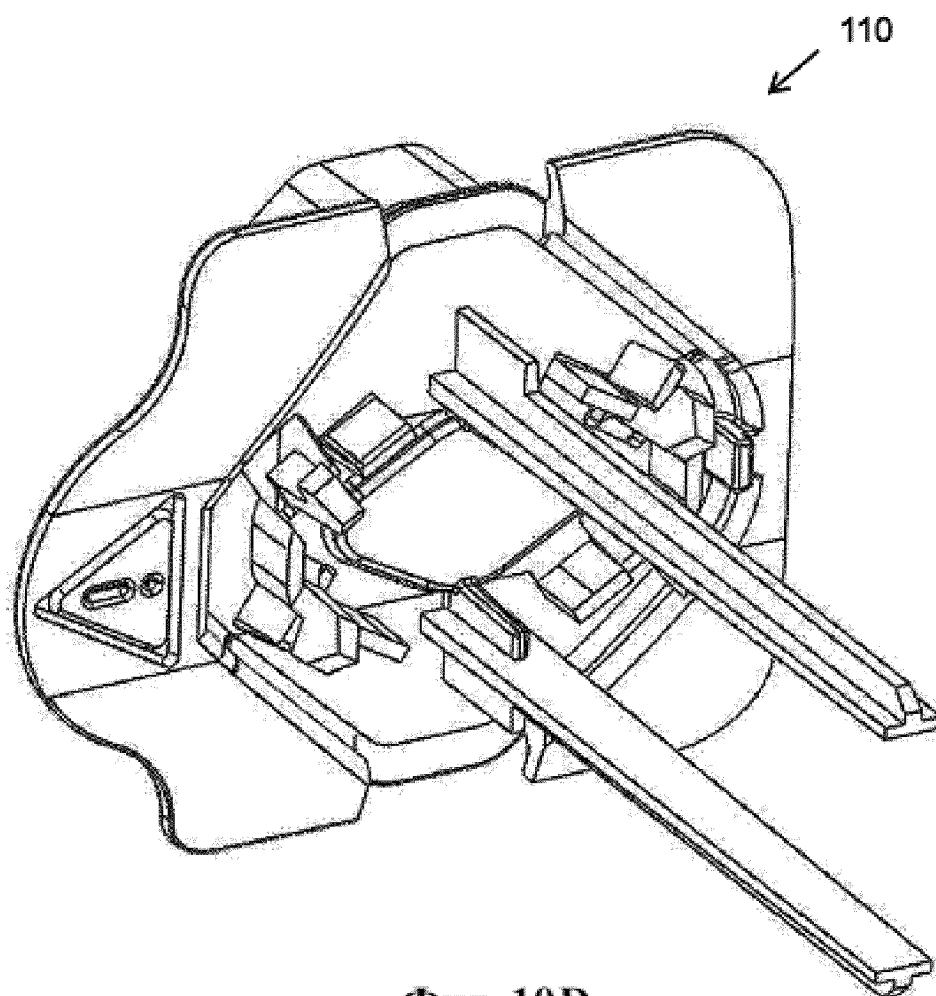
Фиг. 10А



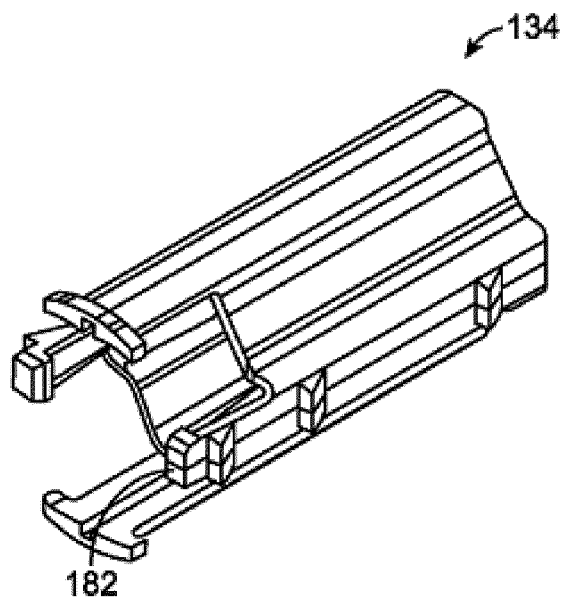
Фиг. 10В



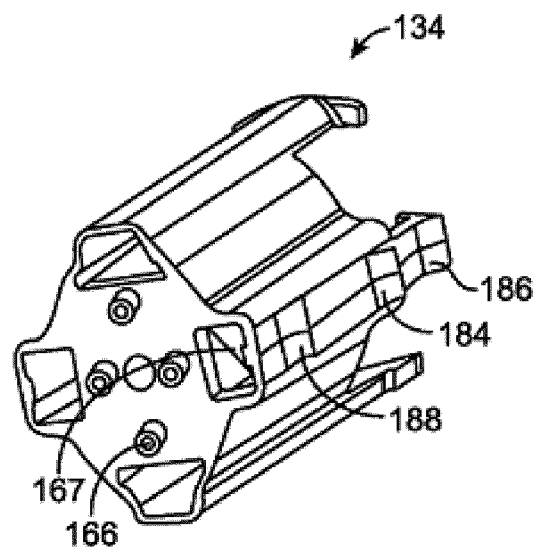
Фиг. 10С



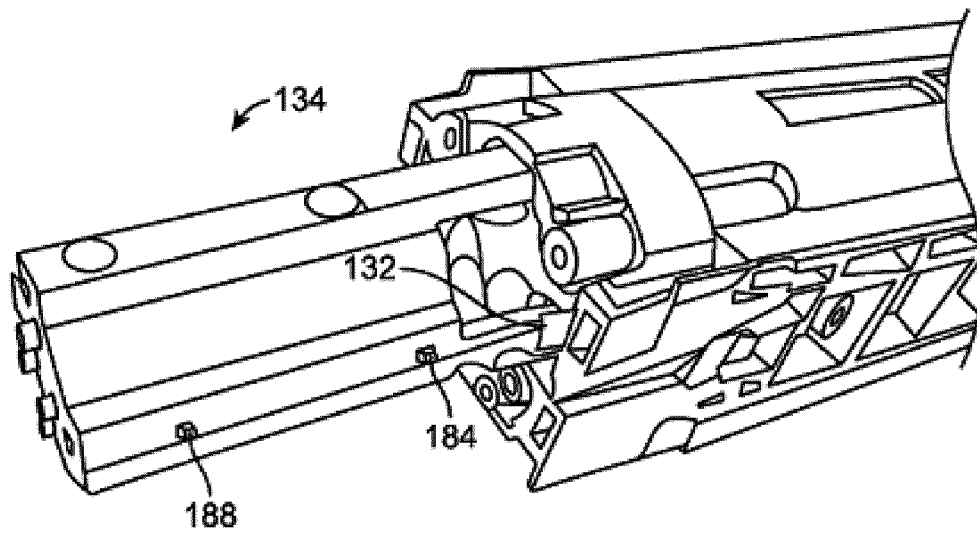
Фиг. 10D



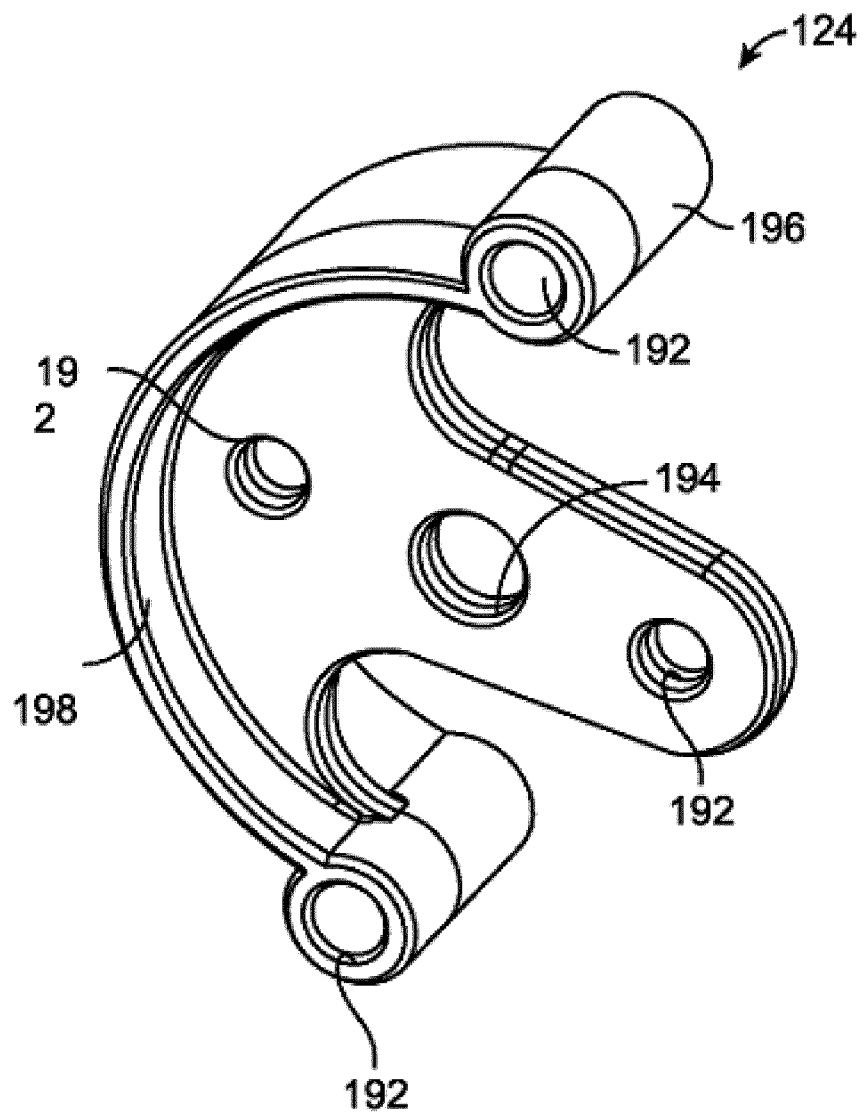
Фиг. 11А



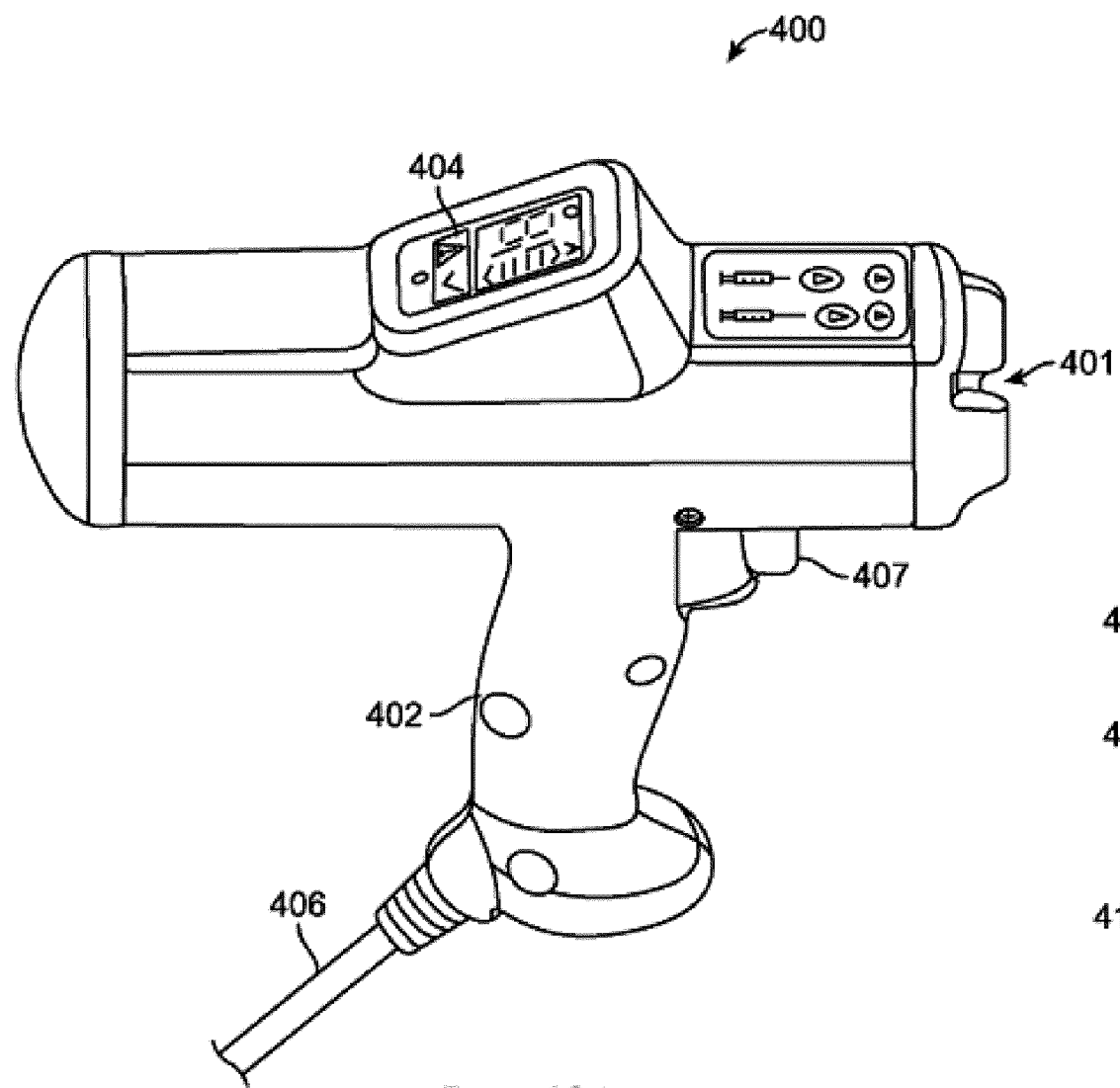
Фиг. 11В



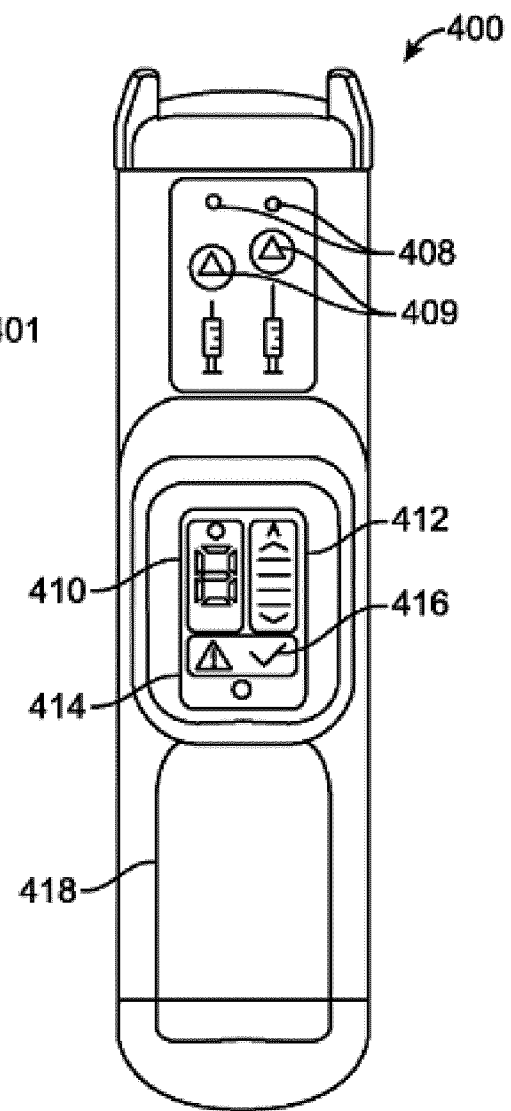
Фиг. 11С



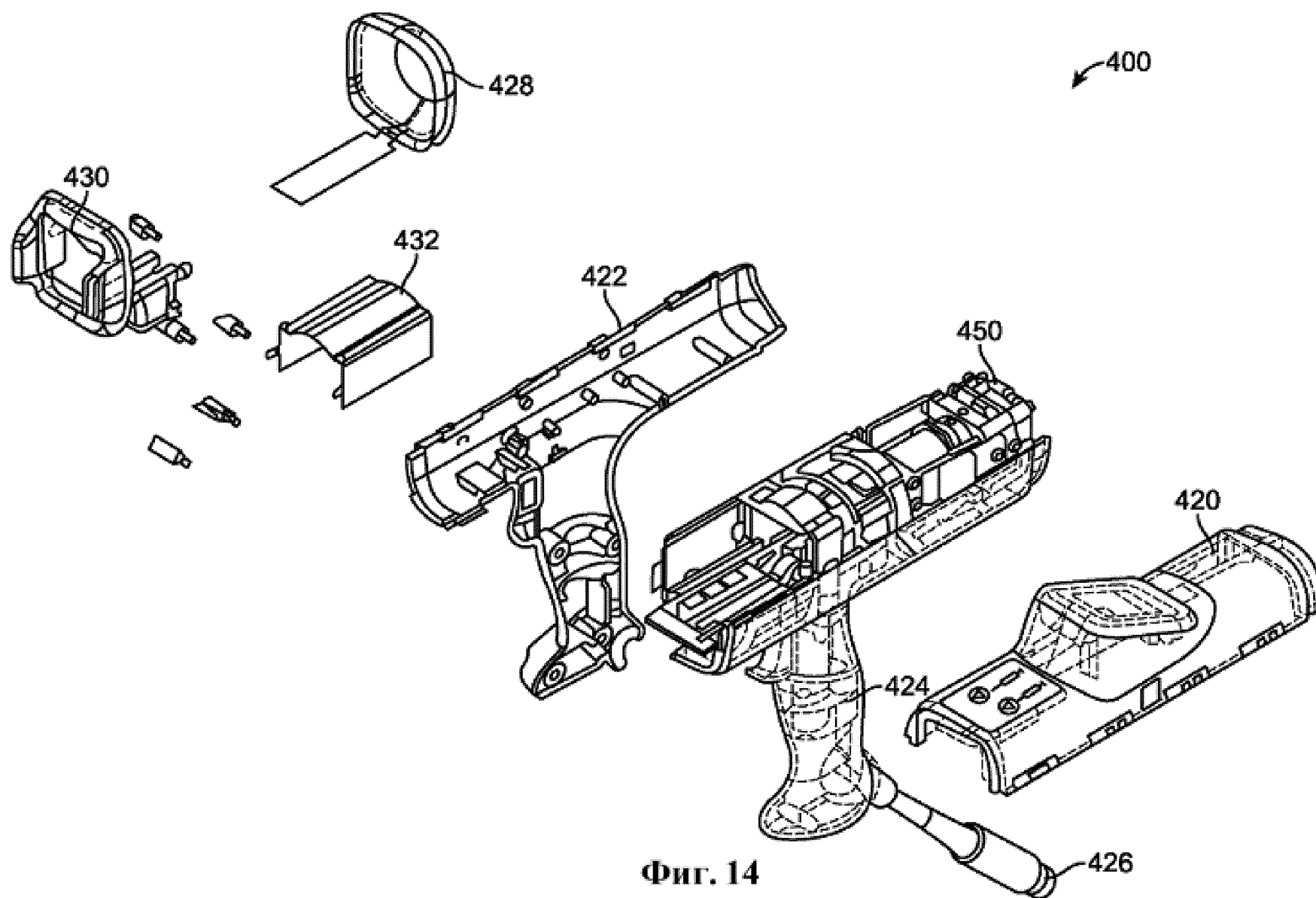
Фиг. 12



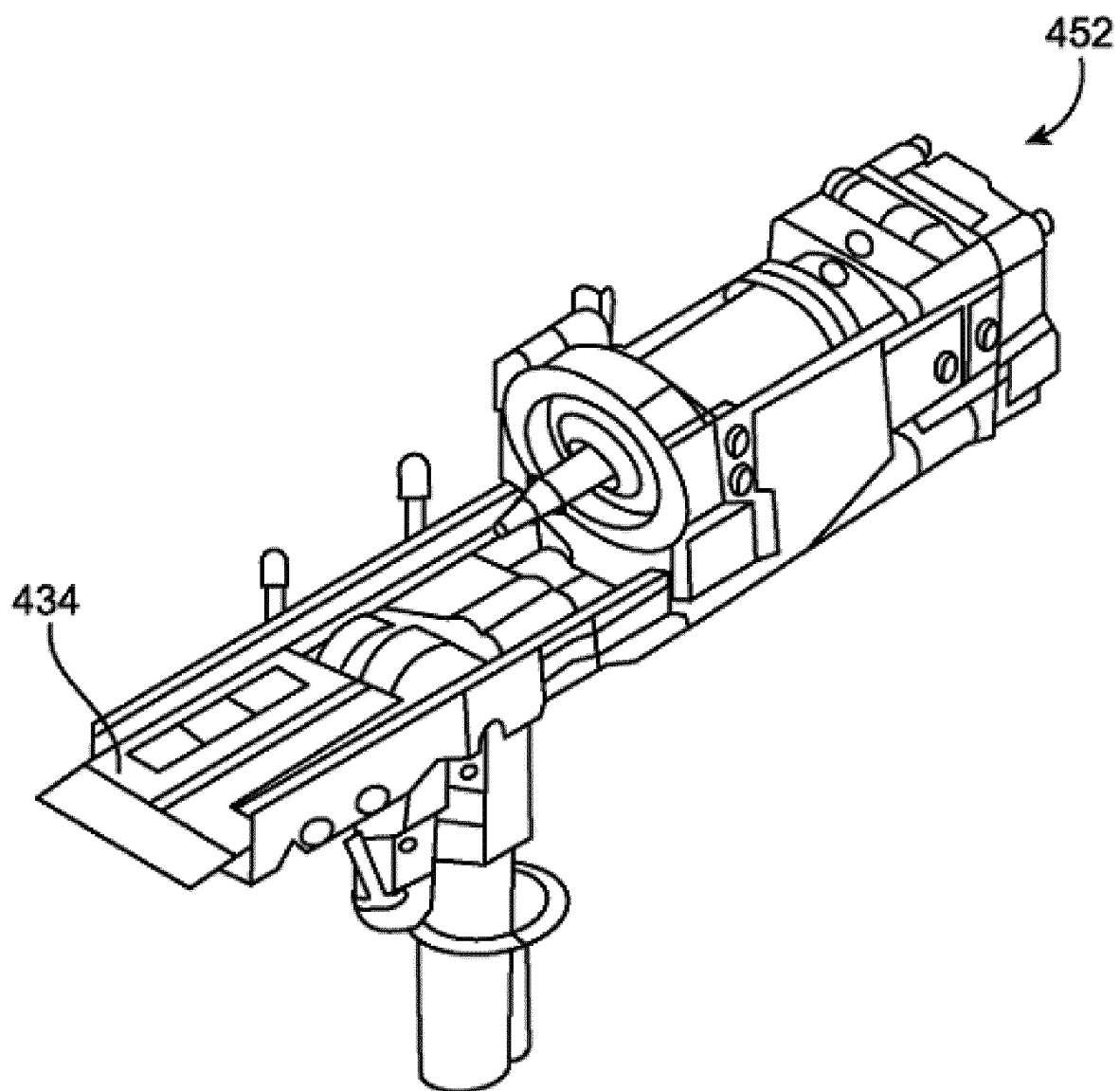
Фиг. 13А



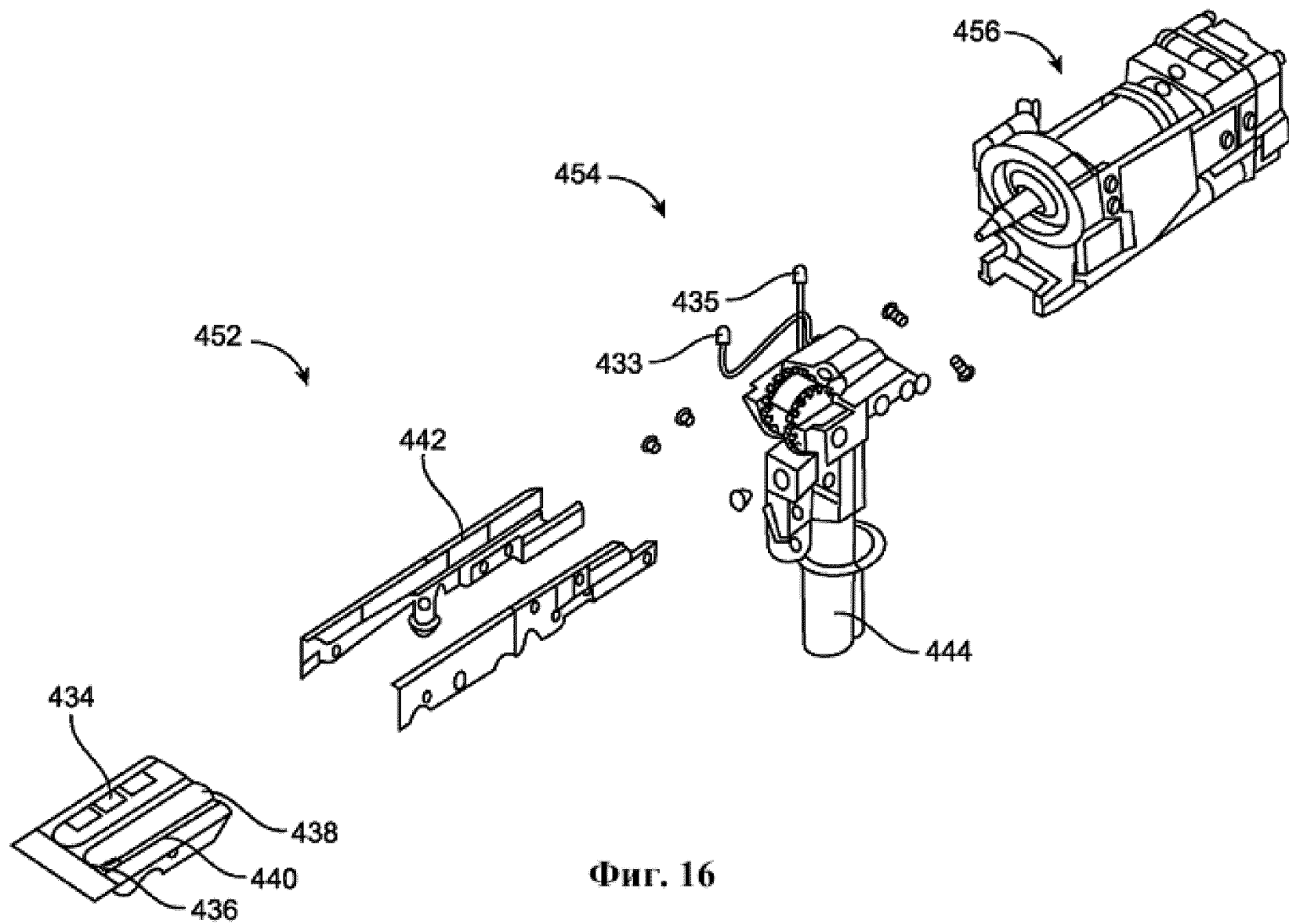
Фиг. 13В



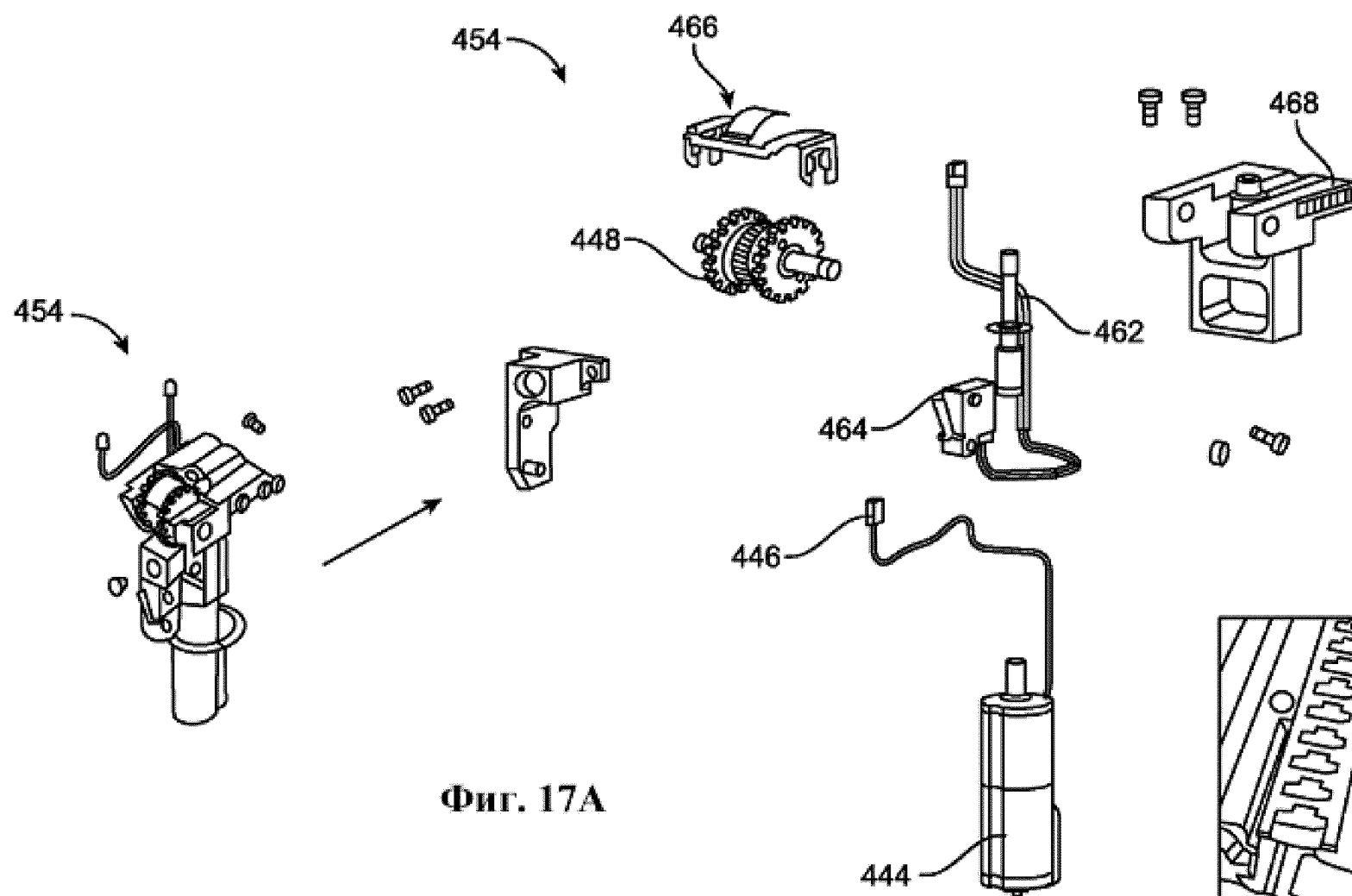
Фиг. 14



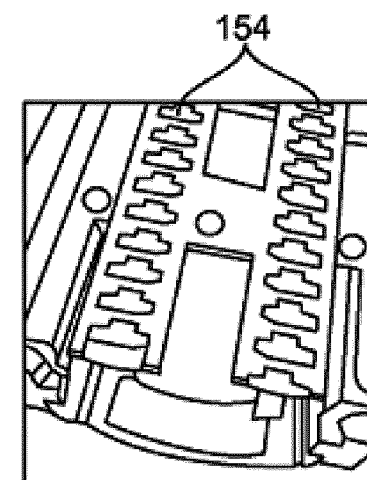
Фиг. 15



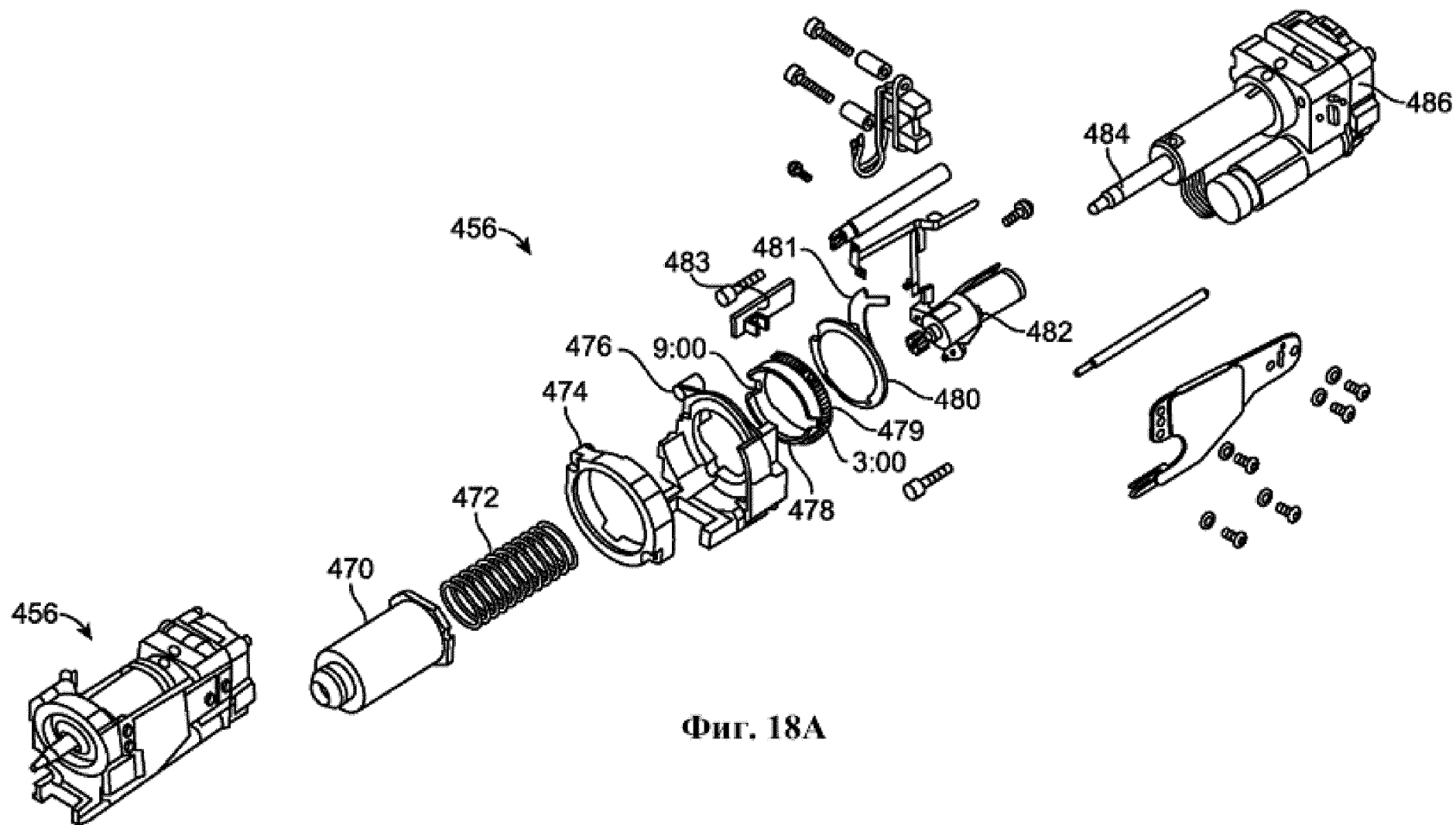
Фиг. 16

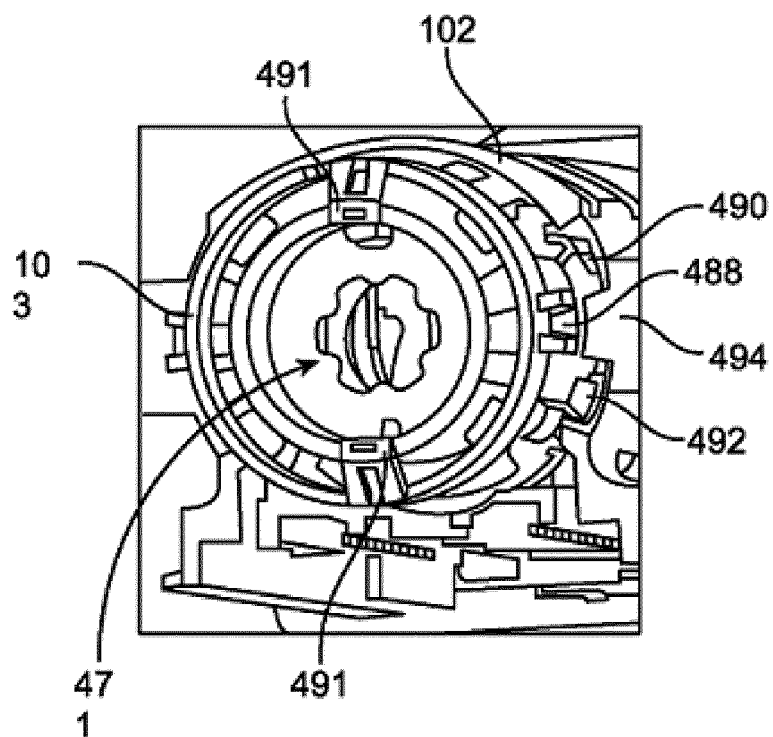


Фиг. 17А

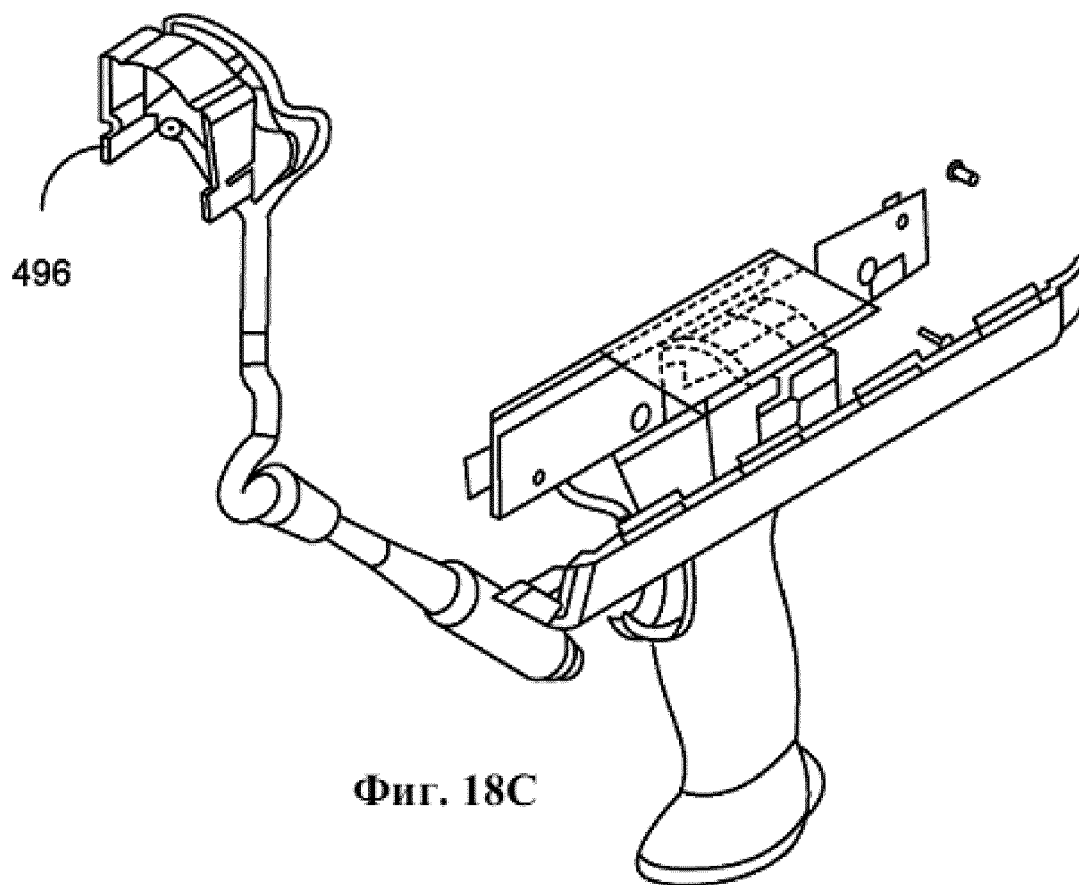


Фиг. 17В

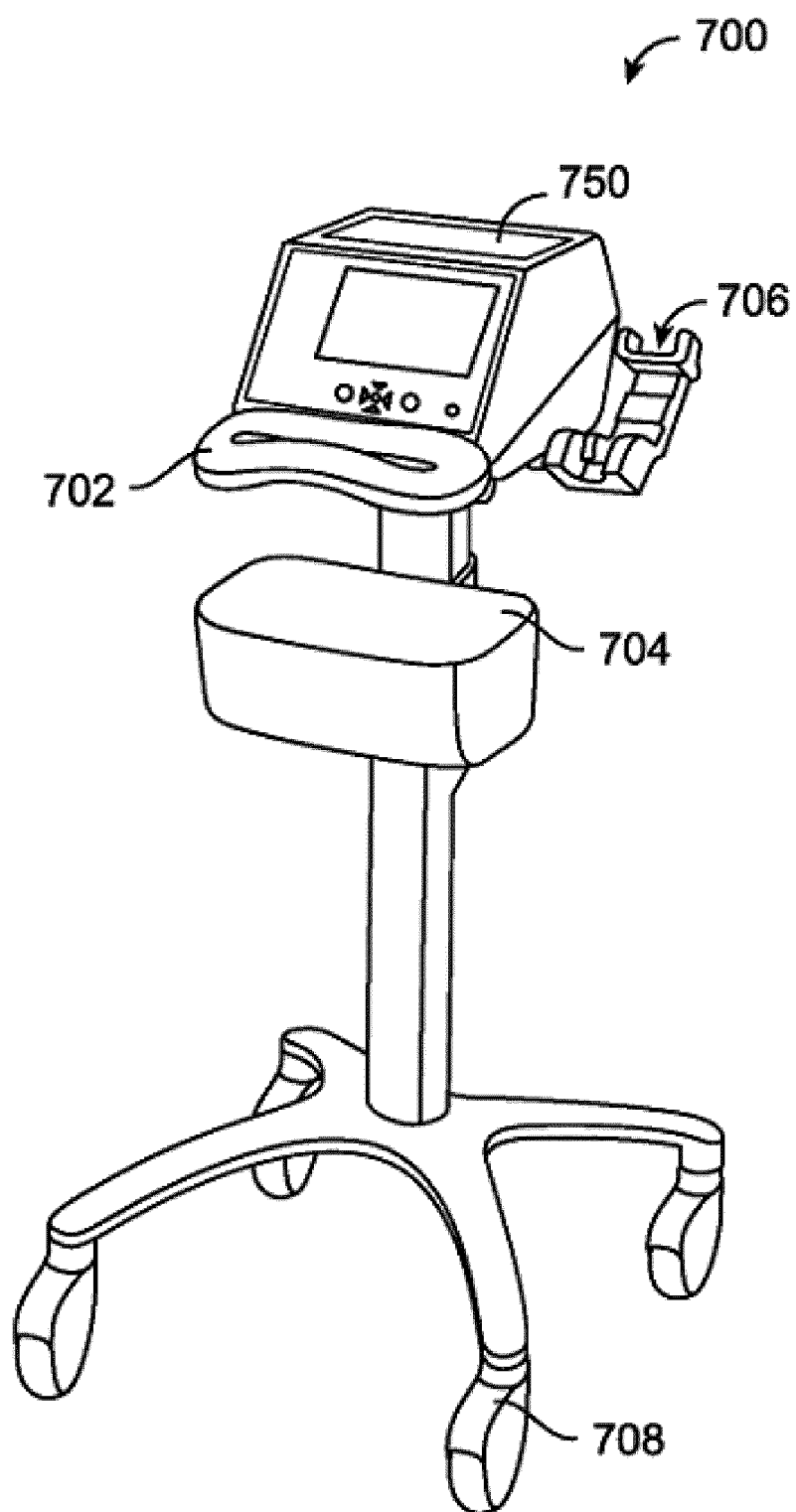




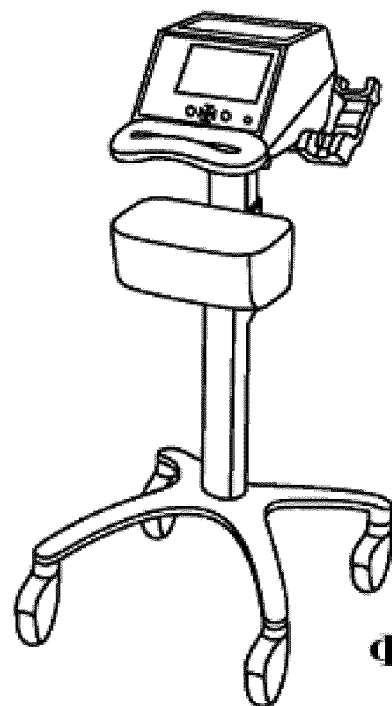
Фиг. 18В



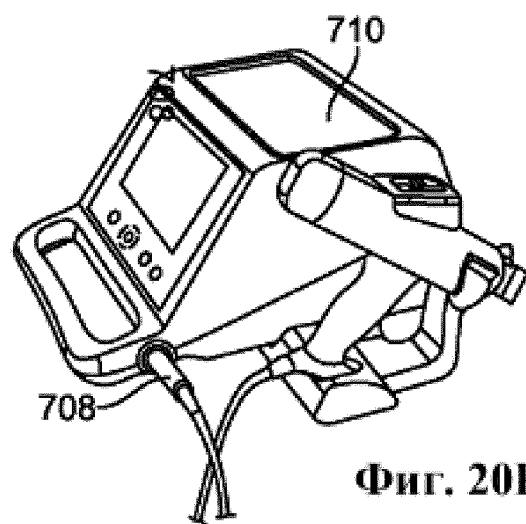
Фиг. 18С



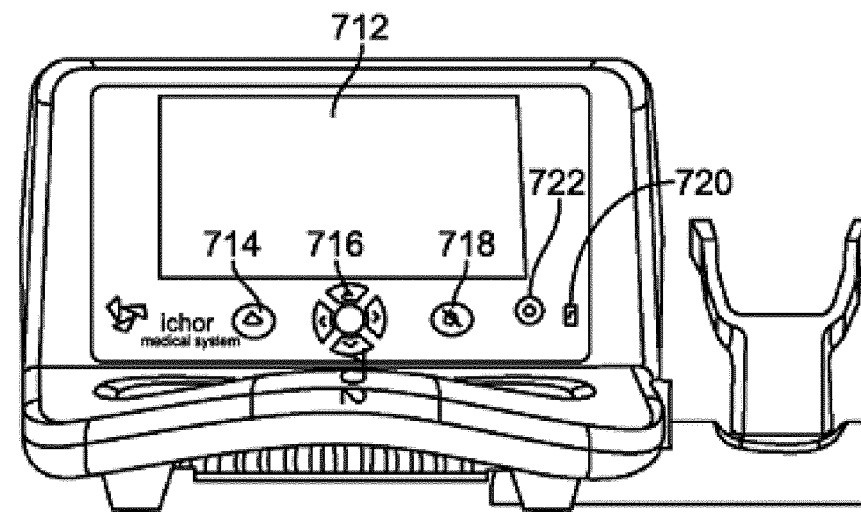
Фиг. 19



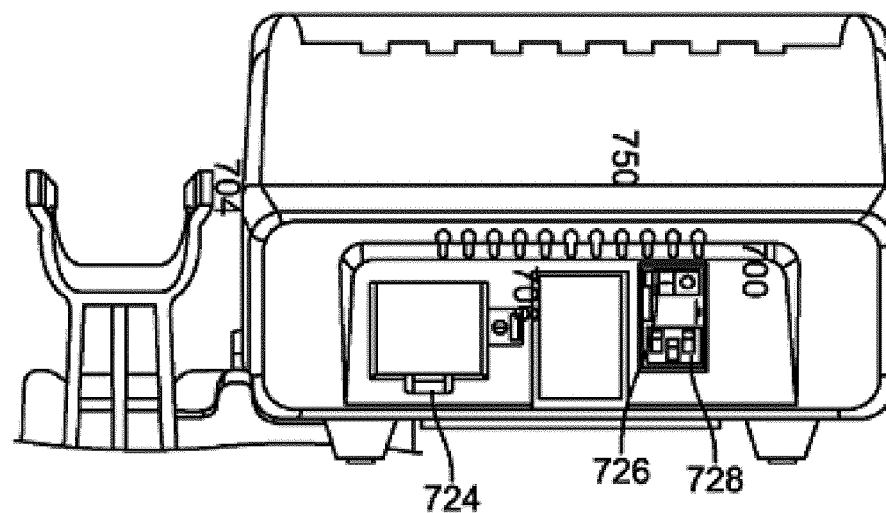
Фиг. 20А



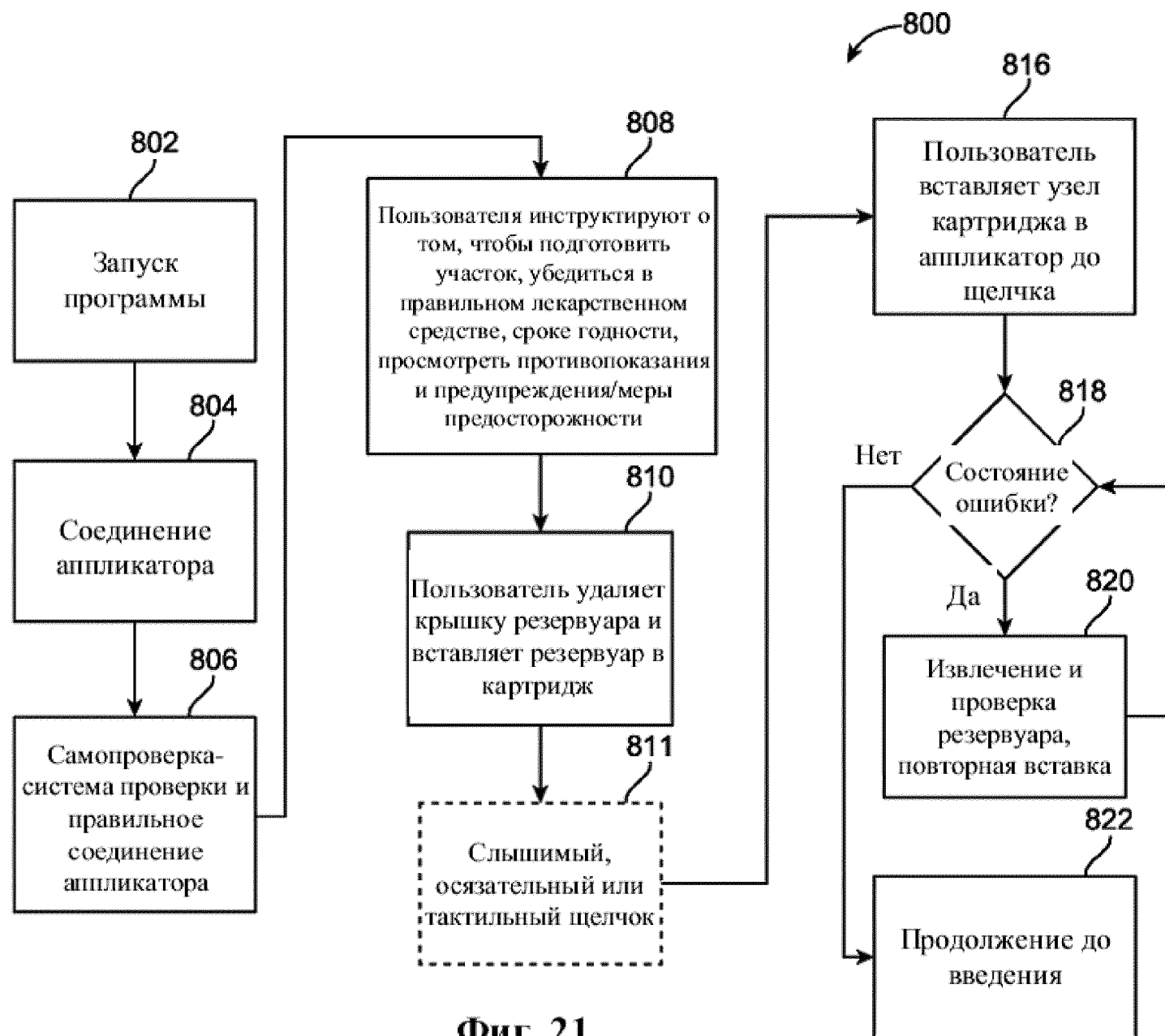
Фиг. 20В



Фиг. 20С



Фиг. 20D



Фиг. 21