(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년07월26일
(11) 등록번호 10-2424007
(24) 등록일자 2022년07월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 1/32 (2006.01) *A61M 5/20* (2006.01)
A61M 5/315 (2006.01) *A61M 5/46* (2006.01)
A61N 1/04 (2006.01) *A61N 1/05* (2006.01)
A61N 1/30 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61N 1/327 (2013.01)
A61M 37/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7031215
(22) 출원일자(국제) 2017년03월28일
심사청구일자 2020년03월25일
(85) 번역문제출일자 2018년10월26일
(65) 공개번호 10-2018-0127460
(43) 공개일자 2018년11월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/024631
(87) 국제공개번호 WO 2017/172838
국제공개일자 2017년10월05일
(30) 우선권주장
62/314,286 2016년03월28일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020070033331 A*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 21 항

(73) 특허권자
아이커 메디칼 시스템스 인코포레이티드
미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 넘버 107 낸시 릿지 드라이브 6310
(72) 발명자
해너맨 앤드류 더블유
미국 92130 캘리포니아주 산 디에고 토리 델 마 13832
버나드 로버트 엠
미국 89109 네바다주 라스 베가스 유닛 2808 카렌 애비뉴 322
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김태홍, 김진희

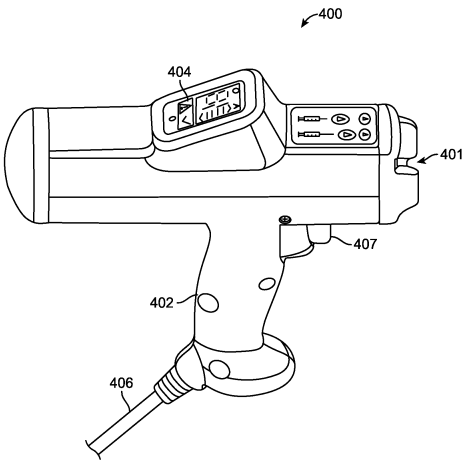
심사관 : 양성연

(54) 발명의 명칭 **치료제를 전달하기 위한 방법 및 장치**

(57) 요 약

피험자에게 치료제를 재현 가능하게, 일관되게 그리고 효과적으로 전달하기 위한 방법 및 장치가 제공된다. 본 개시는 피험자에게 오리피스를 통해 치료제를 제어된 방식으로 투여하기 위한 장치, 오리피스에 대해 미리 결정된 공간적 관계로 배치된 복수의 침투 전극, 및 전극에 작동 가능하게 연결된 전기 신호 발생기를 포함한다.

대 표 도 - 도13a



(52) CPC특허분류
A61M 5/20 (2013.01)
A61M 5/31568 (2013.01)
A61M 5/46 (2013.01)
A61N 1/0412 (2013.01)
A61N 1/0428 (2013.01)
A61N 1/0502 (2013.01)
A61N 1/306 (2013.01)
A61N 1/325 (2013.01)
A61M 2005/206 (2013.01)

(72) 발명자
모스 스티븐 에이
미국 98072 워싱턴주 우딘빌 131에스티 플레이스 엔이 19710
럭 올리버
미국 75067 텍사스주 루이즈빌 버어 오크 드라이브 705
하트만 애덤
미국 76208 텍사스주 덴톤 놀 파인스 로드 3321
콕스 토마스 데이빗
미국 75023 텍사스주 플라노 스패로우스 포인트 코트 1908

(56) 선행기술조사문헌
WO2010073452 A1*
JP2005521538 A*
US20070005017 A1*
US20130023749 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

피험자 내의 미리 결정된 조직 부위에 치료제를 제어된 방식으로 전달하기 위한 장치로서,

내부 카트리지, 니들 허브 및 용기 수용기를 포함하고, 상기 용기 수용기는 상기 치료제가 들어 있는 용기를 수용하는 것인 카트리지 조립체;

상기 카트리지 조립체 또는 그 일부를 수용하는 카트리지 조립체 수용기와, 상기 용기 수용기 내의 상기 용기의 로딩을 감지하는 센서를 구비하는 용기 삽입 검출기를 포함하는 어플리케이터;

상기 치료제가 상기 용기에 로딩될 때 상기 치료제와 유체 연통하는 적어도 하나의 주입 오리피스로서, 상기 치료제가 통과하여 투여되는 것인 적어도 하나의 주입 오리피스;

상기 오리피스에 대해 미리 결정된 공간적 관계로 배치되어 있는 복수의 침투 전극;

상기 침투 전극들에 작동 가능하게 연결된 전기장 생성기;

상기 용기로부터 상기 오리피스를 통해 상기 피험자 내의 미리 결정된 부위로 미리 결정된 속도로 미리 결정된 양의 상기 치료제를 이송하기에 충분한 제어된 에너지 소스; 및

상기 침투 전극들의 미리 결정된 특별한 관계에 대응하고 상기 침투 전극들이 통과하여 연장되는 복수의 애퍼처를 구비하는 전극 지지부

를 포함하고,

상기 전극 지지부는 전극 배치의 방향에 대한 상기 침투 전극들의 의도하지 않은 수직 이동을 방지하는 것인 장치.

청구항 2

피험자 내의 미리 결정된 조직 부위에 치료제를 제어된 방식으로 전달하기 위한 장치로서,

하우징, 니들 허브 및 용기 수용기를 포함하고, 상기 용기 수용기는 상기 치료제가 들어 있는 용기를 수용하는 것인 카트리지 조립체;

상기 카트리지 조립체 또는 그 일부를 수용하는 카트리지 조립체 수용기와, 상기 용기 수용기 내의 상기 용기의 로딩을 감지하는 센서를 구비하는 용기 삽입 검출기를 포함하는 어플리케이터;

상기 치료제가 상기 용기에 로딩될 때 상기 치료제와 유체 연통하는 적어도 하나의 주입 오리피스로서, 상기 치료제가 통과하여 투여되는 것인 적어도 하나의 주입 오리피스;

상기 주입 오리피스에 대해 미리 결정된 공간적 관계로 배치되어 있는 복수의 침투 전극;

상기 침투 전극들에 작동 가능하게 연결된 전기 신호를 생성하는 전기장 생성기;

저장소로부터 상기 오리피스를 통해 상기 피험자 내의 미리 결정된 부위로 미리 결정된 속도로 미리 결정된 양의 상기 치료제를 이송하기에 충분한 제어된 에너지 소스; 및

상기 침투 전극들의 미리 결정된 특별한 관계에 대응하고 상기 침투 전극들이 통과하여 연장되는 복수의 애퍼처를 구비하는 전극 지지부

를 포함하고,

상기 전극 지지부는 전극 배치의 방향에 대한 상기 침투 전극들의 의도하지 않은 수직 이동을 방지하는 것인 장치.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 용기 인터로크(vessel interlock)를 더 포함하고, 상기 용기 인터로크는 상기 용기가 상기 용기 수용기 내에 적절하게 로딩될 때까지 상기 장치를 작동으로부터 로크 아웃하는 것인 장치.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 용기 인터로크는 탭을 구비하는 기계적 인터로크를 포함하고, 상기 탭은, 상기 용기가 적절하게 로딩될 때, 상기 용기에 의해 제1 위치로부터 제2 위치로 이동되며, 이로써 상기 탭이 상기 제2 위치에 있을 때, 장치가 작동될 수 있는 것인 장치.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 용기 인터로크는 상기 카트리지 조립체의 카트리지 표면으로부터 연장되는 탭을 더 포함하고, 상기 탭은, 적절하게 로딩된 용기에 의해 상기 탭이 편향되지 않는 경우, 상기 어플리케이터 내로의 상기 카트리지 조립체의 로딩이 물리적으로 차단되도록, 상기 어플리케이터에 위치된 대응하는 디텐트 피처와 상호작용하는 것인 장치.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 전극 지지부는 상기 침투 전극들을 배치하는 동안 상기 침투 전극들의 상대 위치에 가깝게 부합하는 적응성 전극 지지부인 것인 장치.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 적응성 전극 지지부는 압축 스프링인 것인 장치.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 전극 지지부는 상기 침투 전극들의 세장형 배향에 대해 수직으로 위치된 평면 구조체를 포함하고, 상기 복수의 애퍼처 중의 적어도 하나의 애퍼처는 상기 평면 구조체에 대해 수직으로 배치된 적어도 하나의 관형 구조체를 포함하여, 상기 적어도 하나의 관형 구조체는 상기 침투 전극들 중의 적어도 하나에 대해 추가적 지지를 제공하는 것인 장치.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 카트리지 조립체는 리브 및 에지를 구비하는 스플레이 실드(splay shield)를 더 포함하고, 상기 리브 및 에지는, 피험자의 피부와 결합하며, 상기 치료제를 미리 결정된 조직 부위에 투여하기 위한 니들 배치의 방향에 대해 수직인 텐션으로 상기 장치를 배치하는 것인 장치.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 어플리케이터는 제2 에너지 소스를 더 포함하고, 상기 제2 에너지 소스는,

a. 적어도 하나의 솔레노이드, 모터 및 리드 스크류를 포함하는 하나 이상의 전기 기계 장치;

b. 적어도 하나의 스프링 및 관련 스프링 장치를 포함하는 하나 이상의 기계적 구성 요소; 또는

c. 하나 이상의 압축 가스

를 포함하며, 상기 제2 에너지 소스는 상기 치료제의 이송 이전에 또는 이송 중에 상기 침투 전극들을 피험자 내에 삽입하기 위한 구동력을 제공하는 것인 장치.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 카트리지 조립체는, 상기 침투 전극들 각각의 근위 부분에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 전극 컨택을 더 포함하고, 각각의 전극 컨택은 상기 어플리케이터 상의 전기 컨택과 전력 연통하도록 구성된 외부 카트리지 컨택을 포함하며, 상기 어플리케이터 상의 전기 컨택과 각각의 외부 카트리지 컨택은 이들 사이에 정적 인터페이스를 갖는 것인 장치.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 어플리케이터는 주입 구동 모터와 주입 구동 플런저를 포함하고, 상기 제어된

에너지 소스는 상기 주입 구동 모터이며, 이로써 상기 주입 구동 모터는 상기 주입 구동 플런저를 이동시켜 상기 치료제의 이송을 가능하게 하도록 구성되는 것인 장치.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 카트리지 조립체는 스틱 실드와 스틱 실드 지지부를 더 포함하고, 상기 스틱 실드 지지부는 상기 스틱 실드와 맞닿아, 상기 스틱 실드가 래칫 방식으로 근위 방향으로 이동하는 것을 방지하는 것인 장치.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 스틱 실드 지지부는, 적어도 5 N의 힘이 상기 스틱 실드에 가해질 때, 상기 스틱 실드가 근위 방향으로 이동하는 것을 방지하는 것인 장치.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 스틱 실드는, 제1 선택된 깊이에서 상기 장치의 방출의 경우에 상기 스틱 실드의 근위 이동을 방지할 수 있는 제1 유지 벽과, 피험자에서의 제2 선택된 깊이에서 상기 장치의 방출 후에 상기 스틱 실드의 근위 이동을 방지할 수 있는 제2 유지 벽을 포함하는 것인 장치.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 어플리케이터는 로딩 구동 서브 조립체를 더 포함하고, 상기 로딩 구동 서브 조립체는 카트리지 로딩 센서와 카트리지 로딩된 센서를 포함하며, 상기 카트리지 로딩 센서는 카트리지 조립체를 검출하여 로딩을 개시하고, 상기 카트리지 로딩된 센서는 카트리지 조립체를 검출하여 로딩을 중단하는 것인 장치.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 로딩 구동 서브 조립체는 피니언 기어 조립체에 대한 연결부를 더 포함하고, 상기 피니언 기어 조립체는, 상기 어플리케이터 내로 상기 카트리지 조립체를 로딩할 때, 상기 카트리지 조립체의 외부 카트리지 상의 랙과 결합하여, 상기 카트리지 조립체를 상기 카트리지 조립체 수용기 내로 당기는 것인 장치.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 힘 인터로크를 더 포함하고, 상기 힘 인터로크는 상기 피험자에 대해 가해지는 힘을 감지하며, 불충분한 힘이 가해졌을 때 상기 피험자에 대한 치료제의 투여를 방지하는 것인 장치.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 힘 인터로크는 상기 어플리케이터 내에 전기 로크를 추가적으로 형성하는 것인 장치.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 힘 인터로크는 적어도 하나의 카트리지 힘 센서 컨택을 더 포함하는 것인 장치.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서, 제어기 및 힘 컨택 회로를 더 포함하고, 상기 제어기와 상기 힘 컨택 회로 사이에 피드백 루프가 존재하여, 상기 미리 결정된 조직 부위에 상기 복수의 침투 전극이 삽입될 때, 인가된 힘의 변화의 검출은 상기 침투 전극이 상기 미리 결정된 조직 부위에서 적절하게 배치되어 유지되는지 여부에 대한 체크의 개시를 촉발하는 것인 장치.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2016년 3월 28일자로 출원된 미국 가출원 제62/314,286호의 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 본 출원에 참고로 인용된다.

[0002] 본 발명은 환자에게 예방약 및 치료제를 투여하는 것에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 최소한의 사용자 훈련으로 이종 수용자 집단 전체에 안전하고 효과적이며 일관된 방식으로, 전기장의 국부적 적용에 의해 촉진되는, 선택된 관심 조직의 한정된 영역으로, 핵산, 약물, 펩타이드 및 단백질 또는 그의 조합과 같은 예방약 및 치료제의 재현 가능한, 일관된 그리고 효과적인 전달에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 본 발명의 배경이 되는 기술은 US 2012/0078161 A1 (2012.03.29)에 개시되어 있다.

예방약 및 치료제는 국소적, 경구적, 정맥 내, 비경구적 방식 등과 같은 다양한 통상적인 투여 경로를 사용하여 오랫동안 환자에게 전달되어 왔다. 일단 선택된 경로에 의해 환자에게 투여되면, 관심 있는 조직에 대한 제제의 전달 및 조직과의 유익한 상호 작용은 그 본질적인 물리 화학적 인자에 크게 좌우되지만, 그러나 예를 들어, 캐리어, 보조제, 완충제 및 부형제 등과 같은 전달 조성물의 선택된 성분에 의해 촉진될 수 있다.

[0004] 전기 신호의 국부적 적용은 살아있는 조직에서 거대 분자의 분배 및 흡수를 향상시키는 것으로 나타났다. 예방약 또는 치료제의 투여와 관련하여 조직에서 그러한 전기 신호를 적용하는 것은 전달될 조직 및/또는 제제에 바람직한 효과를 가질 수 있다. 특히, 전기 천공(electroporation) 및 이온토포레시스(iontophoresis)와 같은 기술이 조직 내에서의 다양한 치료제의 분배 및/또는 흡수를 현저히 개선시키기 위해 이용되어 왔다. 이러한 치료제는 약물, 단백질, 펩타이드, 및 DNA 및 RNA 시퀀스를 포함하는 핵산을 포함한다. 그러한 기술의 잠재적인 임상 적용에는 종양 내 화학 요법 약물의 전달, 예방적 및 치료적 면역화를 위한 핵산 시퀀스의 전달, 및 치료용 단백질 또는 펩타이드를 인코딩하는 핵산 시퀀스의 전달이 포함된다.

[0005] 치료제 전달을 향상시키기 위한 목적으로 조직 내에 전기 신호를 적용하기 위한 많은 장치가 설명되어 있다. 이들 중 대다수는 조직의 타겟 영역 내에서 전기 신호의 효과적인 적용을 위한 수단에 중점을 둔다. 다양한 표면 및 침투 전극 시스템이 원하는 전기 생리학적 효과를 발생시키기 위해 개발되어 왔다.

[0006] 이들 프로시저는 제제의 전달, 분배 및/또는 효능에 대해 원하는 효과를 유도하기에 충분한 강도 및 기간의 전기장의 적용과 관련되어 관심 있는 치료제를 피험자 조직 부위에 투여하는 것을 포함한다. 전기장은 조직과 전기 전도성으로 연통된 2개 이상의 전극을 통해 전파된다. 이러한 기술과 함께 사용하기에 적합한 전극 구성은 조직 침투 전극, 표면 컨택 전극 및 공기 갭 전극을 포함한다. 특정 전극 구성은 세장형 니들 또는 로드 전극, 포인트 전극, 미앤더(meander) 전극(즉, 형상화된 와이어), 평면 전극 및 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 전극의 특정 유형 및 배치는 타겟 조직 유형 및 프로시저의 목적에 기초하여 선택된다.

[0007] 이들 기술의 사용에 대한 중요한 고려 사항은 치료제 활성의 향상이 전기장과 관심 있는 제제의 공간적 및 시간적 공존(co-localization)을 달성하는데 달려있다는 것이다. 특히, 원하는 결과는 전기장이 관심 있는 제제의 존재 시에 타겟 조직 내에서 전파될 때 가장 양호하게 달성된다.

[0008] 피부 및 근육 조직에서 제제 전달을 향상시키기 위한 목적으로 관심 있는 제제의 존재 하에 조직 내에 전기장을 적용하기 위한 광범위한 방법 및 장치가 설명되어 있다. 이러한 장치는 표면 및 조직 침투 전극 시스템 및 이들의 조합의 사용을 포함한다. 전기 매개형 제제 전달 및 이러한 기술의 잠재적인 임상 적용과 관련된 장래성

에도 불구하고, 이러한 기술을 사용하여 효과적이고 신뢰할 수 있는 제제 전달의 전반적인 목적을 달성하기 위한 효과적인 수단이 부족하여 진전이 저해되어 왔다. 현재 시스템의 가장 중요한 단점 중 하나는 피험자 별로 신뢰할 수 있고 일관된 적용을 달성할 수 없다는 점이다. 이 변동성의 중요한 근원은 오퍼레이터의 기술 및 스킬 레벨의 차이 때문이다. 현 시스템에 의해 해결되지 않는 다른 변동성의 근원은 프로시저의 적용에 영향을 미칠 수 있는 환자들 사이의 생리학적 특성의 차이를 포함한다. 적합한 장치를 개발하기 위한 다른 고려 사항으로는 사용 용이성 및 잠재적인 사용자 에러의 빈도 및 중요성을 감소시키는 설계의 구현을 포함한다.

[0009] 임상 요법의 안전하고, 신뢰성 있고, 정확하며, 일관된 적용이 매우 바람직하다면, 개선된 적용 시스템의 개발이 적절하게 보장되어야 한다. 그러한 개발은 전기 매개형 제제 전달의 광범위한 임상 적용 중에 마주할 수 있는 환자 특성의 차이를 수용할 수 있는 수단을 제공하면서, 오퍼레이터와 관련된 변동성을 최소화하기 위한 수단을 포함해야 한다. 즉, 개발을 위한 특정 영역에는 이종 수용자 집단 간에 일관된 성능을 유지할 수 있는 능력 및 사용자에 의한 효과적인 사용에 필요한 교육 및 기술 레벨의 감소가 포함된다. 또한 장치는 사용자 또는 장치 에러의 방지를 용이하게 하고 에러가 발생할 때 그 영향을 최소화하도록 설계되어야 한다.

[0010] 이러한 배경은 아래의 발명의 요약 및 상세한 설명에 대한 간략한 컨텍스트를 소개하기 위해 제공된다. 이 배경은 청구된 주제의 범위를 결정하는데 도움이 되도록 의도되지 않으며, 위에 제시된 단점 또는 문제점의 일부 또는 전부를 해결하는 구현에 대해 청구된 주제를 제한하는 것으로 간주되도록 의도되지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0011] 본 개시는 전기 매개형 치료제 전달(Electrically Mediated Therapeutic Agent Delivery)(EMTAD)을 이용하여 환자 또는 피험자에게 핵산, 약제, 펩타이드 및 단백질 또는 이들의 조합과 같은 치료제를 재현 가능하고, 일관되며, 효과적으로 전달하기 위한 방법 및 장치를 제공한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 환자는 대안적으로 피험자라고 불리며, 그 반대도 마찬가지이다. "환자"라는 용어를 사용하는 경우 피험자가 의사의 진료를 받는 것을 필요로 하지 않으며, 의사의 진료를 받을 수도 있다.

[0012] 일 양태에서, 환자 또는 피험자 내의 미리 결정된 조직 부위에 치료제를 전달하기 위한 장치가 제공되며, 치료제를 위한 저장소, 치료제가 투여되는 적어도 하나의 오리피스, 및 미리 결정된 양의 치료제를 미리 결정된 속도로 저장소로부터 오리피스를 통해 피험자 내의 미리 결정된 부위로 이송하기에 충분한 제어된 에너지 소스를 포함하는 치료제를 피험자에게 제어된 방식으로 투여하기 위한 조립체를 포함한다. 또한, 상기 장치는 오리피스에 대해 미리 결정된 공간적 관계로 배치된 복수의 침투 전극, 및 전극에 작동 가능하게 연결된 전기 신호를 생성하는 수단을 포함할 수 있다.

[0013] 본 개시의 다른 양태는 전기 신호 투여(ESA)와 제어된 공간적 및 시간적 관계로 치료제 투여(TEA)를 포함하는 방법을 포함한다.

[0014] 본 원리에 따른 특정 구현예에 대한 이점 및 장점은 다양하다. 일부 구현예는 니들 깊이 및 전극 삽입의 선택을 허용하여, 다양한 신체 질량 및 신체 조성의 이종 집단에 걸쳐 다양한 유형의 원하는 조직(예를 들어, 진피, 근육 등)에 삽입할 수 있게 한다. 이러한 구현예는 또한 예를 들어, 전립선 암 치료제와 같은 암 치료제에 대한 남성, 지카 바이러스 백신 접종 또는 치료를 위한 임산부와 같은 백신 접종 및/또는 치료를 위한 개인, 암 백신을 포함하는 소아 백신을 위한 소아 등과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 특정 타겟 집단에서의 사용을 위한 방법의 적응을 용이하게 한다. 본 명세서에서 제공되는 설계 특징을 포함하는 시스템 및 방법은 시스템 및 방법이 예를 들어, 낙하, 삐걱거림(jarring) 및/또는 하강으로 인한 우발적인 방출 또는 잠재적 오용으로부터 방지되게 한다. 일부 실시예에서는 복수의 주입 깊이에 대해 구성된 장치가 제공된다. 본 원리에 따른 시스템 및 방법은 다수의 안전 인터로크가 사용자 에러의 빈도 및/또는 영향을 감소시킬 수 있게 한다. 여기에는 투여될 도우즈의 적절한 준비 및 구성을 용이하게 하는 피처가 포함되어, 장치에 수용자의 조직에 필요한 힘이 가해지도록 보장하고, 안전 캡이 제거된 것 등을 확인한다. 본 원리에 따른 시스템, 장치 및 방법은 고도의 일관된 치료가 투여기 또는 수용자의 유형에 상관없이 전달되도록 허용할 수 있다. 본 명세서에 설명된 시스템, 장치 및 방법은 예를 들어 치료제의 전달 이전에 그리고 도중에 일관된 힘 프로파일이 얻어지도록

허용함으로써, 다양한 피부 및 근육 특징을 갖는 수용자가 일관되게 도우징될 수 있게 한다.

[0015] 본 명세서에서는 피험자 내의 미리 결정된 조직 부위에 치료제를 제어된 방식으로 전달하기 위한 장치가 제공되고, 상기 장치는 외부 카트리지, 내부 카트리지, 니들 허브, 상기 치료제를 수용하도록 구성된 용기를 포함하는 카트리지 조립체 - 상기 외부 카트리지는 상기 용기를 수용하도록 구성된 용기 수용기를 제공함 - ; 카트리지 조립체 또는 그 일부를 수용하도록 구성된 카트리지 조립체 수용기 및 삽입 검출기를 포함하는 어플리케이터 - 상기 삽입 검출기는 상기 용기 수용기 내의 상기 용기의 로딩을 감지하도록 구성됨 - ; 용기 인터로크 - 상기 용기 인터로크는 상기 용기가 상기 용기 수용기 내에 적절히 로딩될 때까지 상기 장치를 작동으로부터 로크 아웃하도록 구성됨 - ; 상기 치료제가 상기 용기에 로딩될 때 상기 치료제와 유체 연통하고 상기 치료제가 투여되는 적어도 하나의 주입 오리피스; 상기 오리피스에 대해 미리 결정된 공간적 관계로 배치된 복수의 침투 전극; 상기 전극들에 작동 가능하게 연결된 전기 신호를 생성하도록 구성된 전기장 생성기; 및 상기 용기로부터 상기 오리피스를 통해 상기 피험자 내의 미리 결정된 부위로 미리 결정된 속도로 미리 결정된 양의 상기 치료제를 이송하기에 충분한 제어된 에너지 소스를 포함한다.

[0016] 일부 실시예에서, 상기 장치는 니들을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 전극은 복수의 세장형 전극이다. 다른 실시예에서, 용기 인터로크는 의도하지 않은 카트리지 기능의 작동을 방지하도록 구성된다. 용기 인터로크는 기계적 인터로크를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 광 이미터/컬렉터, 카트리지 브리치, 힘 인터로크, 정렬 가이드 및 스플레이 실드, 트리거 로크, 안전 스위치, 외부 카트리지 캡 또는 이들의 조합을 포함하는 제2 인터로크를 포함한다. 특정 실시예에서, 기계적 인터로크는 용기가 적절하게 로딩될 때 용기에 의해 제1 위치로부터 제2 위치로 이동되는 탭을 포함하며, 이에 따라 탭이 제2 위치에 있을 때, 장치가 작동될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 용기 인터로크는 적어도 하나의 용기 로크아웃 홀을 더 포함한다. 또 다른 실시예에서, 카트리지 브리치는 용기 로크아웃 홀을 통해 광학적 가시선을 제공한다. 또 다른 실시예에서, 용기 검출 캡은 용기 검출 스프링을 통해 카트리지 브리치와 결합할 수 있다. 일부 실시예에서, 용기 검출 스프링은 저장소를 니들 허브와 결합하도록 푸시하도록 구성된다. 일부 실시예에서, 용기 인터로크는 카트리지 표면으로부터 연장하는 탭을 더 포함하고, 탭은 적절하게 로딩된 용기에 의해 탭이 편향되지 않는 경우 어플리케이터 내로의 카트리지의 로딩이 물리적으로 차단되도록 어플리케이터에 위치된 대응하는 디텐트 피처와 상호 작용하도록 구성된다.

[0017] 일부 실시예에서, 제1 인터로크는 스플레이 실드를 포함하며, 상기 외부 카트리지 캡은 상기 스플레이 실드에 인접한 내부 표면을 포함하고, 상기 내부 표면은 상기 스플레이 실드 상에 한정된 대응하는 벽과 결합할 수 있는 적어도 하나의 후크를 더 포함한다. 특정 예에서, 상기 장치는 제3 인터로크를 더 포함한다. 다른 예에서, 제3 인터로크는 힘 인터로크이다. 또 다른 예에서, 힘 인터로크는 피험자의 미리 결정된 조직 부위에 대해 가해지는 힘을 감지하고, 불충분한 힘이 가해질 때 피험자에 대한 치료제의 투여를 방지한다. 일부 실시예에서, 힘 인터로크는 어플리케이터 내에 전기 로크를 더 형성한다. 힘 인터로크는 적어도 하나의 카트리지 힘 센서 컨택을 더 포함할 수 있다.

[0018] 일부 예에서, 본 명세서에 제공된 장치는 용기에 대한 키를 더 포함하며, 키는 용기 조립체 내에서의 적절한 정합을 보장하기 위해 용기의 배럴 위로 슬라이딩되도록 구성된다. 특정 예에서, 제1 인터로크는 피험자의 미리 결정된 조직 부위와 결합하도록 구성되고, 치료제의 투여를 위한 니들 배치의 방향에 대해 수직인 텐션으로 상기 장치를 배치하도록 구성되는 에지 및 리브를 포함하는 스플레이 실드를 포함한다. 본 명세서에 제공된 장치의 제1 인터로크는 힘 컨택 픽업을 포함하는 스플레이 실드를 포함할 수 있다. 힘 컨택 픽업은 적어도 하나의 제1 패드, 적어도 하나의 제2 패드, 및 가요성 회로를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 제1 인터로크는 스플레이 실드를 더 포함하고, 상기 스플레이 실드는 적어도 하나의 힘 컨택 스프링에 의해 기계적으로 바이어싱된다.

[0019] 본 명세서에 제공된 장치의 카트리지 조립체는 스틱 실드를 더 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 스틱 실드는 스틱 실드 너브, 스틱 실드 홀 및 스틱 실드 스프링을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 제1 인터로크는 스틱 실드의 슬라이딩 가능한 운동을 위한 적어도 하나의 홀을 포함하는 스플레이 실드를 포함한다. 특정 실시예에서, 본 명세서에 제공된 장치는 외부 카트리지와 인터페이싱하기 위한 적어도 하나의 스틱 실드 지지부를 더 포함한다. 예시적인 실시예에서, 스틱 실드 지지부는 스탬핑된 금속 지지 아암이다. 다른 예시적인 실시예에서, 스틱 실드 지지부는 순차적인 순서로 적어도 하나의 유지 벽 위로 이동한다. 일부 실시예에서, 본 명세서에 제공된 장치는 제1 선택된 깊이에서 상기 장치의 방출의 경우에 스틱 실드의 근위 이동을 방지할 수 있는 제1 유지 벽과, 피험자의 제2 선택된 깊이에서 상기 장치의 방출 후에 스틱 실드의 근위 이동을 방지할 수 있는 제2 유지 벽을 포함한다. 일부 실시예에서, 스틱 실드 지지부는 외부 카트리지 캡의 사출 성형된 플라스틱 피처로서 일

체화된다.

[0020] 또 다른 실시예에서, 스틱 실드 지지부는 스틱 실드와 맞닿아 스틱 실드가 래칫 방식으로 근위 방향으로 이동하는 것을 방지한다. 또 다른 실시예에서, 본 명세서에 제공된 장치는 근위 운동을 감소시키기 위해 스틱 실드 상에 구현된 기어 랙을 더 포함한다. 일부 경우에, 스틱 실드 지지부는 적어도 5 N의 힘이 가해질 때 스틱 실드가 근위 방향으로 이동하는 것을 방지한다. 다른 경우에, 스틱 실드 지지부는 적어도 15 N의 힘이 가해질 때 스틱 실드가 근위 방향으로 이동하는 것을 방지한다. 일부 경우에, 스틱 실드 지지부는 정렬 가이드 및 스플레이 실드의 사출 성형 플라스틱 피처로서 일체화되어 있다. 일부 실시예에서, 어플리케이터 내로 카트리지 조립체를 로딩할 때, 용기는 전방으로 이동하여 니들 허브와 정합하고, 치료제의 투여 시 카트리지를 니들에 컨택시킨다. 다른 실시예에서, 내부 카트리지는 공통 길이 방향 축을 따라 외부 카트리지에 대해 슬라이드 방식의 관계로 이동한다. 일부 예에서, 내부 카트리지는 원위 단부에서 내부 카트리지 캡과 결합하고, 내부 카트리지 캡은 전극을 제 위치에 로킹시키고 스틱 실드용 베어링 표면을 제공한다.

[0021] 본 명세서에 제공된 장치는 센서를 더 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 센서는 카트리지 로딩 센서, 카트리지 로딩된 센서, 카트리지 힘 센서, 삽입 기구 위치 센서, 삽입 검출기, 광 검출기 및 전기 센서로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 로딩 구동 서브 조립체는 카트리지 로딩 센서 및 카트리지 로딩된 센서를 포함한다. 일부 실시예에서, 로딩 구동 서브 조립체는 적어도 하나의 카트리지 가이드 레일과 로딩 모터를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 로딩 구동 서브 조립체는 외부 카트리지의 베이스 상의 랙을 통해 카트리지 조립체를 카트리지 조립체 수용기 내로 당기는 피니언 기어 조립체에 대한 연결부를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 피니언 기어 조립체는 외부 카트리지 상의 랙과 결합한다. 일부 실시예에서, 랙은 적어도 제1 랙 치형부를 포함한다. 일부 실시예에서, 제1 랙 치형부는 카트리지 조립체가 카트리지 조립체 수용 체적 내로 삽입될 때 촉감을 제공한다. 일부 실시예에서, 제1 랙 치형부는 비틀림 안정성을 제공한다. 일부 실시예에서, 카트리지 로딩 센서는 로딩을 개시하기 위해 카트리지 조립체 상의 개시 플래그를 검출한다. 일부 실시예에서, 카트리지 로딩된 센서는 로딩을 중단하기 위해 카트리지 조립체 상의 개시 플래그를 검출한다. 특정 실시예에서, 상기 장치는 카트리지 로딩이 계속되도록 계속 플래그를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 광 이미터/컬렉터 IR 센서를 포함하는 삽입 검출기를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 센서는 용기 라벨을 검출하고 치료제를 확인한다.

[0022] 본 명세서에서는 피험자 내의 미리 결정된 조직 부위에 치료제를 제어된 방식으로 전달하기 위한 장치가 제공되고, 상기 장치는 하우징, 니들 허브, 상기 치료제를 수용하도록 구성된 용기를 포함하는 카트리지 조립체 - 상기 하우징은 상기 용기를 수용하도록 구성된 용기 수용기를 포함함 - ; 카트리지 조립체 수용기 및 삽입 검출기를 포함하는 어플리케이터 - 상기 삽입 검출기는 상기 용기 수용기 내의 상기 용기의 로딩을 감지하도록 구성됨 - ; 상기 치료제가 투여되는 주입 니들의 적어도 하나의 주입 오리피스; 상기 주입 오리피스에 대한 미리 결정된 공간적 관계로 배치된 복수의 침투 전극; 상기 전극의 미리 결정된 특별한 관계에 대응하고 상기 전극이 연장되는 복수의 애퍼처를 포함하는 전극 지지부 - 상기 전극 지지 구조체는 전극 배치의 방향에 대한 상기 전극들의 부주의한 수직 이동을 방지함 - ; 상기 전극에 작동 가능하게 연결된 전기 신호를 생성하도록 구성된 전기장 생성기; 및 저장소로부터 상기 오리피스를 통해 상기 피험자 내의 상기 미리 결정된 부위로 미리 결정된 속도로 미리 결정된 양의 상기 치료제를 이송하기에 충분한 제어된 에너지 소스를 포함한다.

[0023] 일부 실시예에서, 상기 장치는 니들을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 전극 삽입 스프링 또는 니들 삽입 스프링을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 전극의 근위 부분은 전극 견부 또는 전극 벤드(bend)에 의해 전극의 원위 부분으로부터 분리된다. 일부 실시예에서, 전극 지지부는 전극이 피험자 내의 미리 결정된 조직 부위 내로 배치될 때 전극의 원위 영역에 위치한 전도성 컨택 영역과 제어된 에너지 소스 사이에 작동 연결을 제공한다. 일부 실시예에서, 전극 지지부는 주입 니들이 통과할 수 있도록 위치된 니들 홀을 포함한다. 일부 실시예에서, 전극 지지부는 전극의 세장형 배향에 대해 수직으로 위치된 평면 구조체를 포함한다. 일부 실시예에서, 평면 구조체는 미리 결정된 조직 부위로 전극이 통과할 수 있도록 구성된 홀 또는 슬롯인 애퍼처를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 애퍼처는 평면 구조체에 대해 수직으로 배치된 적어도 하나의 관형 구조체를 포함한다. 일부 실시예에서, 평면 구조체는 전극의 길이 방향 축에 수직으로 배향된다. 일부 실시예에서, 전극 지지부는 적응성 전극 지지부이다. 일부 실시예에서, 적응성 전극 지지부는 압축 스프링이다. 일부 실시예에서, 압축 스프링은 금속, 폴리머 또는 엘라스토머 재료로 제조된다. 일부 실시예에서, 전극 지지부는 적어도 하나의 텔레스코핑 튜브를 포함한다. 일부 실시예에서, 전극 지지부는 스틱 실드 스프링을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 전극 지지부는 적어도 하나의 선택적인 힌지 피처로 전극에 부착된 적어도 하나의 측 방향 지지 부재를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 전극 지지부는 금속, 폴리머, 세라믹, 복합체 또는 압축성 매트릭스 재료

를 포함한다. 일부 실시예에서, 압축성 매트릭스 재료는 셀룰로오스, 발포 플라스틱, 고무 폴리머, 마이크로셀룰러 플라스틱, 발포 실리콘, 발포 폴리클로로프렌, 탄소 발포체 매트릭스로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 전극 지지부는 비-전도성 재료로 제조된다. 일부 실시예에서, 전극 지지부는 열가소성 재료로 제조된다. 일부 실시예에서, 열가소성 재료는 폴리 카보네이트, 폴리스티렌, 폴리 프로필렌, 아크릴 또는 폴리에틸렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0024] 일부 실시예에서, 전극 지지부는 전극의 경피 배치를 지지하고 최대 60 ㎜의 조직 깊이에 유지된다. 일부 실시예에서, 각각의 전극의 전극 근위 부분은 전극 컨택에 결합되거나 또는 컨택하며, 각각의 전극은 카트리지 조립체의 내부 카트리지의 외부에 위치되고, 전극 컨택은 어플리케이터 상의 대응하는 연결부와 전력 연통하도록 구성된다. 일부 실시예에서, 전극 컨택은 외부 카트리지 외부 컨택을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 전극 컨택은 내부 카트리지 상에 장착된 전극의 전방 이동을 방해하지 않으면서 대응하는 전극과의 전기 전도성 인터페이스를 제공한다. 일부 실시예에서, 카트리지 조립체는 용기 로딩 포트를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 외부 카트리지를 포함하고, 상기 외부 카트리지는 내부 카트리지 수용 체적을 포함한다. 일부 실시예에서, 어플리케이터는 주입 구동 조립체를 더 포함하며, 주입 구동 조립체는 카트리지 조립체와 정합한다. 일부 실시예에서, 어플리케이터는 어플리케이터 카트리지 조립체 수용 포트를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 어플리케이터는 프로시저 활성화 트리거를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 어플리케이터는 제어기에 연결하기 위한 커넥터, 상단 하우징, 측면 하우징 및 내부 보호 쉘을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 용기는 용기 캡을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 방출 포트를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 플런저 스토퍼를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 다심 케이블을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 외부 카트리지 캡 모따기 표면을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 외부 카트리지 캡 후크를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 메인 전력 포트를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 메인 전력 스위치, 전력 버튼, 및 전력 인디케이터를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 스위치를 위한 적어도 하나의 커넥터를 더 포함한다.

[0025] 본 명세서에 기술된 장치는 상기 주입 오리피스 또는 상기 복수의 전극 중 적어도 하나와 상기 미리 결정된 조직 부위를 컨택시키기 위한 하이브리드 모터/스프링 기구를 포함하는 실시예가 제공된다.

[0026] 일부 실시예에서, 상기 장치는 스위치를 위한 적어도 하나의 커넥터를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 USB 포트를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 리마인더 탭을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 배터리 인디케이터를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 음소거 버튼을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 적어도 하나의 메뉴 내비게이션 버튼을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 방출 카트리지 버튼을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 디스플레이 스크린을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 트레이를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 어플리케이터 커넥터 포트를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 어플리케이터 크래들을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 크래들을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 저장 빈을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 핸들을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 접합 벽을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 적어도 하나의 어플리케이터 전기 천공 전극 컨택을 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 적어도 하나의 전기 커넥터를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 카트리지 로딩 서브 조립체를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 모터 구동 장치 및 모터 구동 장치를 위한 적어도 하나의 전기 컨택을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 로딩 구동 모터를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 모터 트리거 커넥터를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 모터 구동 샤프트를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 적어도 하나의 전기 기계적 서브 조립체를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 적어도 하나의 카트리지 로딩, 전극 삽입 및 주입 서브 조립체를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 적어도 하나의 주입 깊이 선택 버튼 및 주입 깊이 선택 인디케이터를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 프로시저 카운트다운 타이머를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 적어도 하나의 기어 커버 브래킷 및 적어도 하나의 장착 브래킷을 더 포함한다.

[0027] 일부 실시예에서, 상기 장치는 시스템 트리거 스위치를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 시스템 트리거 스위치를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 프로시저 오류 인디케이터 및 프로시저 완료 인디케이터를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 깊이 선택 버튼을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 깊이 선택 버튼은 토글, 스위치 및 슬라이딩 스위치로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 복수의 채널 및 복수의 유지 포스트를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 삽입 기구 기어 구동 링 및 삽입 기어 링을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 삽입 기구 기어 링의 회전은 유지 포스트를

채널 내로 회전시킨다.

[0028] 일부 실시예에서, 상기 장치는 삽입 기구 플래그, 삽입 기구 구동 모터, 삽입 기구 위치 센서, 주입 구동 플런저, 주입 구동 모터 또는 주입 구동 기어링을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 카트리지 로크 링을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 카트리지 로크 링의 회전은 유지 포스트를 회전시킨다. 일부 실시예에서, 카트리지 조립체는 일회용이다. 일부 실시예에서, 어플리케이터는 다중 사용을 위한 것이다. 일부 실시예에서, 어플리케이터는 상단 하우징, 측면 하우징, 내부 보호 쉘, 전방 캡 및 단부 캡을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 어플리케이터는 사용자 인터페이스, 프로시저 활성화 트리거, 프로시저 카운트다운 타이머, 프로시저 오류 인디케이터 또는 어플리케이션 배치 인디케이터를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 제어기를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 제어기는 제어기 조립체를 포함한다. 일부 실시예에서, 어플리케이터는 제어기에 연결하기 위한 커넥터를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 제어기는 전기장 제어기를 더 포함한다.

[0029] 일부 실시예에서, 침투 전극 및/또는 주입 니들은 적어도 50 ㎜/초의 속도로 미리 결정된 조직 부위와 컨택하게 된다. 일부 실시예에서, 침투 전극 및/또는 주입 니들은 적어도 500 ㎜/초의 속도로 미리 결정된 조직 부위와 컨택하게 된다. 일부 실시예에서, 치료제는 핵산이다. 일부 실시예에서, 핵산은 DNA이다. 일부 실시예에서, 미리 결정된 조직 부위는 피험자의 골격근에 위치된다. 일부 실시예에서, 피험자의 골격근은 내측 삼각근 또는 외측 광근이다. 일부 실시예에서, 내측 삼각근에서의 주입 깊이는 약 19 내지 30 ㎜이다. 일부 실시예에서, 외측 광근에서의 주입 깊이는 약 25 내지 38 ㎜이다.

[0030] 일부 실시예들에서, 상기 주입 오리피스 또는 상기 복수의 전극들 중 적어도 하나와 상기 미리 결정된 조직 부위를 컨택시키기 위한 하이브리드 모터/스프링 기구를 포함하는 장치가 제공된다. 일부 경우에, 상기 장치는 주입 스트로크 동안 모터의 현재 사용을 모니터링하고 상기 사용을 미리 결정된 표준과 비교하는 측정 및 로직 회로를 더 포함한다.

[0031] 본 명세서에 기술된 장치는 제어기 및 힘 컨택 회로를 더 포함하고, 여기서 상기 제어기와 상기 힘 컨택 회로 사이에 피드백 루프가 존재하여, 상기 미리 결정된 조직 부위에 상기 복수의 전극을 삽입할 때, 인가된 힘의 변화의 검출은 상기 전극이 상기 미리 결정된 조직 부위 내에서 적절하게 배치되어 유지되는지 여부에 대한 체크의 개시를 촉발한다.

[0032] 일부 경우에 복수의 전극 및/또는 하나 이상의 니들이 회전 운동에 의해 배치되는 장치가 본 명세서에 기술되어 있다.

[0033] 필요로 하는 피험자의 미리 결정된 조직 부위에 치료제를 제공하는 방법으로서, 상기 피험자를 본 명세서에 기재된 장치와 컨택시키는 단계를 포함하는, 상기 방법이 제공된다. 필요로 하는 피험자의 미리 결정된 조직 부위에 치료제를 제공하는 시스템으로서, 본 명세서에 기술된 장치를 포함하는, 상기 시스템이 제공된다.

[0034] 이 요약은 개념의 선택을 단순화된 형태로 소개하기 위해 제공된다. 개념들은 상세한 설명 부분에서 더 자세히 설명된다. 이 요약에 설명된 것 이외의 다른 요소 또는 단계가 가능하며, 요소 또는 단계가 반드시 필요하지는 않다. 이 요약은 청구된 주제의 주요 특징 또는 필수 특징을 식별하도록 의도되지 않고, 청구된 주제의 범위를 결정하는데 도움을 주기 위한 것으로서 사용되도록 의도되는 것도 아니다. 청구된 주제는 본 개시의 임의의 부분에서 언급된 임의의 또는 모든 단점을 해결하는 구현예로 제한되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0035] 본 개시의 특징은 첨부된 청구범위에서 상세하게 설명된다. 본 개시의 특징 및 이점의 더 나은 이해는 본 개시의 원리가 이용되는 예시적인 실시예를 설명하는 다음의 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조하여 얻어질 것이다.

도 1은 종래의 니들-주사기 주입과 관련된 공간 변동성의 잠재적인 소스를 예시한다.

도 2는 카트리지 조립체(100), 어플리케이터(400) 및 제어기 시스템(700)을 포함하는 본 원리에 따른 시스템의 개관이다.

도 3a 및 도 3b는 본 명세서에서 설명된 장치의 양태을 도시한다. 도 3a는 본 원리에 따른 카트리지 조립체(100)의 측면도를 도시한다. 도 3b는 본 원리에 따라 주사기로서 형성된 저장소(101)의 측면도를 도시한다.

도 4는 본 원리에 따른 카트리지 조립체(100)의 다양한 예시적인 구성 요소를 도시한다.

도 5a 내지 도 5e는 본 명세서에 설명된 장치에서 내부 카트리지 및 카트리지 브리치의 양태들의 도면을 도시한다. 도 5a는 본 원리에 따른 내부 카트리지(103)의 평면도를 도시한다. 도 5b는 본 원리에 따른 내부 카트리

지(103) 및 카트리지 브리치의 저면도를 도시한다. 도 5c는 본 원리에 따른 내부 카트리지(103)의 상세 측면 사시도를 도시한다. 도 5d는 본 원리에 따른 카트리지 브리치(112)의 측면도를 도시한다. 도 5e는 카트리지 브리치(112)가 부주의하게 전방으로 이동하는 것을 방지하기 위해 개선된 로킹 피처를 갖는 용기 인터로크(120)를 도시한다.

도 6은 본 원리에 따라 랙(154), 개시 플래그(172), 및 계속 플래그(174)를 도시하는 카트리지 조립체의 상세를 도시한다.

도 7a 및 도 7b는 본 명세서에 설명된 장치에서 전극 및/또는 하나 이상의 전극 컨택의 양태들의 도면을 도시한다. 도 7a는 본 원리에 따른 하나 이상의 전극 컨택(130) 및 다양한 전극 컨택의 세부 사항을 도시한다. 도 7b는 본 원리에 따른 전극(122) 및 다양한 전극 컨택 부분의 상세를 도시한다.

도 8a 및 도 8b는 본 명세서에 기술된 장치 내의 힘 컨택 인터로크 시스템의 양태들의 도면을 도시한다. 도 8a는 본 원리에 따른 힘 컨택 인터로크 시스템의 평면도이다. 도 8b는 본 원리에 따른 힘 컨택 인터로크 시스템의 상세를 도시한다.

도 9a 내지 도 9d는 본 명세서에서 설명된 장치의 양태들의 도면을 도시한다. 도 9a는 본 원리에 따른 조직 삽입용 니들(105) 및 원위 내부 카트리지 전극(137)을 도시한다. 도 9b는 본 원리에 따른 스틱 실드(134)의 상세를 도시한다. 도 9c는 본 원리에 따른 정렬 가이드(108) 및 스플레이 실드(168)를 도시한다. 도 9d는 외부 카트리지 캡(106)에 일체된 스틱 실드 지지부를 예시한다.

도 10a 내지 도 10d는 본 명세서에서 설명된 장치에서 외부 카트리지 캡의 양태들의 도면을 도시한다. 도 10a는 본 원리에 따른 외부 카트리지 캡(110)을 도시한다. 도 10b는 본 원리에 따른 외부 카트리지 캡(110)의 측면도를 도시한다. 도 10c는 본 원리에 따른 정렬 가이드(108) 및 스플레이 실드에서 사용 중인 외부 카트리지 캡(110)을 도시한다. 도 10d는 핸들링 및 로딩 중에 내부 카트리지(103)를 제 위치에 유지하도록 설계된 연장 부재를 갖는 외부 카트리지 캡(110)을 도시한다.

도 11a 내지 도 11c는 본 명세서에 기술된 장치의 양태에 있어서의 스틱 실드의 상세를 도시한다. 도 11a는 본 원리에 따른 스틱 실드(134)의 스틱 실드 보유 후크(182)를 도시한다. 도 11b는 본 원리에 따른 스틱 실드(134)의 세부 사항을 도시한다. 도 11c는 본 원리에 따라 스틱 실드(134)를 제 위치에 유지시키는 스틱 실드 지지부(132)를 도시한다.

도 12는 본 원리에 따른 전극 지지부(124)의 세부 사항을 도시한다.

도 13a 내지 도 13b는 본 명세서에서 설명된 장치 내의 어플리케이터의 도면을 도시한다. 도 13a는 본 원리에 따른 어플리케이터(400)의 측면도를 도시한다. 도 13b는 본 원리에 따른 어플리케이터(400)의 평면도를 도시한다.

도 14는 본 원리에 따른 어플리케이터(400)의 분해도이다.

도 15는 본 원리에 따른 어플리케이터(400)의 측면 하우징 및 전기 천공 전극 연결부(496)의 세부 사항을 도시한다.

도 16은 카트리지 로딩 서브 조립체(456)를 도시하는, 본 원리에 따른 어플리케이터의 분해도이다.

도 17a 및 도 17b는 본 명세서에 기재된 장치 내의 어플리케이터의 도면을 도시한다. 도 17a는 로딩 구동 서브 조립체(454)를 도시하는 본 원리에 따른 어플리케이터의 분해도이다. 도 17b는 본 원리에 따른 로딩 구동 서브 조립체(454) 내의 랙(154)을 도시한다.

도 18a 내지 도 18c는 본 명세서에 기재된 장치에서 어플리케이터의 양태들의 도면을 도시한다. 도 18a는 본 원리에 따른 카트리지 로딩 서브 조립체(456)의 세부 사항을 도시하며, 어플리케이터의 삽입/주입 구동 조립체가 카트리지 조립체와 정합하는 위치를 도시한다. 도 18b는 본 원리에 따른 카트리지 조립체의 단면도를 도시하는 것으로서, 어플리케이터의 삽입/주입 구동 조립체가 카트리지 조립체와 정합하는 위치를 도시한다. 도 18c는 본 원리에 따른 어플리케이터(400)의 카트리지 로딩, 전극 삽입 및 주입 서브 조립체(452)의 세부 사항을 도시한다.

도 19는 본 원리에 따른 제어기 시스템의 다양한 구성 요소를 나타낸다.

도 20a 내지 도 20d는 본 명세서에서 설명된 장치의 도면을 도시한다. 도 20a는 본 원리에 따른 제어기 시스템

의 다양한 구성 요소를 도시한다. 도 20b는 본 원리에 따른 제어기 시스템의 어플리케이터 커넥터 포트(708) 및 트레이(710)의 상세를 도시한다. 도 20c는 본 원리에 따른 제어기 시스템의 자극기 디스플레이 스크린의 상세를 도시한다. 도 20d는 본 원리에 따른 제어기 시스템의 배면 상세도를 도시한다.

도 21은 본 원리에 따른 동작 방법을 도시하는 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 동일한 도면 부호는 전체적으로 동일한 구성 요소를 지칭한다. 다른 언급이 없는 한, 요소는 일정한 비율로 도시되지 않는다.

[0037] 이하의 설명 및 실시예는 본 발명의 실시예를 상세히 설명한다. 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 실시예들에 한정되지 않고 다양할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 당업자는 본 발명의 범주 내에 포함되는 본 발명의 많은 변형 및 수정이 있다는 것을 인식할 것이다.

[0038] 모든 용어는 당업자가 이해할 수 있는 것으로 이해되도록 의도된다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시 내용과 관련된 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0039] 본 명세서에서 사용된 섹션 표제는 단지 조직적인 목적을 위한 것이며, 설명된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0040] 본 발명의 다양한 피처들이 단일 실시예와 관련하여 기술될 수 있지만, 피처들은 또한 개별적으로 또는 임의의 적절한 조합으로 제공될 수 있다. 반대로, 명확성을 위해 개별적인 실시예와 관련하여 본 발명을 설명할 수 있지만, 본 발명은 또한 단일 실시예로 구현될 수 있다.

[0041] 다음의 정의는 당해 분야의 정의들을 보완하고 현재의 출원에 관한 것으로서, 임의의 관련된 또는 관련이 없는 경우, 예를 들어 임의의 공통 소유의 특허 또는 출원에 귀속되지 않아야 한다. 본 명세서에 기술된 것들과 유사하거나 또는 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 테스트를 위해 실시하는데 사용될 수 있지만, 바람직한 재료 및 방법이 본 명세서에 기재되어 있다. 따라서, 여기에서 사용된 용어는 단지 특정 실시예를 설명하기 위한 것이며, 제한하려는 것은 아니다.

[0042] 본 명세서에서, 단수의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 복수를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 언급을 포함한다는 것을 알아야 한다. 본 명세서에서, "또는"의 사용은 다른 언급이 없는 한 "및/또는"을 의미한다. 또한, "포함하는("including", "include", "includes", "included" 등 임의의 다른 형태)이라는 용어의 사용은 제한적이지 않다.

[0043] 본 명세서에서 "일부 실시예들", "실시예", "일 실시예" 또는 "다른 실시예들"에 대한 언급은 상기 실시예들과 관련하여 설명된 특정 피처, 구조 또는 특성이 적어도 일부 실시예들에 포함되지만, 반드시 본 발명의 모든 실시예에 포함되는 것은 아니라는 것을 의미한다.

[0044] 본 명세서 및 청구항(들)에서 사용된 바와 같이, "포함하는"("comprising", "comprising", "comprise" 및 "comprises" 등 임의의 다른 형태), 갖는("having" "have" 및 "has" 등 임의의 다른 형태), 포함하는("including", "includes" 및 "include" 등 임의의 다른 형태) 또는 "수용하는"("containing", "contains" 및 "contain" 등 임의의 다른 형태)이라는 단어는 포괄적이거나 또는 개방-단부형이고, 추가적으로 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 본 명세서에서 논의된 임의의 실시예는 본 발명의 임의의 방법 또는 구성에 대해 구현될 수 있으며, 그 반대로도 고려될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 본 발명의 방법을 달성하는데 사용될 수 있다.

[0045] 본 명세서에서 사용된 기준 수치 및 그 문법적 등가물과 관련하여 용어 "약"은 수치 자체 및 그 수치로부터 ± 10 % 값의 범위를 포함할 수 있다. 예를 들어, 양 "약 10"은 10을 포함하고 9 내지 11의 임의의 양을 포함한다. 예를 들어, 기준 수치와 관련하여 용어 "약"은 그 값으로부터 ± 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 또는 1 % 값의 범위를 포함할 수도 있다.

[0046] 본 발명은 전기 매개형 치료제 전달(EMTAD)에 의해 핵산, 약물, 펩타이드, 단백질 및 이들의 조합물과 같은 치료제의 재현 가능한, 일관된 그리고 효과적인 전달을 위한 개선된 시스템, 방법 및 장치를 제공한다.

[0047] 일 양태에서, 본 발명은 치료제를 위한 저장소 또는 용기를 포함하는 피험자로 치료제를 제어된 방식으로 투여

하기 위한 투여기, 제제가 투여되는 적어도 하나의 오리피스, 및 저장소 또는 혈관으로부터 오리피스를 통해 피험자 내의 미리 결정된 부위로 미리 결정된 속도로 미리 결정된 양의 치료제를 이송하기에 충분한 제어된 에너지 소스를 포함하는 피험자 내의 미리 결정된 부위에 치료제를 전달하기 위한 장치를 제공한다. 또한, 상기 장치는 오리피스에 대해 미리 결정된 공간적 관계로 배치된 복수의 침투 전극과, 전극에 작동 가능하게 연결된 전기 신호 발생기를 포함한다. 저장소 및 용기라는 용어는 치료제용 컨테이너를 지칭하기 위해 명세서 전반에 걸쳐 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0048] 본 명세서의 특정 양태에서, EMTAD는 관심 있는 생물학적 조직에 치료제를 투여하는 것과, 상기 조직 내에서 치료제의 이동 및/또는 흡수를 향상시키기 위한 목적으로 전기 신호를 생물학적 조직에 조기에, 동시에 또는 연속적으로 적용하는 것으로 언급될 수 있다. EMTAD의 과정은 1) 치료제 투여(TAA), 및 2) 원하는 EMTAD 효과를 유도하기에 충분한 전기 신호 적용(ESA)의 두 가지 요소로 구성된다. 본 개시에서, 치료제 투여는 예를 들어 제어 치료제 투여(Controlled Therapeutic Agent Administration)(CTAA)라 불리는 제어 가능한 방식으로 수행될 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 CTAA는 EMTAD 효과의 유도에 대한 치료제의 투여에 대해 공간적 및/또는 시간적 제어를 제공하는 방법 및 장치를 지칭한다. 제어 가능한 투여 기술은 통상적인 니들-주사기(예를 들어, 자동 주입 장치) 및/또는 다양한 무-니들 방법(예를 들어, 제트 주사기, 경피성/피부를 통한 패치, 구강, 겔, 크림 또는 흡입 투여)의 변형을 이용할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 ESA라는 용어는 조직 내에서 상기 치료제의 이동 및/또는 흡수를 개선시킴으로써 치료제의 전달을 촉진 또는 개선시켜, EMTAD 효과를 유도하는 전기 신호의 적용을 의미한다. 치료제의 전달을 촉진하거나 또는 개선시키기 위해 사용되는 경우, 전기 천공, 이온토포레시스, 전기 침투, 전기 투과, 전기 자극, 일렉트로 마이그레이션 및 전기 대류와 같은 ESA 공정은 모두 다양한 EMTAD 모드를 나타낸다.

[0049] 본 명세서에 기술된 장치 및 시스템의 특정 적용은 백신, 치료용 단백질 및 화학 요법 약물의 전달을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 전통적으로 그러한 적용 분야에서, EMTAD는 통상적인 니들-주사기를 사용하는 치료제 주입에 의해 개시된다. 제제가 투여된 후, ESA에 적합한 장치가 지정된 위치의 피험자에게 적용된다. 마지막으로, 적절한 ESA 프로토콜을 이용하여 치료제 전달에 대한 원하는 촉진 또는 개선을 제공한다. 그러나 전통적인 EMTAD에서는 치료제 투여와 ESA 간의 원하는 공간적/시간적 관계가 실현되지 않을 수 있다.

[0050] 공간적 파라미터

[0051] 본 명세서에 기재된 시스템, 방법 및 장치의 일부 실시예에서, 치료제 투여는 통상적인 니들-주사기를 사용하여 수행된다. EMTAD에 의한 특정 치료제를 전달해야 할 필요성은 TAA의 조직에 추가적인 레벨의 복잡성을 초래한다. 도 1에 도시된 바와 같이, 임의의 종래의 니들-주사기 주입에서, 니들(5)이 조직 내로 삽입될 때, 조직(3)의 표면에 대한 삽입의 깊이(1) 및 삽입 각도(2)는 제어하기 어려울 수 있다. 또한, 조직 표면(3)에서의 니들 침투점(4)은 오리피스(6)의 위치 및 타겟 조직 내의 치료제 투여 영역(7)을 나타내지 않을 수 있다. 설명적인 예로서, 경피성 근육 내 주입은 두 조직이 서로에 대해 종종 움직일 수 있기 때문에 피부 상의 삽입되는 부위에 대응하지 않을 수 있다.

[0052] 이러한 종래의 접근법은 EMTAD를 필요로 하지 않는 많은 상이한 치료제의 전달에 일반적으로 적합하지만, 이러한 변수는 종종 일관성이 없고 그리고/또는 불확정적이며 효과적인 EMTAD를 방해할 수 있는 주입 후 치료제의 분포를 유도한다. 본 명세서에 기술된 특정 실시예에서, EMTAD의 가장 효과적인 사용은 피험자 내에서 치료제와 ESA 사이의 미리 정의된 관계를 이용한다. 결과적으로, 타겟 조직에서 TAA에 대한 공간 제어가 없는 경우, 통상적인 니들-주사기를 사용하면 공간 및 시간 제어를 제공하는 장치, 방법 또는 시스템과 비교하여 EMTAD 적용의 효율성이 감소될 수 있다. 이 개념의 하나의 예시적인 예는 치료제의 전달을 용이하게 하는 전기 천공의 사용이다. 전기 천공은 전형적으로 TAA 및 ESA가 조직의 타겟 영역 내에서 공존할(co-localized) 때 치료제 전달을 향상시키는데 가장 효과적이다. 많은 경우, 전달되어야 하는 제제 및 유도된 전기 천공 효과가 조직의 타겟 영역 내에서 공존하지 않는다면, 상기 약제의 전달은 차선적이다.

[0053] EMTAD에서 TAA의 적절한 공간 제어에 대한 필요의 다른 예는 이온토포레시스이다. EMTAD의 이 모드는 전기장을 사용하여 대전 분자의 이동을 일으킨다. 제제의 바람직한 이동을 달성하기 위해, 전극과 치료제 사이의 적절한 공간적 관계가 실현되어야 한다. 음전하 치료제가 양전극의 위치에 가깝게 배치되면, 조직을 통한 제제의 이동이 거의 또는 전혀 관찰되지 않는다. 대조적으로, 음극 근처에서 상기 음전하 치료제의 국소화는 양극의 방향으로 조직을 통한 제제의 상당한 이동을 초래할 것이다.

[0054] 전술한 예들에 의해 예시된 바와 같이, 원하는 효과를 달성하기 위해 ESA의 적용에 대한 TAA의 정확한 위치를 제어하는 것이 중요하다. 이와 같이, 본 명세서에 기술된 장치 및 방법의 실시예는 ESA의 적용에 대한 TAA의

정확한 위치의 제어를 제공하며, 하나 이상의 치료제의 재현 가능하고, 일관되며, 특성이 명확한 분포를 달성하는데 유용하다.

[0055] 시간적 파라미터

[0056] 종래의 니들-주사기 주입 TAA의 경우, 주입 속도는 오퍼레이터마다 다를 수 있으므로, 조직 내에서 일관되지 않은 치료제 분배를 유발할 수 있다. EMTAD 프로세스를 완료하기 위해 여러 장치 배치가 필요할 때 추가적인 시간 변동성이 도입된다. 예를 들어, EMTAD의 일 적용은 치료 단백질을 인코딩하는 플라스미드 DNA의 투여를 요구하고, 이어서 전기 천공 유발 전기장의 생성이 이루어진다. EMTAD의 전통적인 방법을 사용하여, 플라스미드는 니들-주사기를 이용하여 주입된 다음, 전기 천공 장치를 배치하고 활성화시킨다. 별도의 2개의 장치 배치(ESA 장치가 뒤따르는 초기 니들-주사기)를 요구함으로써, 이 프로시저는 오퍼레이터에 의한 각 장치의 일관성 없는 시간적 적용으로 인해 피험자 간 가변성을 받기 쉽다. 또한 2개의 개별 장치 배치를 사용하면 임상의 배치와 각 장치의 활성화 사이에 피할 수 없는 시간 간격이 생긴다. 이는 타겟 조직 내의 특정 가능한 영역에 대한 제제의 적절한 전달을 달성하기 위해 다수의 적용 부위가 필요한 경우에 복합적으로 나타난다.

[0057] 이러한 문제는 세포 외 환경에서 분해되거나 비활성화될 수 있는 핵산과 같은 제제에 특히 중요하다. 치료제의 분해는 치료의 적용에서 효능 및 일관성의 감소로 이어질 수 있다. 또한, 치료제 분해의 피험자 간 속도는 일정하지 않으므로, ESA, 보다 구체적으로는 전기 천공 요법과 결합된 통상적인 니들-주사기 주입의 전반적인 치료적 비-일관성에 기여한다.

[0058] ESA와 관련하여 사용되는 종래의 니들-주사기 주입에 의한 공간적 및 시간적 가변성의 내재적인 어려움으로 인해, ESA에 대한 TAA의 정확한 위치 및 타이밍은 종종 알려지지 않았다. 결과적으로, EMTAD에 의한 치료제의 효과적인 투여 및 도우징은 비-일관되고 재현 불가능할 수 있다. 종래의 니들-주사기 주입이 때때로 치료제 투여에 적절하지만, 재현 가능하고 일관된 제제 전달은 치료제의 투여와 원하는 EMTAD 효과의 유도 사이의 공간적 및 시간적 관계를 제어함으로써 상당히 향상된다.

[0059] 따라서, 전통적인 EMTAD 프로시저가 특정 적용에 적합할 수 있지만, 시간적 및 공간적 제어는 전형적으로 고도의 일관성 및 재현성을 필요로 하는 임상적 적용에 매우 바람직하다. 종래의 EMTAD 접근법과 대조적으로, 본 명세서에 설명된 방법, 시스템 및 장치의 실시예는 CTAA 및 ESA가 EMTAD의 임상적 적용을 위한 보다 유리한 방법 및 장치를 제공하는 것을 용이하게 한다. 본 개시는 재현 가능하고, 일관되고, 효과적인 치료제 전달을 제공하기 위해 ESA와 함께 CTAA의 다양한 양태를 이용한다. 본 발명은 전기 신호의 적용에 대한 치료제의 투여에 대해 공간적 및 시간적 제어를 제공하여 타겟 조직에서 상기 약제의 이동 및/또는 흡수를 개선하는 방법 및 장치를 기술한다.

[0060] 일부 실시예에서는 전기 신호의 적용에 대한 치료제의 투여에 대해 제어 가능한 공간적 관계가 존재하는 방법 및 장치가 제공된다. 치료 전에, ESA에 대한 TAA의 최적 위치가 결정된다. TAA와 ESA 사이의 이러한 공간적 관계는 투여되는 제제의 성질 및 제제가 투여되는 타겟 조직의 특성을 포함하는 치료 파라미터에 의해 결정된다. 예시적인 실시예에서, 바람직하게는 전기 신호는 우선 치료제 투여의 부위보다 원위에 적용된다. 특정의 다른 실시예에서, 공간적 관계는 EMTAD 유도 전기 신호를 약제 투여의 부위에 근접하게 적용하는 것이다. 어떤 경우에는, TAA와 ESA 사이의 공존이 바람직하다. 이것은 종종 원하는 EMTAD 효과의 유도를 위해 전기 천공 및/또는 이온토포레시스을 이용하는 경우이다.

[0061] 본 개시의 다른 양태에서, 본 명세서에 기술된 장치는 ESA에 대한 TAA의 시퀀스 및 타이밍에 대한 제어 가능한 시간 관계를 제공한다. 치료 전에, TAA와 ESA의 조합에 대한 최적의 시퀀스 및 타이밍이 결정된다. 공간적 관계와 마찬가지로, TAA와 ESA 사이의 바람직한 시간적 관계는 투여되는 제제의 성질 및 제제가 투여되는 타겟 조직의 특성과 같은 파라미터에 의해 결정된다. 특정 적용에서는, ESA와 관련된 전기장에 노출되면 치료제에 악영향을 미칠 수 있다. 그러한 적용의 실행에 있어서, 그러한 전기장의 생성에 대해 CTAA가 뒤따른다. 그러나 전형적인 시간적 관계는 CTAA 다음에 ESA가 뒤따른다.

[0062] 본 개시는 EMTAD에 의한, 핵산 기반 구조물, 약학 화합물, 약물 및 단백질과 같은 치료제의 재현 가능하고, 일관되며, 효과적인 전달을 위한 개선된 방법 및 장치를 제공한다. 이러한 목적은 전기 신호의 적용에 대한 치료제의 공간적 및 시간적 투여를 제어함으로써 달성된다. EMTAD를 위한 예시적인 치료제는 백신, 치료용 단백질 및 화학 요법 약물의 전달을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 특정 실시예에서, EMTAD는 통상적인 니들-주사기를 사용하여 치료제 주입에 의해 개시된다. 제제가 투여된 후, ESA에 적합한 장치가 지정된 위치의 피험자에게 적용된다. 적절한 ESA 프로토콜은 치료제 전달에 대해 원하는 촉진 또는 개선을 제공하기 위해 이용된다.

사실상 모든 세포 유형에서 효과적인 것으로 입증된 예시적인 ESA 방법은 전기 천공이다. 전기 매개형 전달의 다른 예시적인 방법은 이온토포레시스, 전기 침투, 전기 투과, 전기 자극, 일렉트로 마이그레이션 및 전기 대류를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 이들 용어는 설명의 목적으로만 사용되며, 본 개시 내용의 제한으로서 해석되어서는 안 된다.

[0063] 전기 천공 기술은 전기장의 적용을 이용하여 세포막 투과성의 일시적인 증가를 유도하고 대전된 입자를 이동시킨다. 타겟 조직 내에서 세포막을 투과시킴으로써, 전기 천공은 타겟 조직에 투여된 외인성 물질의 세포 내 흡수를 획기적으로 향상시킨다. 전기 천공에 의한 세포막 투과성 및 분자 운동의 증가는 치료제 전달에 대한 장벽으로서 세포막을 극복하는 방법을 제공한다. EMTAD를 유도하기 위한 기술로서 전기 천공을 적용하는 것은 기술의 물리적 특성이 사실상 모든 조직 유형에 전기 천공을 적용할 수 있다는 점에서 유리하다. 따라서, 본 개시 내용의 다양한 양태 및 실시예는 EMTAD를 유도하기 위한 기술로서 전기 천공을 논의하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0064] 치료제

[0065] 용어 "치료제"는 살아있는 조직에 대해 바람직한 또는 유익한 효과를 제공할 수 있는 임의의 약제를 포함하는 가장 넓은 의미로 본 명세서에서 사용된다. 따라서, 이 용어는 예방약 및 치료제뿐만 아니라 그러한 바람직한 효과를 갖는 임의의 다른 카테고리의 약제를 모두 포함한다. 명백하게는, 본 개시의 범위는 카테고리화된 임의의 치료제의 제어된 전달을 포함하도록 충분히 넓다. 치료제는 제약 약물 및 백신, 및 핵산 시퀀스(예를 들어, 수퍼 코일, 이완 및 선형 플라스미드 DNA, RNA, 안티센스 구조물, 인공 염색체 또는 임의의 다른 핵산 기반 치료제) 및 그들의 임의의 제제를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 그러한 제제는 양이온성 지질, 양이온성 및/또는 비이온성 폴리머, 리포솜, 설린, 뉴클레아제 억제제, 마취제, 폴록사머, 방부제, 인산 나트륨 용액 또는 치료제의 투여, 안정성 및/또는 효과를 개선시킬 수 있는 기타 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 추가 제제는 투여된 제제의 점도 및 전기 임피던스를 제어하는 능력을 부여하는 제제 및 첨가제를 포함한다.

[0066] 핵산의 경우에, 치료제의 예로는 ATA(aurintricarboxylic acid)와 같은 경쟁적 뉴클레아제 억제제가 제제에 첨가되어 있는 인산염 완충 염화나트륨 용액에 용해된 플라스미드 DNA가될 것이다. 핵산 기반 치료제를 사용하는 일부 실시예에서, 시그널링 펩타이드를 구조물 상에 혼입시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 잠재적으로 유용한 펩타이드에는 핵 위치 확인 신호, 엔도소말 리릭 펩타이드 및 전사 제어 요소가 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 신호는 EMTAD를 통해 세포에 전달되는 치료제의 전달 및/또는 처리를 향상시킬 수 있다. 이러한 시그널링은 미국 특허 제6,165,720호(전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함됨)에 기재되어 있는 방법의 사용을 통해 달성될 수 있다. 이러한 기술은 다른 전달 시스템과 함께 활용될 수 있지만, 타겟 조직에 핵산 구조물의 전달을 증가시키는 EMTAD의 능력은 그러한 신호와 함께 사용하기에 특히 적합하게 한다.

[0067] 타겟 조직

[0068] 본 명세서에 기술된 방법, 장치 및 시스템의 사용에 의한 EMTAD에 적합한 타겟 조직은 예를 들어, 표피, 진피, 피하 조직, 결합 조직 및 근육 조직에 위치하는 건강한 세포 및 질환 세포 모두를 포함한다. 이 기술은 또한 최소 침습적인 수술 방법 또는 기타 외과적인 방법을 통해 접근해야 하는 건강한 또는 질환 장기에 적용하도록 사용될 수도 수 있다. 이러한 타겟 조직에는 간, 폐, 심장, 혈관, 림프계, 뇌, 신장, 췌장, 위장, 장, 결장, 방광 및 생식 기관이 포함된다. 일부 실시예에서, 타겟 조직 내에 정상적으로 위치한 세포 유형뿐만 아니라 상기 조직 내에서 비정상적으로 발견되는 다른 세포 유형에도 많은 양의 약제를 전달하도록(예를 들어, 종양의 화학 요법 치료) 본 명세서에 기술된 방법 또는 장치의 사용에 의해 원하는 치료 효과가 유도될 수 있다.

[0069] 이전에 논의된 바와 같이 그리고 도 1에 도시된 바와 같이, 전통적인 EMTAD는 치료제의 투여와 전기 신호 사이의 공간적 및 시간적 관계에서 정확성과 재현성의 결여로 고통받았다. 종래의 EMTAD 접근법과 대조적으로, 본 개시는 EMTAD의 보다 유리한 임상 적용을 제공하기 위해 CTAA 및 ESA를 조합하는 방법 및 장치를 기술한다. 본 개시는 재현 가능하고, 일관되고, 효과적인 치료제 전달을 제공하기 위해 ESA와 함께 CTAA의 다양한 양태를 이용한다. 본 명세서에서 제공된 방법 및 장치는 전기 신호의 적용에 대한 치료제의 투여에 대한 공간적 및 시간적 제어를 제공함으로써, 타겟 조직에서 상기 약제의 이동 및/또는 흡수를 개선시킨다.

[0070] 방법

[0071] 일 양태에서, 본 명세서에 기술된 본 개시는 ESA가 뒤따르는 치료제의 제어된 투여를 위한 방법에 사용하기 위한 시스템 및 장치를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 본 명세서는 ESA가 선행하는 치료제의

제어된 투여를 위한 방법에 사용하기 위한 시스템 및 장치를 제공한다. 추가의 양태에서, 본 명세서에 기술된 본 개시는 ESA에 의해 동반되는 치료제의 제어된 투여를 위한 방법에 사용하기 위한 시스템 및 장치를 제공한다. 이러한 방법에는 치료 파라미터, 피험자 준비 프로시저, CTAA, ESA 및 추가 조치의 결정에 대한 범위 또는 순차적인 관계가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0072] 치료 파라미터의 결정

[0073] 일부 실시예에서, 치료 파라미터는 치료제의 도우징 량 및/또는 도우징 기간에 기초한다. 치료제 도우징은 예를 들어 특정 표시 또는 치료 적용 분야(예를 들어, 타겟 조직의 유형 및 위치)뿐만 아니라 다양한 피험자 파라미터(예를 들어 연령 및 체중)에 따라 달라질 수 있다. 치료제의 도우징은 치료제 및 ESA의 투여에 관한 파라미터에 의해 제어될 수 있다. CTAA와 관련된 예시적인 제어 가능한 파라미터는 약제 체적, 약제 점도 및 주입 속도를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. ESA에 관한 예시적인 제어 가능한 파라미터는 전기 신호의 특성, 전기 신호에 노출된 조직 체적 및 전극 배열 포맷을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. CTAA와 ESA의 상대적 타이밍과 위치는 치료제 도우징에 대한 추가 제어를 제공하는 파라미터이다.

[0074] 환자/피험자 준비

[0075] 본 명세서에 기재된 실시예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 환자/피험자 준비 단계를 포함할 수 있다. 피험자 준비는 국소 또는 부위, 신경 차단, 척추 차단, 경막외 차단 또는 전신 마취를 포함하는 소독 및 마취 투여를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 근육 내(IM) ESA의 예시적인 경우, 근육의 전기적 자극의 효과를 최소화하기 위한 프로토콜은 예를 들어, 열 제어(예를 들어 근육 냉각), 마취제 투여 및/또는 불쾌감을 완화시키기에 충분한 대체 자극 패턴을 포함하여, 본 명세서에서 설명되는 방법에 포함될 수 있다. 수용 가능한 대안이 존재한다면, 선택된 피험자 준비 기술이 치료 효능에 악영향을 주지 않는다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 어떤 경우에는, 아미드 기반 마취제의 근육 내 투여는 투여된 DNA 서열에 의해 암호화된 단백질을 발현할 수 있는 근세포 능력을 저해할 수 있는 이들 약제의 경미한 근독성 때문에 근육 내 전달 플라스미드 DNA 기반 요법에 바람직하지 않은 영향을 미칠 수 있음이 밝혀졌다.

[0076] CTAA 및 ESA

[0077] 본 명세서에 기재된 일부 실시예에서, CTAA 및 ESA가 결합되어 일관되고 재생 가능한 치료제 전달을 가능하게 하는 방법이 제공된다. 어떤 경우에는, 예를 들어 자동 주입 장치 및 제트 주입 장치 중 적어도 하나를 포함하는 장치를 포함하여, CTAA에 적합한 장치가 제공된다.

[0078] 본 발명은 핵산, 의약, 항체, 펩타이드, 단백질 또는 이들의 조합과 같은 치료제 또는 예방제의 근육 내, 피부 내 및/또는 피하 투여를 향상시키도록 조직 내 전기장의 적용을 지원하기 위해 이종 피부 두께 및 조성을 갖는 수용자에서의 약제 분배의 타겟 부위에 대해 안전하고 일관된 방식으로 타겟 깊이까지 복수의 세장형 전극의 경피적 배치를 가능하게 하는 방법 및 장치를 제공한다.

[0079] 본 원리에 따른 시스템 및 방법은 피부, 피하 조직 및/또는 골격근에서 전기장을 전파시키기 위해 미리 결정된 타겟 조직 부위에 대한 복수의 세장형 조직 침투 전극의 일관된 경피적 배치를 가능하게 한다. 본 명세서에서 제공되는 본 개시는, 프로시저가 다양한 피부 특성을 갖는 부위에 적용될 때조차도, 복수의 전극 사이의 적절한 공간적 관계를 유지하면서 최소 훈련을 갖는 사용자가 전극을 타겟 깊이까지 일관되게 전재하는 것을 가능하게 하도록 설계된다. 이러한 변화는 개인 내의 다른 부위에서 또는 이종 수용자 집단 사이의 피부 특성의 변화에 기인할 수 있다. 즉, 본 원리에 따른 시스템 및 방법은 투여기 또는 수용자에 관계없이 일관된 프로파일을 허용해야 한다. 특정 실시예에서, 전극의 배치는 치료제를 조직의 타겟 영역에 투여하도록 구성되고 ESA를 위해 사용되는 전극과 미리 결정된 공간적 관계로 배열된 하나 이상의 주입 니들의 삽입을 수반한다. 예시적인 실시예에서, 전극은 하나 이상의 주입 니들의 삽입에 의해 상기 전극으로부터의 임의의 전기 신호가 치료제 투여 부위에 대해 원위적으로 우선적으로 적용되도록 배치된다. 다른 실시예에서, 전극은 임의의 전기 신호가 하나 이상의 주입 니들의 삽입에 의해 치료제 투여 부위에 인접하여 우선적으로 적용되도록 배열된다.

[0080] 본 발명의 양태는 전기장의 생체 내 적용을 위한 전극의 경피 삽입을 지원하기 위해 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있어, 핵산, 소분자 약물, 항체, 펩타이드, 단백질 및 이들의 조합 물의 근육 내, 피부 내 및/또는 피하 투여를 향상시킨다. 일부 실시예에서, 전극 배치 및 후속적인 전기장 전파는 타겟 조직 부위에 관심 있는 제제의 분배와 조화된 방식으로 수행된다. 예시적인 실시예에서, 제제의 투여 및 하나 이상의 전기장의 적용은 전기장 적용의 부위와 제제의 분배의 공간적 및 시간적 공존을 달성할 확률이 최대화되도록 제어되고 모니터링되는 방식으로 수행된다.

[0081] 일반적으로, 본 개시는 관심 있는 약제의 투여 및 전기장의 국소 적용과 관련하여 수용자의 피부, 피하 조직 및/또는 골격근 내의 미리 결정된 부위에 전극의 경피적 배치를 위한 방법 및 장치를 제공하여 제제의 전달, 흡수 및/또는 생물학적 효과를 개선시킬 수 있다. 일부 실시예들에서, 본 개시는 장치의 셋업 및 사용이 최소한의 훈련으로 사용자에 의해 효과적이고 신뢰성 있게 수행될 수 있도록 구현되었다. 또 다른 실시예에서, 본 발명은 장치의 셋업 및 사용 동안 행해진 잠재적 사용자 에러의 빈도 및/또는 잠재적 영향을 감소시키기 위해 다수의 인터로크, 센서 및 피드백 루프의 구현을 포함한다. 도 2를 참조하면, 본 명세서에 기술된 장치의 일 실시예는 전극 활성화 및 후속 전기장 생성 그리고 진단 및 기타 제어 루틴을 위한 전기 에너지 소스로서 작용하는 제어기(700)에 연결되도록 구성된 "어플리케이터"(400)에 탈착 가능하게 인터페이싱되는 "카트리지 조립체"(100)를 포함한다. 제어기(700)는 또한 어플리케이터(400)용 사용자 인터페이스, 트레이, 홀스터를 제공하며, 다양한 다른 특징들이 설명된다. 도 2에 도시된 바와 같이, 적절한 균일한 크기 및 일반적인 형상의 저장소 또는 용기(101)가 사용 방법으로 카트리지 조립체(100)에 삽입될 수 있다.

[0082] 본 명세서에 설명된 장치의 일부 실시예에 존재하는 카트리지 조립체(100)의 세부 사항은 예를 들어 도 19 내지 도 20d에서, 관련된다면 제어기(700)의 부분이 뒤따르는, 도 13a 내지 도 18c에서, 어플리케이터(400)의 대응하는 협동 부분과 함께, 도 3a 내지 도 12에 설명되어 있다. 어플리케이터(400)의 나머지 부분이 다음에 설명되고, 이어서 제어기(700)의 나머지 부분이 설명된다.

[0083] 추가로 도 3a 내지 도 4를 참조하면, 본 명세서에 기술된 일부 실시예에서, 카트리지 조립체(100)는 어플리케이터(400)와 인터페이싱하도록 구성되고 어레이를 형성하기 위해 구조물 상에 장착된 2개 이상의 세장형 전극(122)을 수용하도록 구성된 지지 구조를 포함할 수 있다. 장치 내에서 원하지 않는 전류 전파를 피하기 위해, 전극 장착 구조의 설계 및 재료는 장치 내에서 반대 극성의 전극들 사이에 적절한 유전체 장벽이 있도록 지정되어야 한다. 세장형 전극의 원위 영역(137)은 전극 장착 구조물 및 전극의 재료 조성에 적합한 표준 기계적 피처 및/또는 결합제를 사용하여 장착 구조물과 결합된다.

[0084] 예시적인 실시예에서, 카트리지 외부 하우징 구조(102)는 저장소 또는 용기(101) 및 카트리지 하우징 구조(102)가 제제가 타겟 조직 내로 투여되게 하는 적어도 하나의 주입 오리피스(니들(105))에 작동 가능하게 연결되도록 구성되어 있는 관심 있는 제제를 포함하는 유체 저장소 또는 용기와 인터페이싱하도록 구성된다. 일부 실시예에서, 이 구성은 관심 있는 제제의 분배와 전기장 적용 부위의 공존을 용이하게 한다. 다른 실시예에서, 이러한 구성은 ESA 및 CTAA에 대한 장치 간의 미리 결정된 공간적 관계의 구현을 용이하게 한다. 또 다른 예시적인 실시예에서, 주사기(101)는 카트리지(100)에 삽입되고, 어플리케이터(400) 내로 카트리지를 로딩할 때, 주사기(101)는 전진하여 니들 허브(152)와 정합하고 카트리지를 니들에 연결시킨다.

[0085] 본 발명의 특정 실시예는 주사기, 바이알, 앰풀, 카트리지 또는 하나 이상의 치료제를 저장하기 위한 등가 구조물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 저장소 또는 용기는 유리 및 플라스틱 중 적어도 하나를 포함할 수 있으며, 재료는 관심 있는 제제와의 양립 가능성을 위해 선택된다. 코팅이 바람직한 윤활성 또는 보호성질을 제공하기 위해 사용되는 저장소 또는 용기에 도포될 수 있다. 전술한 바와 같이, 전극(122)은 중공형일 수 있고, 일부 경우에는 유체 용기에 작동 가능하게 연결될 수 있는 주입 오리피스로 구성될 수 있다. 대안적으로, 주입 오리피스는 전극에 대해 위치된 하나 이상의 피하 주입 니들 및/또는 니들 없는 주입 포트를 포함할 수 있다. 주입 오리피스의 유형 및 크기의 선택은 원하는 투여 경로, 조직 분포 및 관심 있는 제제의 물리적 특성에 좌우될 수 있다. 특정 실시예에서, 카트리지 구조는 관심 있는 제제의 분포가 복수의 전극의 전도성 영역에 의해 경계 지어지는 조직에서 실질적으로 발생하도록 배치된 상태에서 주입 오리피스와 전극 사이의 미리 결정된 공간적 관계를 보장하도록 설계된다. 특정 실시예에서, 사용자에 의한 날카로운 것의 취급의 필요성을 최소화하기 위해, 피하 니들과 함께 사용하도록 설계된 카트리지(100)는 사용 시에 니들을 주사기에 정합시키는 보다 일반적인 관습보다는 제조 시에 피하 니들이 카트리지에 정합될 수 있도록 구성된다. 특정 실시예에서, 본 개시의 일 양태는 카트리지 및/또는 니들에 피처를 통합하여 제조, 분배, 핸들링 및 사용 동안 니들의 유지를 보장할 뿐만 아니라 사용 전에 저장소 또는 용기를 니들에 적절히 정합시키는 것을 보장하는 피처도 통합할 수 있다. 일부 실시예에서, 이러한 피처는 파손 또는 부적절한 정합으로 인해 저장소 또는 저장소 오리피스 인터페이스에서 제제의 누출 위험을 최소화할 수 있다.

[0086] 특정 실시예에서, 카트리지는 서브 조립체의 원위 단부에 위치한 조직 컨택 인터페이스를 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 조직 컨택 인터페이스는 전극의 세장형 배향에 수직으로 배향되고 조직 컨택 인터페이스를 통한 전극의 통과를 허용하도록 구성된 하나 이상의 애퍼처를 갖는 실질적으로 편평한 구조를 포함한다. 일체형 저장소 또는 용기 및 주입 오리피스를 포함하는 실시예에 있어서, 인터페이스는 또한 주입 오리피스 또는 니들 프리 주입을 수용하는 애퍼처를 갖는다. 특정 실시예에서, 전극 및 주입 니들의 오염의 위험 및 사용자 또는 수

용자에 대한 의도하지 않은 날카로운 것의 노출의 발생을 최소화하기 위해, 전극 및 주입 니들의 통과를 수용하는 애퍼처는 우발적인 전극 및 주입 니들과 컨택을 방지하기에 적합한 크기로 되어 있다. 가장 일반적으로, 조직 컨택 인터페이스는 적어도 단기간의 조직 컨택에 적합한 하나 이상의 플라스틱으로 구성된다.

[0087] 수용자들 사이의 생물학적 재료의 잠재적인 교차 오염을 회피하기 위해, 카트리지 조립체(100)는 일회용으로 구성될 수 있다. 어떤 경우에, 카트리지는 카트리지의 사용을 단일 투여로 제한하는 하나 이상의 기계적, 전기적 및/또는 식별 요소를 포함한다. 이러한 성질의 기계적 요소의 예로는 예를 들어 사용 후에 배치된 상태에서 전극 장착 구조 및/또는 스틱 실드(아래 참조)를 고정시키는 로크아웃 및/또는 디텐트를 들 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 전기 요소의 예는 예를 들어, 카트리지의 제1 사용의 종결 시에 전기 에너지 소스에 의해 비활성화되는 하나 이상의 전극과 직렬로 구성된 퓨즈 또는 링크를 포함한다. 식별 요소의 예는, 예를 들어, 어플리케이터 및/또는 전기 에너지 소스에 의해 판독되도록 구성된 일련화된 무선 주파수 식별 장치, 바코드 또는 빠른 응답 코드를 포함한다. 이 경우 특정 카트리지에 대한 식별 정보를 사용하여 어플리케이터 및/또는 에너지 소스에 의한 그 카트리지의 의도하지 않거나 또는 의도적인 재사용을 방지할 수 있다. 일 실시예에서, 카트리지의 재사용 가능성에 대한 잠재성을 최소화하기 위해 하나 이상의 리던던트 피처가 통합된다.

[0088] 본 명세서에 설명된 장치의 일 실시예에서, 도 2에 도시된 바와 같이, 어플리케이터(400)는 카트리지 조립체(100)와 인터페이싱하도록 구성된 지지 구조체, 사용자 인터페이스(410-418)(도 13b), 전극들이 상기 수용자의 타겟 조직 내로 배치될 때 전기 에너지 소스와 세장형 전극의 원위 영역 상에 위치되는 전도성 컨택 영역 사이의 작동 가능한 연결을 제공하도록 구성된 전기 전도성 전기 연결부를 포함한다. 일부 경우에, 사용자 인터페이스는 핸들, 사용자에게 정보를 전달하도록 설계된 하나 이상의 디스플레이 피처, 및 사용자 입력을 수용할 수 있는 하나 이상의 피처를 포함한다. 특정 실시예에서, 디스플레이 피처는 관련 경고/에러 메시지뿐만 아니라 그의 셋업 및 사용 중에 장치의 동작 상태를 전달하도록 구성된다. 이러한 디스플레이는 기계적 피처, 조명, 영숫자 디스플레이 및/또는 전자 디스플레이 스크린을 포함할 수 있다. 어떤 경우에, 사용자 입력을 수용할 수 있는 피처는 적절한 프로시저의 단계에서 사용자가 우발적 방출을 방지하는 장치 내의 안전 피처를 비활성화하여, 프로시저의 특정 파라미터(예를 들어 의도된 주입 깊이)에 무관하게 선택을 수행하고, 프로시저 투여를 개시하는 것을 허용하도록 구성되고, 버튼, 트리거, 기계식 슬라이드 및/또는 레버를 포함할 수 있다.

[0089] 특정 실시예에서, 어플리케이터(400)는 또한 카트리지 조립체와 인터페이싱하고 전극의 경피적 배치, 타겟 조직에 대한 주입 오리피스의 위치 설정, 저장소 또는 용기로부터 오리피스를 통해 타겟 조직 부위로 관심 있는 제제의 방출, 및/또는 제어기(700)와 같은 전기장 생성기로부터 카트리지(100)로 전기 신호를 전달하도록 구성된 작동 기구를 포함한다. 어플리케이터(400)는 기구를 작동시키는 에너지가 사용자에 의해 공급되고, 또는 보다 바람직하게는 장치가 어플리케이터 내의 작동 기구에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 무생물 에너지 소스를 포함할 수 있도록 구성될 수 있다. 이러한 무생물 에너지 소스에는 예를 들어 전기 기계 장치(솔레노이드, 모터, 리드 스크류), 기계적 구성 요소(스프링 및 관련 장치) 및 압축 가스가 포함된다.

[0090] 카트리지 조립체(100)의 예시적인 구현은 도 3a에 기술된 바와 같고, 카트리지 조립체(100)는 저장소 또는 용기 로딩 포트(140)와, 약제의 저장소 또는 용기(101)를 수용하여 포함하는 저장소 또는 용기 수용 체적(142)을 포함한다. 전기장이 발생되어 치료의 일부로서 사용되는 장치에 대해, 제어기(700)와 같은 전기장 생성기는 타겟 조직에 컨택하도록 구성된 전극을 수용하는 장치와 전기적으로 인터페이싱하는 것이 요구되므로, 카트리지 조립체(100)가 요구된다. 제어기가 다중 사용을 위해 구성될 수 있고, 저장소 또는 용기(101)가 일회용으로 의도될 수 있기 때문에, 카트리지 조립체(100)는 전극(122) 및 저장소 또는 용기(101)를 유지하고, 재사용 가능한 장치와 인터페이싱하고, 그리고 카트리지 조립체(100)가 일회용으로 구성될 수 있도록 존재할 수 있다. 따라서, 어플리케이터(400)는 재사용 가능한 구성 요소일 수 있고 카트리지 조립체(100)는 일회용으로 구성될 수 있다. 저장소 또는 용기(101)의 삽입 시에 에러 또는 템퍼링이 발생하는 경우, 또는 결함이 존재하는 경우, 카트리지 조립체(100)는 또한 후속 사용을 방지하는 조건으로 렌더링될 수도 있다.

[0091] 저장소 또는 용기(101)라는 용어는 주사기, 바이알, 또는 약물 또는 치료제를 포함할 수 있고 니들 허브(152)를 갖는 니들(105)로서 도 4에 도시된 니들과 같은 오리피스를 갖는 장치와 인터페이싱할 수 있는 임의의 다른 장치를 지칭할 수 있다. 주어진 유형의 카트리지 조립체(100)에 대한 저장소(101)는 일반적으로 공통의 형상 및 크기를 갖는다. 카트리지 조립체(100) 내의 다양한 구성 요소는 정확한 크기 및/또는 제조 공차에서의 여유를 허용하지만, 그러나 카트리지(100)와 함께 사용하기 위해 라벨링되지 않은 약물이 장치와 함께 잘못 전달되는 위험을 감소시키기 위해 일반적으로 일반적인 형상 및 크기가 요구된다. 적절한 크기의 저장소(101)가 사용자에 의해 제공되지 않으면, 카트리지 조립체(100) 내의 하나 이상의 인터로크는 비활성화될 수 없고, 시스템은

적절한 크기의 저장소(101)가 삽입될 때까지 사용 불가능하게 렌더링될 수 있다.

[0092] 도 3b에 도시된 바와 같이, 저장소(101)는 일반적으로 플런저 및 약물 방출을 위한 포트(156)를 구비할 수 있다. 제거 가능한 캡(158)은 또한 저장소가 삽입되어 사용될 때까지 제제의 무균성 및 완전성을 유지하도록 제공될 수도 있다. 약물 방출을 위한 포트는 사용 시 니들 허브(152)에 근접할 수 있으며, 플런저는 약물 방출을 위해 이 포트에 대향될 수 있다. 일부 실시예에서, 약물 방출을 위한 개방 포트에 대한 대안으로서, 저장소 또는 용기는 플런저 반대 측의 컨테이너의 단부를 커버하고 밀봉하는 격막 요소로 구성될 수 있다. 격막은 저장소 또는 용기 내에 함유된 제제와의 안정성 및 양립 가능성을 위해 선택된 재료의 특정 제형 및 코팅과 함께, 실리콘 또는 부틸 고무와 같은 엘라스토머 화합물로 제조될 수 있다. 격막 요소는 전형적으로 크림프 밀봉 또는 다른 고정 기구에 의해 제 위치에 유지된다. 이 격막 밀봉 구조는 제거 가능한 캡의 필요성을 제거하지만, 그러나 니들(105)이 저장소 또는 용기에 포함된 유체에 접근하기 위해 니들, 스파이크 또는 다른 피처와 같은 적절한 천공 부재를 구비할 것을 요구한다. 이러한 구성의 특정 구현에는 양면 니들 구성 및 스파이크 바이얼 어댑터가 포함된다.

[0093] 카트리지 조립체(100)는 저장소 또는 용기(101)를 수용할 뿐만 아니라 어플리케이터 카트리지 조립체 수용 포트(401)(도 2)에서 어플리케이터(400)에 의해 수용되도록 구성된다. 따라서, 카트리지 조립체(100)는 어플리케이터(400)가 적어도 부분적으로 내부 체적 내에 이를 당겨 유지하도록 허용하는 장치를 포함한다. 특정 실시예에서, 장치는 어플리케이터(400)의 대응하는 동력 피니언 조립체와 결합하는 카트리지 조립체(100)의 표면(들) 상의 하나 이상의 랙이다. 다른 구현예에서, 어플리케이터(400)는 내부 체적으로 이를 당길 필요 없이 카트리지 조립체(100)와 인터페이싱할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 카트리지 조립체(100)가 어플리케이터(400)와 결합하게 하도록 다른 기술, 예를 들어, 카트리지 조립체(100)가 인터페이싱할 수 있는 동력 트랙 또는 브래킷 등과 같은 다른 기술이 채용될 수 있다.

[0094] 어플리케이터(400)에는 카트리지 요소(100) 내의 특정 작용을 제어하게 할 수 있는 인터페이스 요소가 더 제공된다. 특히, 어플리케이터(400)는 다양한 서브 시스템을 사용하여 니들 삽입, 약물 전달, 전극 삽입 및 전극 활성화를 제어하도록 구성될 수 있다. 어떤 경우에는 이들 단계가 연결되어, 어플리케이터(400)의 단일 작용이 이러한 단계의 다수를 개시한다. 일부 구현예에서, 약물 전달 및 전극 활성화를 제외한 이들 단계 모두는 아래의 예시적인 구현에 설명된 바와 같이 단일 작용에 의해 야기된다.

[0095] 카트리지 조립체(100)의 기계적, 전기적 또는 광학적 요소로 전달되는 전기 신호 또는 광 신호의 사용과 같은 적절한 활성화 시에, 어플리케이터(400)는 카트리지 조립체(100) 내의 서브 시스템을 테스트할 수 있어, 적절하게 작동하며 전기장 적용을 통한 약물 전달을 위해 적절하게 구성된 것을 보장한다. 예를 들어, 이러한 서브 시스템은 카트리지 조립체(100)가 이전에 사용되지 않았고, 저장소 또는 용기가 카트리지 조립체 내에 적절히 배치되고, 피험자의 신체에 대해 인가된 적절한 힘이 정렬 가이드/스플레이 실드(108)를 통해 인가되고, 깊이가 사용자에 의해 확실하게 선택되었다는 테스트, 및 외부 카트리지 캡(110)이 제거된 것을 보장하도록 어플리케이터(400)가 테스트할 수 있는 것을 포함한다. 또한, 어플리케이터(400)는 프로시저의 실행 동안 카트리지 기능의 상태를 모니터하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 이러한 서브 시스템은 전극(122)이 약물의 투여를 시작하기 전에 피험자 내에서 적절히 배치되고, 저장소 또는 용기 내의 플런저가 전기장의 적용 이전에 적절히 작동되었고, 사용자가 투여 프로시저 중에 피험자의 신체에 대해 인가된 적절한 힘을 유지한 것을 보장하도록 어플리케이터(400)가 테스트할 수 있는 것을 포함한다.

[0096] 어플리케이터(400)에 의해 작동되는 서브 시스템에 추가하여, 카트리지 조립체(100)는 약물 전달 및 전기장 적용 요법의 목적을 달성하기 위해 어플리케이터(400)와 상호 작용하는 것들 및 그렇게 상호 작용하지 않는 것들을 포함하는 적절한 서브 시스템을 포함할 수 있다. 이들은 니들 및 전극 삽입을 야기하기 위한 서브 시스템, 치료 투여 후 사용자를 날카로운 것으로부터 보호하기 위한 서브 시스템, 상이한 깊이의 니들/전극 삽입을 제공하는 서브 시스템, 프로시저의 개시를 허용하기 이전에 그리고 이어서 투여 프로시저의 적용 동안 등에 수용자의 조직에 대해 적절한 힘이 가해졌는지 보장하기 위한 서브 시스템을 포함한다. 배치 가능한 니들 및 전극과 관련하여 종종 기술되지만, 이러한 것은 엄격하게 요구되지 않으며, 비-배치 가능한 또는 고정된 니들 및 전극을 갖는 시스템은 설명된 서브 시스템을 포함하는 본 원리에 따른 시스템 및 방법으로부터 이익을 얻는다는 것을 주목해야 한다.

[0097] 하나의 예시적인 구현예에서, 도 4에 도시된 바와 같이, 카트리지 조립체(100)는 외부 카트리지(102)를 포함하는데, 이는 어떤 경우에 하우징이라고 불린다. 외부 카트리지(102)는 외부 카트리지 캡(106)에 의해 원위 단부에서 종결된다. 외부 카트리지(102)는 외부 카트리지(102)와 관련하여 슬라이딩 가능한 방식으로 수용되고 이

동하는 내부 카트리지(103)를 수용하기 위한 내부 카트리지 수용 체적(150)을 포함한다. 내부 카트리지(103)는 저장소 또는 용기(101)가 위치할 수 있는 저장소 또는 용기 수용 체적(142)을 포함한다. 내부 카트리지(103)는 원위 단부에서 내부 카트리지 캡(104)과 결합된다. 내부 카트리지 캡(104)은 전극(122)을 제 위치에 로킹하는 것(내부 카트리지(103) 자체는 전극(122)이 배치되는 시임을 구비함) 및 스틱 실드(134)를 위한 베어링 표면을 제공하는 것을 포함하는 다수의 기능을 갖는다. 내부 카트리지 캡(104)은 내부 카트리지(103) 상으로 로킹된다.

[0098] 카트리지 브리치(112)는 내부 카트리지 캡(104)의 반대쪽 부분에서, 내부 카트리지(103)의 저장소 또는 용기 수용 체적(142)의 일 부분에 수용된다. 용기 검출 캡(118)은 용기 검출 스프링(116)을 통해 카트리지 브리치(112)와 결합한다. 카트리지 로크 링(114)은 내부 카트리지(103)에 카트리지 브리치(112)를 포함하여 시스템을 제 위치에 로킹시킨다. 용기 검출 스프링(116)은 또한 저장소(101)를 니들 허브(152)와 결합하도록 푸시하는 역할을 하며, 또한 저장소(101)의 크기에 대한 허용 오차를 수용하는 역할을 한다.

[0099] 용기 인터로크(120)는 의도하지 않은 또는 원하지 않는 카트리지 기능의 작동을 방지하기 위해 기계적 인터로크를 제공한다. 특히, 제1 저장소 삽입 트리거라고도 불리는 용기 인터로크(120)는 내부 카트리지(103) 아래에 배치되고, 내부 카트리지(103)에 형성된 슬롯 또는 홀을 통해 연장되는 핑거를 갖는다(도 5b 참조). 핑거는 저장소가 용기 수용 체적(142) 내로 삽입되기 전에 카트리지 브리치(112)가 내부 카트리지(103)에 대해 슬라이딩 가능하게 이동하는 것을 방지하고, 특히 내부 카트리지(103) 내에서 내부 카트리지 캡(104)쪽으로 이동하는 것을 방지한다.

[0100] 저장소 또는 용기(101)가 저장소 또는 용기 수용 체적(142)에 적절히 삽입될 때, 저장소 또는 용기 인터로크(120)는 아래로 푸시되고 핑거는 아래로 푸시되어, 용기 수용 체적(142) 내로 더 이상 연장되지 않는다. 이와 같이 용기 인터로크(120)를 아래로 푸싱하거나 또는 누름으로써 또한 사용자에게 적절한 삽입을 알릴 수 있는 청각적, 촉각적 또는 햅틱적 "클릭"을 제공하도록 구성될 수 있다. 일단 누름으로써, 저장소 또는 용기 인터로크(120)의 핑거에 의해 더 이상 차단되지 않는 카트리지 브리치(112)는 이동하도록 허용되고, 특히 내부 카트리지 캡(104)을 향하는 방향으로 이동하는 것이 허용된다.

[0101] 카트리지 브리치(112)는 카트리지 조립체(100)가 아래에서 설명되는 방식으로 어플리케이터(400)에 삽입될 때 스프링 캡/카트리지 인터페이스(470)의 작용에 의해 움직이도록 된다. 카트리지 브리치(112)가 충분히 전방으로 이동하면, 이는 제 위치에 로킹되어, 저장소 또는 용기(101)를 저장소 또는 용기 수용 체적(142)에 고정하고 니들 허브(152)에 대해 적절하게 위치되도록 보장하여, 저장소(101)로부터 니들(105)의 오리피스로의 온전한 유체 경로를 보장한다.

[0102] 주입 니들이 카트리지(100)에 통합되는 장치의 실시예에 있어서, 표준 "오프 더 쉘프(off the shelf)" 단일 사용 피하 주입 니들의 사용이 장치 내에 채용될 수 있다. 그러나, 장치의 작동적 및 신뢰성 특성은 종래의 비경구 투여 프로시저를 위해 의도된 피하 니들에 존재하지 않는 주문형 디자인 요소의 통합을 통해 개선될 수 있다. 니들 허브(152)의 특정 양태는 그것이 이루어지는 재료를 포함할 수 있으며, 분배 및 사용 중에 니들 허브(152)가 내부 카트리지(103)로부터 이탈되는 것을 방지하기 위한 보유 피처의 포함, 및 허브에 대한 니들 내의 임의의 베벨 피처의 배향을 포함한다.

[0103] 통상적인 일회용 사용 후 버리게 되어 있는 주입 니들은 일반적으로 사출 성형된 폴리 프로필렌 열가소성 물질로 구성된다. 그러나, 많은 적용 분야에서, 폴리 프로필렌의 충격 강도, 인장 강도 및 굴곡 강도는 이 장치로 니들 배치 및 주입의 힘 특성을 받을 때 허브의 완전성을 보장하기에 적합하지 않을 수 있다. 관심 대상인 특정 고장은 충격 또는 주입 힘으로 인한 허브 벽의 고장뿐만 아니라 충격 또는 주입 힘으로 인한 허브 니들 조인트의 고장을 포함한다. 지오메트리 및 벽 두께를 포함하여 허브의 설계의 조정이 이러한 고장을 방지하여 대처하기 위해 활용될 수 있지만, 허브가 ISO(the International Standards Organization) ISO 80369-7:2016 헬스케어 적용 분야의 액체 및 가스용 소형 보어 커넥터 -- 제 7 부: 혈관 내 또는 피하 적용을 위한 커넥터에 의해 출판된 관련 표준에 설명된 바와 같이 원추형 수형 루어 슬립 커넥터에 적절하게 정합되는데 필요한 치수 특성을 유지하도록 보장하면서 허브 고장을 충분히 방지할 수 있도록 디자인을 수정하는 것이 항상 가능하지는 않다. 구체적으로, 배치 동안 주사기 니들 및 허브에 가해지는 힘이 주어지면, 특정 실시예에서, 향상된 충격 강도, 인장 강도 및 굴곡 강도를 갖는 재료가 사용된다. 한 예로 (ZELUX® GS, 마크롤론 또는 렉산과 같은) 사출 성형된 폴리 카보네이트 플라스틱 또는 (Eastman Tritan™ 코폴리에스테르 MX731, MX711 및 MX 730과 같은) 코폴리에스테르의 사용이 있다. ISO 180:2000 플라스틱 - 아이조드 충격 강도의 결정에 따라 평가할 때, 적어도 70 kJ/m2의 노치형 충격 강도가 이 적용에 적합하다고 간주된다. ISO 527-1:2012 플라스틱 -- 인장 특성의

결정 -- 제1 부: 일반 원칙에 따라 평가할 때, 적어도 30 MPa의 인장 강도가 이 적용에 적합하다고 간주된다. ISO 178:2010 플라스틱 -- 굽힘 특성의 결정에 따라 평가할 때, 적어도 50 MPa의 굴곡 강도가 이 적용에 적합하다고 간주된다. 일부 실시예에서, 선택된 특정 수지는 그의 기능을 손상시킬 수 있는 그의 물리적 성질에서 유해한 변화를 나타내지 않으면서 의도된 멸균 방법(예를 들어 감마 복사선)과의 양립 가능성을 나타낸다.

[0104] 주문 주입 니들이 이용되는 실시예에 대해, 장치가 내부 카트리지(103) 내로 삽입될 수 있게 하는 통상적인 주사기 허브 상에 통상적으로 존재하지 않는 하나 이상의 기계적 피처가 포함된다. 이러한 피처는 내부 카트리지(103) 상에 위치되는 대응하는 기계적 피처를 갖는 탭, 스냅 또는 리지를 포함할 수 있다. 어떤 경우에는, 허브가 내부 카트리지(103)와 일관된 배향으로 정합하도록 피처가 구현된다. 베벨 또는 다른 니들 오리피스 피처를 일관되게 배향시킬 수 있는 니들 제조 공정과 결합되어, 이는 오리피스의 위치 및 설계로 인한 주입 위치 또는 약품 분배의 바이어스가 장치 설계 시 고려될 수 있는 것을 보장한다. 예를 들어, 비대칭 침투 팁 피처(예를 들어, 베벨 컷)를 갖는 니들은 조직과 니들 상의 비대칭 침투 피처 사이의 상호 작용으로 인해 조직 내로 배치되는 동안 방향성 바이어스를 나타낼 수 있다. 전극이 대칭적인 침투 팁 피처(예를 들어, 투관침 팁)를 갖는 경우, 전극은 그 배치 특성에서 상응하는 바이어스를 나타내지 않을 것이다. 따라서, 내부 카트리지(103) 상에 니들 허브(152)를 위한 장착 피처는 니들의 비대칭 베벨의 예상된 배치 특성을 설명하기 위해 배치 이전에 전극(122)에 대해 니들(105) 상의 주입 오리피스의 위치에서의 오프셋을 포함할 수 있다. 오프셋의 정확한 치수는 타겟 조직의 성질 및 침투 깊이의 예상 범위에 의존할 수 있지만, 특정 실시예에서는 니들이 10 ㎜의 침투 깊이마다 0.5 내지 1 ㎜만큼 오프셋되어 있다. 상이한 팁 프로파일을 갖는 전극 및 주입 니들을 사용할 때 또는 팁 프로파일이 서로 일관되게 배향되어야 하는 경우, 이러한 피처는 전기장의 적용과 약물 분배의 공존을 보장하는 데 유리하다.

[0105] 주사기 검출 스프링(116)에 장착된 주사기 검출 캡(118)의 통합은 카트리지 조립체(100)가 주사기(101)에 대해 예상되는 제조 공차의 범위에 걸쳐 주사기(101)를 수용하여 니들 허브(152)에 대해 적절하게 위치시킬 수 있는 것을 보장한다. 어플리케이터(400) 내의 스프링 캡/카트리지 인터페이스(470)가 카트리지 조립체(100)에 대해 원위로 이동할 때, 어플리케이터(400)는 로딩 프로시저 동안 카트리지 브리치(112)가 전방으로 이동하게 한다. 이러한 작용은 카트리지 조립체(100)가 어플리케이터(400) 내로 로딩되고 카트리지 조립체(100)가 예를 들어 후술하는 랙 및 피니언 기구와 같은 예를 들어 로딩 기구의 작용에 의해 어플리케이터(400) 내로 당겨질 때 발생한다.

[0106] 카트리지 브리치(112)의 이동은 제2 인터로크로서 작용할 수 있다. 특히, 일 실시예에서, 도 5c 내지 도 5d에 도시된 바와 같이, 저장소 또는 용기 로킹 홀의 세트(144')(도 5d)를 통해, 카트리지 조립체 수용 체적(403) 내에, 적절히 구성된 센서에 의해 가시선이 보여질 수 있고 검출될 수 있다. 이러한 가시선은 카트리지 조립체(100)가 어플리케이터(400) 내로 로딩될 때 보여질 수 있다. 가시적 가시선, 또는 그것의 폐색은 니들 및 전극 삽입, 약물 전달 및 전극 활성화를 포함하여, 장치의 활성화 및 트리거링을 허용하기 위해 제어기(700)에 대해 비활성화되어야 하는 제2 인터로크의 일부로서 작용할 수 있다.

[0107] 예를 들어, 일 구현예에서, 저장소 또는 용기 로킹 홀(144')(도 5d)은 장치가 작동하기 위해 폐색되어야 한다. 예를 들어 어플리케이터의 카트리지 조립체 수용 체적(403) 내에서 페어링되는 IR 또는 가시 광선 이미터 및 검출기에 의해 검출되는 가시적 가시선이 존재하는 경우, 장치는 작동할 수 없도록 렌더링될 수 있으며, 에러를 해결하기 위해 장치의 상태 및 수행될 권장된 단계를 사용자에게 알리기 위해, 제어기 디스플레이(712)를 포함하는, 어플리케이터 디스플레이(404) 및/또는 제어기(700) 상에 에러 메시지를 발생 및 디스플레이할 수 있다

[0108] 따라서, 이 구현예에서, 하나의 에러 상태는 저장소(101)가 카트리지(100) 내로 로딩되지 않는 것 또는 주사기가 내부 카트리지(103) 내로 적절하게 안착되지 않는 것일 수 있다. 이 경우, 이 작용을 수행하기 위한 저장소(101)가 없기 때문에 상기 용기 인터로크(120)는 가압될 수 없다. 이 경우, 카트리지 브리치(112)는 원위 방향으로 내부 카트리지 캡(104)을 향해 전방으로 이동할 수 없다. 이들 구성 요소의 구성은 개방된 브리치 상태가 제1 저장소 로킹 홀(144')(도 5d)을 통해 개방된 가시선(146)을 초래하도록 이루어질 수 있다. 부수적인 체크는 카트리지 브리치(112)가 폐쇄될 수 없다는 것이고, 이는 카트리지가 카트리지 조립체 수용 공간(403) 내로 필요한 거리만큼 후방 또는 원위치로 이동시킬 수 없기 때문에 명백해질 수 있다. 이러한 조건들은 시스템에 의해 에러 상태로 정의되므로, 에러 메시지의 생성 시에, 예를 들어 제어기 디스플레이(712)를 포함하여, 어플리케이터 디스플레이(404) 및/또는 제어기(700) 상의 사용자 인터페이스 상의 사용자에게 적절한 메시지에 의해 식별되어 사용될 수 있다. 저장소(101)가 부적절하게 로딩되거나 또는 용기 인터로크(120)가 손상되면 유사한 에러 상태가 발생할 수 있다. 일반적으로 이 경우, 적절한 에러 메시지는 사용자에게 카트리지를 제거하고, 새로운 저장소를 재설치하고, 카트리지 조립체(100)를 어플리케이터(400)로 재도입하도록 시도하는 지시를 수반할

수 있다.

[0109] 또 다른 에러 상태는 사용자가 용기 수용 체적(142) 외부로 용기 인터로크(120)를 수동으로 푸시함으로써 발생하는, 저장소(101)가 존재하지 않고 사용자가 수동으로 카트리지 브리치(112)를 앞으로 이동시키는 것일 수 있다. 이러한 상황은 또한 에러 상태로 정의될 수 있고, 다른 (제 2) 세트의 저장소 로킹 홀(144)(도 5c)이 외부 카트리지(102)의 일 부분에 배치되기 때문에 동일하게 검출될 수 있다. 저장소가 제자리에 없지만 용기 인터로크(120)가 눌려진 동작에 의해 카트리지 브리치(112)가 전방으로 이동되면, 저장소 로킹 홀(144')(도 5d)은 저장소 로킹 홀(144)(도 5c)과 정렬되어, 다시 개방된 가시선(146) 및 후속하는 에러 상태를 생성한다. 이러한 에러 상태는 저장소 또는 용기 인터로크(120)가 손상되고 그 핑거가 용기 수용 체적(142) 내에 더 이상 존재하지 않는 경우에도 발생할 수 있다. 특정 실시예에서, 저장소는 카트리지 브리치(112)가 로킹된 상태로 용기 수용 체적(142)에 피팅되지 않을 수 있기 때문에, 이러한 에러 상태는 저장소를 재설치하도록 시도함으로써 교정될 수 있을 필요는 없다. 특정 실시예에서, 새로운 카트리지 조립체(100)가 요구된다.

[0110] 대조적으로, 적절한 크기의 저장소 또는 용기(101)가 제 위치에 적절하게 위치되면, 용기 검출 캡(118)은 용기 검출 스프링(116)에 대해 후방으로 푸시되고, 용기 검출 캡(118)의 이동은 저장소 로킹 홀 144)(도 5c) 및 저장소 로킹 홀(144')(도 5d)을 폐색한다. 이 경우 에러 상태가 없으므로, 장치가 작동할 수 있게 한다. 폐색 및 폐색의 검출은 카트리지 조립체(100)가 삽입된 후에 어플리케이터(400)의 본체 내에서 발생하고, 따라서 의도적이든, 우발적이든 또는 결함에 의해 야기되었든, 이러한 인터로크를 무산시키기 위한 사용자의 시도에 영향을 받지 않는다. 사용자가 카트리지(100)의 핸들링 중에 카트리지 브리치(112)를 의도적으로 또는 우연히 폐쇄하더라도 이러한 "에러 없음" 상태가 여전히 발생한다는 것을 알 수 있다.

[0111] 어떤 에러 상태가 발생하는지 여부에 따라, 카트리지 조립체(100)는 사용 가능 상태로 유지될 수 있다. 카트리지 브리치(112)가 제 위치에 로킹되면, 카트리지 조립체(100)는 사용 불가능하게 렌더링된다. 그러나, 카트리지 브리치(112)가 제 위치에 로킹되지 않으면, 카트리지 조립체(100)는 어플리케이터(400)로부터 제거될 수 있고 새로운 저장소(101)가 삽입될 수 있다.

[0112] 전술한 2개의 인터로크 세트(하나는 용기 인터로크(120)를 기계적으로 사용하고, 하나는 광 이미터 및 컬렉터 및 저장소 또는 용기 로크아웃 홀(144, 144')을 사용함)이 일부 실시예에서 특히 유용한 것으로 밝혀졌지만, 다른 유형의 인터로크가 또한 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다(도 5c 내지 도 5d). 예를 들어, 저장소 로킹 홀(144)이 폐색되지 않을 때 에러 상태가 발생하는 대신에, 저장소 로킹 홀(144)이 폐색될 때(그리고 명확한 가시선(146)이 비-에러 상태에 대응할 때) (저장소 로킹 홀 위치 및 프로그램 로직의 변경을 통해) 에러 상태가 발생하도록 구성될 수 있다. 용기 인터로크(120)는 인터로크가 활성될 때 카트리지에 리세스되지만 주사기(101)가 적절하게 삽입되고 용기 인터로크(120)가 해제 위치로 눌려질 때 적절하게 구성된 센서에 대해 가시화될 수 있는 추가적인 기계적 플래그 피처를 포함할 수 있다. 다른 변형예에서, 적당한 이미터 및 컬렉터가 어플리케이터(400) 내에 위치될 수 있는 한, 가시선이 존재하는지, 예를 들어 광학, 음향, 전기 등이 존재하는지를 결정하기 위해 다른 방법이 사용될 수 있다. 이러한 교시가 주어질 때 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 저장소 또는 용기(101)가 적절하게 로딩되었는지, 예를 들어, 기계적 기술이 로딩되었는지 여부를 결정하기 위해 다른 방법이 채용될 수도 있다. 구현예에 따라, 에러 상태가 검출되면, 어플리케이터(400)는 카트리지 조립체(100)를 제 위치에서 작동시키는 것이 방지될 수 있거나, 또는 어플리케이터(400)는 카트리지 조립체(100)를 제1 위치에서 수용하는 것도 방지될 수 있다. 예를 들어, 용기 인터로크(120)가 주사기(101)와 같은 적절한 용기가 카트리지(100) 내로 적절하게 삽입될 때까지 하나 이상의 카트리지 표면으로부터 연장되는 기계적 탭 또는 로킹 피처를 포함하여, 따라서 부적절한 용기가 사용되어 적절한 용기가 부적절하게 위치 설정되게 하는 것을 방지하도록 설계될 수 있다. 기계적 탭은 어플리케이터(400)에 위치된 상응하는 디텐트 피처와 상호 작용하도록 설계되어, 용기 인터로크(120)가 해제되지 않으면, 즉 탭이 적절하게 로딩된 용기에 의해 편향되거나 또는 옆으로 움직이지 않는 한, 어플리케이터(400) 내로의 카트리지(100)의 로딩이 물리적으로 차단된다. 이러한 기계적 상호 작용은 카트리지(100)의 어플리케이터(400) 내로의 로딩을 진행하기 전에 에러 상태가 해결되어야 한다는 피드백을 사용자 또는 시스템에 제공할 것이다. 다른 변형예에서, 2개 초과의 또는 2개 미만의 인터로크가 제공될 수 있지만, 상이한 안전 프로파일과 상응하게 관련될 수 있다.

[0113] 특정 구현예에서, 다른 피처들이 또한 상기 결정들에서 이용될 수 있거나, 또는 상기 결정들을 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 모터가 어플리케이터(400) 내로 카트리지 조립체(100)를 당기기 위해 사용되는 경우, 센서는 삽입 프로세스 동안 카트리지 조립체(100)의 공간적 위치를 검출하기 위해 후술되는 바와 같이 사용될 수 있다. 달리 말하면, 어플리케이터(400)는 카트리지 조립체(100)가 카트리지 조립체 수용 체적(403) 내에 있는 곳을 검출할 수 있다. 일부 경우에, 추가 에러 상태를 직접 결정하거나 또는 추가 센서를 활성화하여 장치의 상태를

평가하도록 요청함으로써 추가 에러 상태를 결정하도록 허용될 수 있다. 예를 들어, 사용된 카트리지에서, 카트리지 브리치(112)는 제 위치에 로킹된다. 사용된 카트리지 조립체(100)가 재사용되도록 시도되면, 광 검출기는 미-사용된 카트리지 조립체(100)에 대한 것과 다른 지점에서 카트리지 조립체(100)를 검출한다. 하나 이상의 시스템 기능에 대해 전기 모터를 사용하면 모터에 공급되는 전압 및 전류 레벨뿐만 아니라 모터가 특정 작동 중에 수행한 회전수를 포함하여 작동 상태를 모니터링할 수 있는 기회를 제공한다. 시스템 작동 중 이러한 양의 측정은 잠재적인 또는 실제의 오류 상태를 검출하기 위한 1 차 또는 2 차 방법으로 사용할 수 있다. 예를 들어, 카트리지(100)가 적절히 구성되지 않은 경우 로딩 프로시저를 차단하도록 설계된 기계적 인터로크의 사용은 카트리지를 어플리케이터(400) 내로 적절하게 로딩하는 것을 보장하도록 모터를 모니터링하는 센서 및 로직 회로와 결합될 수 있다. 예를 들어, 적절히 삽입된 저장소 또는 용기(102) 없이 카트리지(100)의 로딩을 방지하도록 설계된 전술한 기계적 피처의 상호 작용은 모터 구동 기구에 대한 증가된 로드를 초래하여, 더 높은 전류 드로잉(draw)를 발생시킨다. 모터에 의한 높은 전류 드로잉의 검출은 로딩 프로시저가 정지되고 결함 상태가 예를 들어 자극기 디스플레이(712) 및/또는 어플리케이터 디스플레이(404) 상에서 사용자에게 디스플레이되게 할 것이다.

[0114] 이 방법에 의한 투여가 의도되지 않은 약품은 이 전달 방법에 의한 사용에 대해 의도된 것과 유사한 크기 및 구성의 저장소 내에 함유될 수 있기 때문에 가능하다. 따라서, 시스템의 추가적인 양태는 사용자에 의해 카트리지(100) 내로 삽입된 저장소 또는 용기(101)가 장치와의 사용을 위해 특별히 의도되는 것을 보장하도록 하나 또는 그 이상의 방법을 포함하는 것이다. 이러한 피처를 구현하면 잘못된 약품이 주어진 피험자에게 투여되는 위험을 줄일 수 있다. 통상적으로, 사용자 지시 및 약품의 라벨링에서의 특정 정보는 투여 경로 및 투여 방법을 포함한다. 그러나, 사용자 에러의 가능성을 더 줄이기 위해, 저장소 또는 용기 및 장치 내에 기계적, 광학적 및/또는 전기적 피처를 통합하는 것이 바람직할 수 있다. 일 실시예에서, 주사기는 이러한 전달 방법과 함께 사용하도록 설계된 것과 유사할 수 있는 다른 저장소에 존재하지 않는 하나 이상의 고유한 기계적 피처를 통합하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 저장소 또는 용기는 저장소의 플랜지 또는 배럴 상에 리브 또는 다른 세장형 피처를 통합하도록 특정될 수 있다. 이 실시예에서, 적절한 정합 피처를 갖는 저장소가 장치 내로 적절하게 삽입된 경우에만 용기 인터로크가 비활성화될 수 있도록, 대응하는 정합 피처가 용기 인터로크(120)에 포함될 수 있다. 저장소의 설계에 이 피처를 직접 구현하는 것이 가능하지 않은 경우에, 대안적인 실시예는 장치에 사용하도록 의도된 저장소에 고유한 2 차 기계적 구성 요소를 저장소에 배치하는 것을 포함한다. 예를 들어, 저장소의 배럴 위로 슬라이딩되도록 설계된 링 또는 다른 적절히 구성된 피처는 외부 카트리지(102), 내부 카트리지(103), 용기 인터로크(120), 용기 검출 캡(118), 또는 카트리지(100) 내의 다른 적절한 피처의 대응하는 피처와 정합시킴으로써 장치와 함께 사용하기 위해 저장소를 "키잉(key)"하도록 사용될 수 있다. 추가의 실시예는 장치와 함께 사용되도록 의도된 저장소의 외부 표면 상의 미리 결정된 위치에 적용되는 적절한 크기, 색 및/또는 전기 전도성의 커스텀 라벨을 포함한다. 어플리케이터(400)의 대응하는 광학 또는 전기적 센서는 카트리지에 삽입된 약품이 장치와 함께 사용되도록 의도된다는 것을 검증하기 위해 저장소의 표면 상의 라벨의 존재 또는 부재를 평가하도록 구성될 수 있다. 검출 방법은 그 존재 또는 부재를 평가하기 위해 라벨의 표면에 적용된 광학적 또는 전기 신호의 사용을 포함할 것이다. 이러한 방식으로, 장치와 함께 사용하도록 의도되지 않는 약품을 수용하는 저장소(따라서 관련 라벨이 누락됨)가 검출되어 잠재적인 오용으로부터 제외될 수 있다.

[0115] 이제, 센서의 구성이 상술된 카트리지 로딩 및 주사기 검출 결정을 수행하도록 기술되며, 이러한 센서는 어플리케이션(400) 내에 카트리지 로딩 서브 조립체의 일부를 추가로 형성한다. 더 상세하게, 그리고 도 6, 도 17b 및 도 18c를 참조하면, 카트리지 조립체(100)가 어디에 위치되는지를 검출하는 예시적인 방법은 카트리지 로딩 센서(436) 및 카트리지 로딩된 센서(438)의 사용에 의해 이루어지고, 이는 로딩 구동 서브 조립체(454)의 일부를 형성하며, 서브 조립체(454)는 카트리지 가이드 레일(442) 및 로딩 모터(444)를 더 포함하고, 이는 외부 카트리지(102)의 베이스 상의 랙(154)을 통해 카트리지 조립체 수용 체적(403) 내로 카트리지 조립체(100)를 당기는 피니언 기어 조립체(448)에 연결된다. 보다 상세하게는, 카트리지 로딩 센서(436)가 카트리지 조립체(100) 상의 개시 플래그(172)를 검출하면(도 6 참조), 모터는 로딩을 개시하도록 야기될 수 있다. 카트리지 로딩 센서(438)가 동일한 플래그를 검출할 때, 로딩이 중단되도록 야기될 수 있다. 로딩을 계속하기 위해 존재해야 하는 계속 플래그(174)가 사용될 수 있다.

[0116] 랙(154)의 제1 "치형부"는 사용자가 카트리지 조립체 수용 체적(403)에 카트리지 조립체(100)를 삽입할 때 사용자에게 촉감(또는 청각 또는 햅틱)을 제공하도록 구성될 수 있다. 이러한 구성은 랙 치형부(154)의 형상 및/또는 크기뿐만 아니라 외부 카트리지에서의 위치 설정에 의해 허용되는 굴곡의 양을 포함할 수 있다. 랙 치형부 구현을 조정함으로써, 로딩 모터(444)가 카트리지 조립체(100)를 수용 및 로딩하는 것에 대한 상당한 힘을 제공

하지 않도록 보장하면서 촉감 피드백의 원하는 정도가 달성될 수 있다.

[0117] 추가로 도 17a을 참조하여 그리고 전술한 바와 같이, 카트리지 조립체(100)는 어플리케이터(400) 내의 카트리지 조립체 수용 체적(403) 내로 삽입된다. 이러한 삽입을 수행하기 위해 다양한 방법이 사용될 수 있지만, 특히 유용한 것으로 밝혀진 한 가지 방법은 외부 카트리지(102) 상의 랙(154)과 결합하는 피니언 기어 조립체(448)에 의한 것이다. 하나 초과의 랙을 사용하면 추가적인 안정성, 특히 로딩 단계 동안의 비틀림 안정성이 제공된다. 또한 도 18a의 삽입/주입 구동 조립체(456)를 참조하면, 카트리지 조립체 수용 체적(403) 내에서 카트리지 조립체(100)를 드로잉하는 것에 추가하여, 삽입 작용은 스프링 캡/카트리지 인터페이스(470)를 통해 전극/니들 삽입 스프링(472)을 추가로 압축한다. 전극/니들 삽입 스프링(472)은 약품 전달 중에 니들 및 전극 삽입의 1 차 구동력으로 사용된다.

[0118] 이러한 하이브리드 모터/스프링 작용은 많은 이점을 제공한다. 모터 구동 장치는 고도로 제어 가능하고 사용자에 의해 요구되는 기계적 힘의 최소 입력으로 반자동 방식으로 카트리지(100)가 어플리케이터(400) 내로 로딩될 수 있게 하기 때문에 유익하다. 전술한 바와 같이, 모터 구동 기반 기구의 구현은 시스템의 동작 상태의 모니터링을 제공한다. 예를 들어, 시스템의 로직 회로 및 제어 회로에 전류 드로잉 및 회전수를 전달하면 잠재적 고장 조건을 검출하고 진단하는 보완적 방법이 제공된다. 이러한 장점에도 불구하고, 특정 경우에, 전기 모터는 복수의 세장형 전극 및, 선택된 실시예에서, 피하 주입 니들을 포함하는 어레이의 효과적인 경피적 배치에 가장 바람직한 충분히 짧은 시간 스케일에 걸쳐 필요한 선형 힘을 발휘하기에 부적당하게 적응될 수 있다. 특히, 피부 조직의 침투는 짧은 시간 스케일에 걸쳐 큰 선형 힘의 적용에 의해 대부분 일관되게 달성된다. 일부 실시예에서, 가장 바람직한 삽입 특성은 침투 전극 및 존재하는 경우 주입 니들이 보다 빠른 속도로 피부에 컨택할 때 달성된다. 이것은 피부 컨택 지점에서 증가된 속도로 움직이는 날카로운 것이 조직을 절단하거나 침투할 때 조직 변형이 더 적기 때문이다. 따라서, 일부 실시예에서, 피부와 컨택하기 전에 날카로운 것을 빠르게 가속시키는 것이 바람직하다. 일부 실시예에서, 복수의 전극 및 주입 니들이 빈번하게 이용된다. 또 다른 실시예에서, 전극의 속도는 피부와 컨택하기 전에 적어도 50 ㎜/초이다. 또 다른 실시예에서, 전극의 속도는 피부와 컨택하기 전에 적어도 500 ㎜/초이다. 이러한 배치 방법은 전극 침투 동안 피험자에 의해 감지되는 불편함을 최소화시키고, 복수의 전극 사이의 일관된 공간적 관계를 유지하는데 가장 유리하다. 전기 기계식 모터와 달리, 스프링 구동 기구는 경피 전극 삽입에 바람직한 전극 및 주입 니들에 신속한 충격력을 부여할 수 있는 보다 바람직한 방출 프로파일을 나타낸다. 특히, 압축 스프링에 의해 가해지는 힘은 초기 방출 시에 최고점에 있다. 이는 피부 컨택 지점에서의 고속이 유리한 경피 배치에 유리하며, 피부 조직의 점탄성으로 인해, 특히 피부를 복수의 전극 및/또는 주입 니들에 의해 컨택시킬 때, 피부의 침투에 가장 큰 힘이 필요하다. 또한 스프링 기반 기구는 핸드헬드 장치 포맷으로 쉽게 통합할 수 있는 간단하고 내구성 있는 컴팩트한 폼 팩터로부터 이러한 힘을 생성할 수 있다. 그러나, 스프링 기반 기구의 단점은, 특히 높은 힘 상수 및/또는 큰 변위를 갖는 스프링에 대해, 작동을 위해 이들을 프라이밍하기 위해 사용자에 의한 실질적인 기계적 힘의 입력을 전형적으로 요구한다는 것이다. 본 개시에서 설명된 바와 같이, 하이브리드 모터 및 스프링 기구의 사용은 사용자가 작동하기에 단순하면서 원하는 배치 힘 특성을 달성한다. 하이브리드 모터 및 스프링 기구는 바람직한 실시예이지만, 구현에 따라, 하나가 고속 충격력을 생성할 수 있고 다른 하나가 충격력 기구, 예를 들어, 챔버 내로 가스를 압축하고 그 후 전극 및 가능한 경우 피하 주입 니들(들)의 배치를 위한 충격력을 가하기 위해 압축된 가스를 방출할 수 있는 펌프를 프라이밍할 수 있는 2개 이상의 구동 기구를 포함하는 다른 하이브리드 기구도 가능하다.

[0119] 임의의 경우에, 일단 로딩되면, 원하는 심 전극 배치 및/또는 약제 투여는 의사 또는 다른 약제 투여기에 의해 긍정적으로 선택되고, 어플리케이터(400)로 전달된다. 추가적으로 도 13b를 참조하면, 깊이는 깊이 선택 버튼(409)(또는 토글 스위치 또는 슬라이딩 스위치와 같은 다른 동등한 인터페이스)에 의해 선택될 수 있고, 결과는 주입 깊이 선택 인디케이터(408)(또는 다시 다른 동등한 인터페이스) 상에 디스플레이될 수 있다. 이용 가능한 주입 깊이는 어플리케이터(400) 및/또는 카트리지(100)의 적절한 라벨링에 의해 사용자에게 전달된다. 일부 실시예에서, 주입 깊이에 관한 임의의 라벨링은 카트리지(100) 상에 위치되고 어플리케이터(400)에 설치된 후에 사용자에게 보여질 수 있다. 예를 들어, 이용 가능한 주입 깊이는 정렬 가이드/스플레이 실드(108)의 상부 표면 상에 라벨링될 수 있다. 사용자가 주입 깊이를 잊어버렸거나 또는 무시한 상황을 회피하기 위해, 장치는 긍정 선택이 이루어질 때까지 사용자가 투여 프로시저를 진행하는 것을 허용하지 않는 것이 바람직하다. 이는 사용자가 유효한 깊이 선택을 입력할 때까지 장치 셋업 또는 사용의 후속 요소에 액세스할 수 없도록 시스템 내에서 적절한 제어 로직을 구현하여 수행할 수 있다. 특정 실시예에서, 사용자가 주입 깊이를 긍정적으로 선택하도록 촉발되면, 제어기 디스플레이는 피험자를 평가하고 선택된 투여 부위에 대한 적절한 주입 깊이를 결정하기

위한 적절한 방법에 관한 정보를 사용자에게 전달할 수 있다.

[0120] 도 18a 내지 도 18b를 추가적으로 참조하면, 적절한 카트리지 조립체 삽입 시, 스프링 캡/카트리지 인터페이스(470)는 스프링 커버 홀(471) 및 탭(491)에 결합하고 또한 가압한다. 큰 스프링 힘이 내부 카트리지(103)에 대해 가압하는 동안, 외부 카트리지(102)의 벽(494)에 대해 유지 포스트(488)의 세트가 결합함으로써 전방으로 이동하는 것이 방지된다. 그러나, 470에 의해 가해지는 힘은 탭(491)(이는 핸들링 중 로크 링의 부주의한 회전을 방지함)을 스플레잉시켜 이로써 모터 구동 기구에 의한 카트리지 로킹 링(114)의 회전을 가능하게 한다. 카트리지 로크 링(114)의 회전은 유지 포스트(488)의 회전을 유발한다. 유지 포스트(488)는 제1 깊이(490)의 채널 또는 제2 깊이(492)의 채널 중 하나로 회전될 수 있다. 제1 깊이(490)에 대한 채널의 길이는 깊이의 선택 중 하나에 대응하고, 제2 깊이(492)에 대한 채널의 길이는 다른 하나에 대응하고, 하나 또는 다른 깊이는 버튼(409)을 사용하여 사용자에 의해 선택된다. 예를 들어, 채널(490)의 길이는 20 내지 30 ㎜의 범위일 수 있고 채널(492)의 길이는 12 내지 20 ㎜의 범위일 수 있다. 사용자의 긍정적인 깊이 선택을 요구하는 것은 또 다른 인터로크를 제공한다. 긍정적인 선택이 없다면, 어플리케이터는 활성화/니들 삽입을 허용하지 않을 수 있다. 따라서, 카트리지 로크 링(114)의 회전은 사용자의 지시에 따라 어플리케이터(400)에 의해 지시된 시계 방향 또는 반 시계 방향 회전에 의해 발생된다. 전극 및, 존재하는 경우, 주입 니들의 배치를 달성하기 위해 상기 채널로의 포스트 세트의 회전 운동을 요구하는 것은 격렬한 삐걱거림 또는 하강의 경우에도 우발적인 방출 가능성을 상당히 감소시킨다.

[0121] 보다 상세하게는, 카트리지 로킹 링(114)의 회전은 삽입 기구 기어 구동 링(478) 상의 슬롯 내로의 적절한 카트리지 조립체(100) 삽입 시에 배치된 유지 포스트(488)에 의해 카트리지 조립체(100)로 전달된다. 도 18a에 도시된 바와 같이, 삽입 기구 기어 구동 링(478) 상의 슬롯은 3시 및 9시 위치에 배치된다. 삽입 기구 기어 구동 링(478)은 삽입 기구 구동 모터(482)에 의해 구동되는 부분 삽입 기어 링(479)에 장착된다. 부분 삽입 기어 링(479)을 구동하면 삽입 기구 기어 구동 링(478)이 시계 방향 또는 반 시계 방향으로 회전하게 한다. 링(480) 상의 플래그(481) 및 동반하는 삽입 기구 위치 센서(483)는 삽입 기구 기어 구동 링(478)의 위치를 결정하는데 사용되며, 또한 어플리케이터(400)가 다른 카트리지와 함께 재사용될 때 3시 및 9시 위치로 정확히 복귀시키는데 사용된다.

[0122] 상기 구현예는 다양한 이점을 제공한다. 예를 들어 사용자는 투여 프로시저를 진행하기 전에 깊이를 선택하는 단계를 능동적으로 수행해야 한다. 그렇게 할 때, 사용자는 선택된 주입 부위에 대한 적절한 주입 깊이를 평가하고 지침서 또는 사용 지침서 문헌에 명시된 대로 부위를 준비해야 한다. 언급한 바와 같이, 배치를 위해 회전 운동을 필요로 하는 삽입 기구는 떨어짐, 낙하, 삐걱거림 등으로 인한 우발적인 배치에 대해 상당히 견고한다.

[0123] 변형은 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 2개의 채널 및 2개의 유지 포스트가 각 깊이에 대해 사용되지만, 하나의 채널 및 하나의 유지 포스트가 또한 사용될 수 있다. 포스트를 채널 내로 회전시키는데 필요한 회전 운동을 전달하기 위해 다양한 유형의 모터 및 기구가 사용될 수 있다. 솔레노이드 등의 사용을 포함하는 다른 변형도 이해되어야 한다. 채널의 사용 대신에, 모터 구동 배치를 사용하여 가변 깊이를 제공할 수 있고, 이 깊이는 배치를 구동하기 위해 모터가 얼마나 멀리 제어되는지에 따라 간단히 제어될 수 있다. 바람직하게는, 이와 관련하여, 기술된 하이브리드 구동 기구는 임펄스 방출 기구(예를 들어, 스프링)가 진피를 통한 초기 배치를 위해 사용되고 이어서 모터 구동 기구가 전극을 원하는 깊이로 전진시키도록 사용되는 방식으로 구성될 것이다.

[0124] 삽입 기구 기어 구동 링(478)이 회전하여 유지 포스트(488)를 채널 내로 회전시키기 전에 비활성화되어야 하는 하나 이상의 인터로크가 제 위치에 있을 수 있다.

[0125] 우선, 투여 프로시저가 개시되도록 하기 전에 미리 결정된 양보다 큰 힘으로 피험자에게 힘이 적용될 것을 요구하는 힘 검출 인터로크 서브 시스템이 제 위치에 있을 수 있다. 이 힘은 적절한 기계적 또는 전자 기계적 시스템에 의해 측정될 수 있고, 그 결과는 제어기(700)로 피드백되어 인터로크로서 사용되어 불충분한 힘이 제공되는 장치의 활성화을 방지한다. 일부 실시예에서, 제어기(700)는 시각적, 햅틱 또는 청각적 신호를 통해 사용자에게 힘 검출 인터로크의 상태를 전달하여 부적절한 힘의 상태가 교정되고 사용자가 투여를 진행할 수 있도록 한다. 사용자가 (예를 들어, 트리거(407) 또는 다른 활성화 버튼을 누름으로써) 부적절한 힘의 컨택 상태에서 투여를 진행하려고 시도하는 경우, 추가의 시각적, 햅틱 또는 청각적 신호가 어플리케이터(400) 또는 제어기(700)에 의해 제공되어, 투여를 진행하기 전에 인터로크가 비활성화되어야 한다는 것을 사용자에게 통지할 수 있다.

[0126] 피험자에 가해지는 힘의 검출은 다수의 방법으로 달성될 수 있다. 도 8a 및 도 8b의 특정 구현예를 참조하면, 정렬 가이드/스플레이 실드(108)는 힘 컨택 픽업(128)을 구비한다. 정렬 가이드/스플레이 실드(108)는 하나 이상의 힘 컨택 스프링(126)을 사용하여 원위 방향(피험자를 향하여)으로 기계적으로 바이어싱될 수 있으며, 그 중 4개가 도 4에 도시된다. 힘 컨택 픽업(128)은 정렬 가이드/스플레이 실드(108)에 가해지는 힘에 의해 그 위치를 변화시킨다. 그렇게 함으로써, 이는 또한 힘 컨택 픽업(128), 제1 패드 세트(162), 제2 패드 세트(164) 및 가요성 회로(160)에 의해 형성된 전기 회로의 상태를 변경시킨다. 특히, 하나 이상의 패드(162)와 하나 이상의 각각의 패드(164) 사이의 연속성을 테스트함으로써, 정렬 가이드/스플레이 실드(108)가 가해진 힘에 의해 얼마나 멀리 후방으로 또는 근접하게 이동되었는지를 결정할 수 있고, 이에 따라 적절한 전달을 위해 충분한 힘이 존재하는지를 결정할 수 있다. 회로의 상태는 센서 컨택(434)을 사용하여 어플리케이터(400)에 의해 판독된다(도 16 참조). 충분한 힘이 표시되면, 힘 컨택 인터로크가 비활성화되어, 사용자가 장치를 작동할 수 있다.

[0127] 일 실시예에서, 제1 컨택 지점에서, 시스템은 임의의 특정 힘이 가해진 것을 등록하지 않을 수 있다. 제2 컨택 지점에서, 시스템은 부분 압력(그러나 충분하지는 않음)에 있다는 것을 등록할 수 있다. 제3 컨택 지점에서, 시스템은 프로시저 투여를 진행하는데 필요한 미리 결정된 압력 레벨이 달성되고 인터로크가 비활성화될 수 있다는 것을 등록할 수 있다. 바람직하게는, 힘 컨택 회로의 상태는 어플리케이터 디스플레이(404)를 통해 사용자에게 제공된다.

[0128] 변형예가 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 힘 컨택 인터로크는 제어기(700) 내에서 또는 어플리케이터(400) 자체 내에서 비활성화되는 전기 로크를 형성할 수 있다. 다른 변형예에서, 힘 컨택 회로는 프로시저 투여에 걸쳐 장치의 상태에 관한 정보를 제공하도록 구성될 수 있다. 특히, 시스템은 힘 컨택 회로와 제어기(700) 사이에 피드백 루프를 포함할 수 있으며, 여기서 사용자에 의해 인가된 힘의 감소는 제어기(700) 및/또는 어플리케이터(400)에 의한 시각적, 햅틱 또는 청각적 신호의 생성을 촉진시켜, 감소된 힘의 상태가 교정될 수 있다. 특정 실시예에서, 피드백 루프는 힘 컨택 회로와 제어기(700) 사이에 존재하여, 인가된 힘의 변화의 검출은 예를 들어 전극 사이의 임피던스 또는 저항 검사를 통해 시스템이 전극이 피험자의 조직 내로 적절하게 배치된 상태인지에 대한 체크를 개시하도록 촉진한다. 검사가 통과되면, 프로시저는 정상적으로 진행된다. 전극의 위치가 더 이상 수용 가능하지 않은 경우, 프로시저는 중단될 수 있고, 사용자는 제어기(700) 및/또는 어플리케이터(400)에 의한 시각적, 햅틱 또는 청각적 신호의 생성을 통해 장치의 상태를 통보할 수 있다. 이 피드백 루프는 약품의 주입 중에 특히 중요한다. 장치의 위치 및 전극의 상태를 모니터링함으로써, 힘 컨택 회로와 전극 저항/임피던스 모니터 사이의 피드백 루프에 의해, 시스템은 전극(및 따라서 주입 니들)이 피험자 내에 더 이상 존재하지 않는지 여부를 검출하여, 시스템이 주입 구동 기구(456)의 작동을 정지시켜, 저장소 플런저(484)를 누르는 것을 중단하고 약품의 주입을 종료하게 할 수 있다. 이 실시예가 모터 구동 주입 구동 장치(456)로 가장 쉽게 구현되지만, 기계적 인터로크의 활성화가 오류 상태의 검출 이후에 저장소 플런저의 작동을 정지시키는데 사용될 수 있는 수동 작동 또는 스프링 구동 기구의 경우에 다른 변형예가 구현될 수 있다. 이러한 특징은 예를 들어 어플리케이터(400)가 약물 전달 완료 이전에 피험자의 조직으로부터 제거되는 환경으로 치료제가 우연히 스프레이 아웃되는 것을 정지시키는데 특히 유용할 수 있다. 사용자 또는 환경에 잠재적으로 노출 위험이 있는 약물 또는 치료제의 경우, 이러한 설계는 부주의한 방출/노출을 회피할 수 있다.

[0129] 부분 도우징 상황에서 피험자에게 전달되는 도우징의 양은 추가 치료에 관해 의사의 의사 결정을 알리는데 중요할 수 있으므로, 주입 구동 기구(456)는 결함 상태 또는 주입 스트로크를 정지시키는 것이 필요한 다른 환경의 검출로 인해 주입 스트로크가 정지된 시간에 주입 구동 플런저(484)의 위치를 결정하기 위한 적절한 센서 및 제어 피처를 포함하는 것이 바람직하다. 이는 바람직하게는 주입 구동 플런저(484)를 구동하는데 사용되는 모터의 회전 수를 모니터링함으로써 달성되지만, 광학 또는 전기 센서를 포함하는 주입 구동 플런저(484)의 위치를 모니터링하는 다른 방법이 사용될 수 있다. 주입 구동 플런저(484)의 알려진 치수, 삽입 깊이 및 저장소(101)에 기초하여, 적절한 로직 및 제어 회로의 사용은 주입 스트로크가 종결된 지점에서 주입 구동 플런저의 위치를 주사기에 남아있는 약물의 체적의 추정으로 전환시킬 수 있다. 이러한 정보는 디스플레이(712)를 통해 사용자에게 전달될 수 있다.

[0130] 결함 조건이 검출되는 경우에 주입 스트로크를 종결시키기 위한 종결 피처를 제공하는 것 이외에, 모터 주입 구동 장치(456)의 사용은 또한 결함 상태 또는 다른 동작 문제를 검출하기 위한 보완적인 검출기를 제공할 수 있다. 특히 주입 스트로크 중에 모터에 의해 드로잉되는 회로를 모니터링하기 위한 적절한 측정 및 로직 회로의 통합을 사용하여 주입이 정의된 사양 내에서 투여되었다는 것을 확인할 수 있다. 모터에 의해 드로잉되는 전류에 대한 예상 범위는 플런저 스토퍼(159)와 컨택하기 전에 주입 구동 플런저(484)의 초기 런업, 주입 구동 플런저(484)와 플런저 스토퍼(159) 사이의 초기 인터페이스, 저장소(101)의 배럴 내에서 전방으로 플런저 스토퍼

(159)의 작동, 및 플런저 스토퍼(159)가 저장소(101)의 배럴의 단부에 컨택할 때 주입 스트로크가 종료를 포함하는 주입 스트로크의 다양한 스테이지에 대해 확립될 수 있다. 주입 구동 플런저(484)의 위치를 제제의 주입의 각 단계 동안 예상 값에 대한 모터에 의해 드로잉된 측정된 전류와 상관시킴으로써, 시스템은 잠재적 오류 상태를 식별하여 이들을 사용자에게 전달할 수 있다.

[0131] 예를 들어, 사용자가 카트리지(100) 내로 플런저 스토퍼(159)가 부분적으로 작동되는(이에 따라 의도된 전체 용량의 약품을 함유하지 않은) 저장소(101)를 우연히 삽입하면, 시스템은 주입 구동 플런저(484)가 플런저 위치 설정에 대한 외부 허용치에 도달할 때 모터 주입 구동 장치(456)에 의해 드로잉된 전류의 예상된 증가가 발생하지 않는 것을 검출할 수 있다. 이 상황에서 시스템은 투여 프로시저를 종료하고 사용자에게 감지된 오류를 알릴 수 있다. 어플리케이터(400) 내의 결함 있는 구성 요소, 저장소(101)의 파손 및/또는 결함 있는 카트리지(100)를 포함하는 (그러나 이에 한정되는 것은 아닌) 추가의 오류 조건은 이 방법을 통해 잠재적으로 검출 가능할 것이다.

[0132] 투여 프로시저의 적절한 실행을 용이하게 하는 또 다른 '인터로크'는 도 9c에 도시된 정렬 가이드/스플레이 실드(108)에 의해 제공된다. 이 도면에서, 정렬 가이드/스플레이 실드(108)는 스틱 실드(134)의 슬라이딩 가능한 이동을 위해 그 내부에 형성된 홀(170) 및 스플레이 피처(168)로 도시되어 있다. 스틱 실드(134)는 도 9b에 도시되고, 또한 전극 홀(167)이 도시되어 있다. 전극의 경피적 삽입 및 관련되는 경우, 주입 니들의 경피 삽입을 위해, 일관된 피부 인터페이스를 갖는 것은 복수의 부재 사이에 원하는 공간적 관계를 유지하면서 타겟 조직 내로의 전극의 배치를 용이하게 한다. 특히, 피부가 배치 방향에 수직으로 위치될 때, 적절한 배치가 가장 일관되게 달성된다. 또한, 피부가 배치 방향에 수직인 배향으로 텐션을 받도록 배치될 때, 전극 및 주입 니들의 오-정렬이 감소된다. 알 수 있는 바와 같이, 스플레이 실드(108)는 피부와 결합하여 배치 방향에 수직인 텐션을 받도록 배치하기 위한 리브 및 에지를 포함하는 기계적 피처를 포함한다. 피부에 가해지는 일관된 힘을 보장하는 전술한 힘 컨택 회로 픽업 시스템과 결합하여, 정렬 가이드/스플레이 실드(108)는 피부가 전극 배치의 방향에 수직인 방향으로 텐션 하에 배향되고 배치되도록 보장한다. 이 실시예가 기계적 리브 피처를 이용하여 장치 인터페이스에서 피부와 결합하지만, 피부와 컨택하여 배치될 때 높은 마찰 계수를 갖는 대안적인 재료(예를 들어, 고무 삽입물, 접착제 패치 등) 또는 성형된 텍스처, 컷아웃, 및 피부를 텐션을 받도록 배치할 수 있는 톱니 피처를 포함하는 대안적인 기계적 피처의 사용을 포함하여 결합을 위해 다수의 다른 설계 및 피처가 사용될 수 있다.

[0133] 알 수 있는 바와 같이, 정렬 가이드/스플레이 실드(108)는 우선 방향이 한정된다. 전술한 바와 같이, 약물 분배 및 전기장 적용의 공간적 및 시간적 공존이 바람직하다. 특히, 골격근의 고유한 구조적 특성은 타원체의 주축이 근육 섬유의 줄무늬와 정렬되는 근육 내 주입의 특징적인 타원체 분배 패턴을 유도한다. 따라서, 근육 내 주입을 포함하는 적용에 있어서, 타원체 전기장 프로파일을 생성하도록 전극을 배열하는 것이 바람직하다. 전극 어레이 및 결과적인 전기장 프로파일이 타겟 골격근의 줄무늬에 대해 적절하게 배향되는 것을 보장하기 위해, 정렬 가이딩 피처의 사용은 근육 내 투여에 특히 유용하다. 정렬 가이딩 피처의 목적은 전극 어레이의 배향이 근육 줄무늬 및 주입 후 생성된 약물 분포에 대해 가장 유리하도록 장치의 배치를 용이하게 하는 것이다. 팔 주입의 경우, 정렬 가이드/스플레이 실드(108)는 팔 밴드와 같이 팔 주위로 수평으로 감싸는 것이 바람직하다. 유사한 배향은 다리 주위에 스플레이 실드가 수평으로 감싸는 상태에서 다리에 대해 바람직할 것이다. 이러한 방식으로 구성된 정렬 가이드/스플레이 실드(108)를 갖는 것은 구두 지시가 없는 경우에도 사용자에 의한 > 98 % 정확한 약물 전달을 발생한다는 것이 판명되었다. 다이아몬드 모양의 전극 어레이(스틱 실드(134) 및 그 관련 홀(167)의 형태와 대략 매칭되는, 도 9a의 전극(137)의 원위 단부의 어레이를 참조)가 이 경우 약물을 전달하고 바람직한 근육 줄무늬 방향을 따라 약물의 전기 천공을 일으키도록 적절하게 배향되기 때문에, 도시된 바람직한 방향 및 결과적인 피부 배치는 근육 내 주입을 위해 특히 유용하다. 주요 피처는, 적절하게 정렬될 때, 피부는 오리피스가 위치하는 피부 인터페이스, 예를 들어 니들이 나오는 곳과 동일 평면에 있어야 한다는 것이다. 이러한 방법으로, 피부에 대한 일관된 인터페이스를 얻을 수 있다.

[0134] 타겟 근육에 대한 정렬이 부적절한 경우, 아크는 일반적으로 정렬 가이드/스플레이 실드(108)와 피부 사이에 시각적으로 명백한 갭, 예를 들어 2-5 ㎜가 발생되게 하다. 시각적으로 명백한 갭은 사용자에게 어플리케이터(400)의 방향을 재배향하도록 리마인더로서 사용될 수 있다. 또한, 어플리케이터(400)는 부적절하게 정렬될 때 피험자의 피부에 대해 덜 안정적일 수 있다. 피처의 "날개"의 에지 사이의 거리가 피처의 수직 높이의 적어도 1.3 배인 정렬 가이드 피처는 적절한 배치를 용이하게 하기 위해 바람직하다. 또한, 일부 경우에, 피처의 설계는 조직 인터페이스가 바람직한 배향에 대해 90도 각도로 배치될 때 적어도 2 ㎜의 공기 갭을 나타내면서 원하는 배향으로 피부에 대해 동일 평면으로 배치될 수 있도록 이루어진다.

[0135] 정렬 가이드의 설계에 대한 변형은 당업자에게 이해될 것이다. 예를 들어, 아크 형상의 정렬 가이드/스플레이 실드(108) 대신에, "V" 형상의 것이 사용될 수 있다. 또한, 장치가 원하는 배향으로 피부에 대해 직접 배치될 수 있는 반면에, 장치가 타겟 근육의 줄무늬에 대해 오-정렬될 때 2 ㎜ 이상의 수용자 피부와 조직 인터페이스 사이의 시각적으로 뚜렷한 갭이 존재한다는 핵심 특징을 갖는 다른 변형예가 또한 이해될 수 있다.

[0136] 상기한 바와 같이, 정렬 가이드/스플레이 실드(108)의 배향은 일부 구현예에서 전극 어레이의 형상과 관련되는데, 왜냐하면 전극 어레이의 다이아몬드 대칭은 그와 관련된 일정한 분포를 갖기 때문이며, 이러한 분포는 정렬 가이드/스플레이 실드(108)의 형상과 소정의 미리 결정된 관계를 가져야 한다. 도 9a 내지 도 9b를 참조하면, 전극, 및 특히 원위 부분(137)가 도시되어 있고, 여기서 개수는 4개이다. 전극은 다이아몬드 형상의 어레이로 위치하는데, 이는 그들이 2 차 대칭을 갖는다는 것을 의미하는데, 즉 그들이 회전되고 2개의 다른 위치에서 동일하게 나타난다는 점에서 2중 대칭인 것을 의미한다. 전극은 스틱 실드(134)에 형성된 홀(167)로부터 이러한 어레이로 연장된다. 다이아몬드 형 어레이의 사용은 전술한 바와 같이 근육 내 주사에 일반적으로 바람직하기 때문에 특히 유용하다. 다시 말하면, 2 차 대칭 어레이는 2 차 대칭 적용된 전기장을 유도한다. 이러한 유형의 적용된 전기장은 정렬 가이드/스플레이 실드(108)가 적절하게 배향된 경우 근육의 줄무늬를 따라 바람직한 방향을 가질 수 있다. 따라서, 정렬 가이드/스플레이 실드(108) 및 2 차 전기장 배향은 함께 상승 작용하는 방식으로 작용하여 근육 줄무늬의 방향을 따라 약물 전파를 달성한다.

[0137] 일반적으로, 다이아몬드 형상 또는 다른 2 차 대칭 형상에서, 일반적으로 장(긴) 축 및 단(짧은) 축이 있다. 이 축들은 정렬 가이드/스플레이 실드(108)의 바람직한 축과 미리 결정된 관계를 가질 수 있다. 예를 들어, 정렬 가이드/스플레이 실드(108)가 윙을 갖는 것으로 생각되면, 팔을 둘러싸는 윙의 아치형 모양과 함께, 윙의 중심을 연결하는 선분은 다이아몬드 형 어레이의 장축에 수직일 수 있다.

[0138] 변형예들이 당업자에게 이해될 것이다. 예를 들어, 다이아몬드가 전극 어레이에 대한 하나의 가능한 형상이지만, 다른 예시적인 형상은 또한 2 차 대칭인 직사각형이다. 전극은 적절한 위치에 배치될 수 있지만, 예를 들어 5 %, 10 % 이내 등의 미리 결정된 또는 원하는 공차 내로 이동될 수 있다. 전극은 2 차 회전 대칭 전기장을 생성하는 한, 다양한 다른 형상일 수 있다.

[0139] 또 다른 변형예에서, 비-근육 내 주입에 대해, 다른 차수 대칭이 사용될 수 있다. 예를 들어, 피부의 경우, 일반적으로 약물 전파의 바람직한 방향이 없기 때문에, 전극의 원형 어레이조차도 피부 내 주사에 사용될 수 있다.

[0140] 전극 어레이의 다른 고려 사항은 다음과 같다. 가장 단순한 어레이 구성은 전기 에너지 소스의 반대 극에 연결된 2개의 전극을 포함한다. 미국 특허 제5,873,549호 및 제6,041,252호(전체가 본 명세서에 참고로 인용됨)에 개시된 바와 같이, 다중 요소 어레이로 배치된 3개 이상의 동시 활성 전극의 이용은 조직의 타겟 체적을 증가시키고 타겟 조직 내의 전기장 전파의 균일성을 향상시키는데 사용될 수 있다. 넓은 범위의 기하학적 전극 배치와 활성화 패턴이 조직의 전기장 적용을 위해 개발되었다. 이것들은 대략 타원형, 직육면체, 원통형 또는 회전 타원형의 조직의 체적에서 전기장을 전파할 수 있는 직선, 직사각형, 원형 또는 삼각형 구성으로 배치된 전극을 포함한다. 가장 일반적으로, 전극은 서로 평행하게 배치되고 피부 표면에 실질적으로 수직인 배향으로 경피 삽입되도록 구성된다. 조직의 타겟 체적 및 형태가 전기장의 적용에 의해 영향을 받는 것을 보장하기 위해, 어레이 내의 각 전극 사이의 의도된 공간적 관계가 경피 삽입 후에 달성되는 것이 바람직하다. 구체적으로, 전극 간 간격의 의도하지 않은 변화는 타겟 조직 내에서 전파되는 전기장의 크기를 변화시킬 수 있으므로, 잠재적으로 프로시저의 안전성 및/또는 효능에 부정적인 영향을 미칠 수 있으므로 회피되어야 한다.

[0141] 또 다른 인터로크는 외부 카트리지 캡(110)의 사용을 포함한다. 특히, 정렬 가이드/스플레이 실드(108)는 외부 카트리지 캡(110)으로 저장되는 동안 커버된다. 외부 카트리지 캡(110)은 사용하기 전까지 장치의 원위 단부를 일반적으로 보호하지 않고 인터로크 피처 자체를 제공하도록 구성된다. 카트리지 조립체(100)의 원위 단부의 보호는 니들 및 전극을 환경으로부터 보호하는 목적을 제공하지만, 일반적으로 겪게 되는 문제점은 사용자가 그러한 캡을 제거하는 것을 종종 잊는다는 것이다. 하나의 해결책은 카트리지(100)의 다른 구성 요소의 색상과 다른 밝은 색상으로 캡을 만들어, 사용자에게 그 존재를 알리고 사용자에게 이를 제거하라고 상기시키기 위한 것이다. 이 해결책의 또 다른 부분은 직사각형 섹션에 인접한 아치형 섹션에 의해 도시된 바와 같이, 카트리지 조립체(100)가 피험자에 대항하여 배치될 때에도 볼 수 있는 아치형 섹션을 포함하는 연장 또는 리마인더 탭(190)을 포함하는 것이다. 이 리마인더 탭(190)이 보여지기 때문에, 외부 카트리지 캡(110)의 잔여물이 보이지 않을 때에도 외부 카트리지 캡(110)을 제거하기 위한 리마인더로서 기능할 수 있다.

[0142] 도 10a 내지 도 10b를 보다 상세하게 참조하면, 외부 카트리지 캡(110)은 피험자를 향하여 원위로 향하는 외부

표면, 및 정렬 가이드/스플레이 실드(108)를 향하는 내부 표면을 포함한다. 내부 표면에는 정렬 가이드/스플레이 실드(108) 상에 한정된 대응하는 벽(180)과 결합하는 다수의 후크(176)가 제공된다. 후크는 외부 카트리지 캡(110)을 제 위치에 유지한다.

[0143] 그러나 외부 카트리지 캡(110)이 우연히 제 자리에 남겨지고 어플리케이터(400)가 힘으로 삽입 위치에 대해 위로 가압되면, 외부 카트리지 캡(110)에 대한 정렬 가이드/스플레이 실드(108)의 힘은 외부 카트리지 캡(110)이 정렬 가이드/스플레이 실드(108)에 의해 그 후킹된 위치로부터 푸시됨으로써 "팝오프(pop off)"되게 하는 경향이 있을 수 있다. 그러나, 압력이 가해질 때 스틱 실드(134)에 대해 작용하는 경향이 있는 후크(176) 상에 모따기된 표면(178)이 제공되어, 후크(176)가 바깥쪽으로 스플레잉되어, 정렬 가이드/스플레이 실드(108)에 대한 유지력을 증가시키며, 외부 카트리지 캡(110)이 팝오프되는 것을 방지한다. 또한, 모따기된 표면은 스틱 실드에 대해 더 작용하여, 정렬 가이드/스플레이 실드(108)가 스틱 실드(134)에 대해 움직이는 것을 방지한다. 정렬 가이드/스플레이 실드(108)가 스틱 실드(134)에 대해 움직일 수 없는 경우, 힘 컨택 픽업(128)은 완전한 압력이 검출되는 상기 기술된 제3 힘 컨택 지점으로 (또는 그 문제에 대해서는 제2 힘 컨택 지점까지도) 이동할 수 없으므로, 힘 검출 인터로크는 비활성화될 수 없다. 이것이 제어기에 발생하면 제어기는 리포트를 제공할 수 있다. 예를 들어 "외부 카트리지 캡을 제거해야 한다"와 같은 사용자 인터페이스 표시가 디스플레이될 수 있고, 이는 적절한 힘이 존재하지 않을 때 수행되는 트리거 당김을 검출하여 발생한다.

[0144] 어떤 인터로크들이 위에서 설명되었지만, 어느 정도의 인터로크들이 임의의 주어진 구현예에서 제공될 수 있다. 예를 들어, 힘 검출 및 인터로크를 위한 트리거링 신호로서 사용하기 위해 다른 방법이 사용될 수 있다. 트리거 로크, 안전 스위치 등을 포함하는 다른 유형의 인터로크가 사용될 수도 있다. 다른 유형의 것들은 이 교시를 고려하면 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0145] 일단 삽입 깊이가 사용자에 의해 긍정적으로 선택되고 외부 카트리지 캡(110)이 제거되고 힘 인터로크에 의해 적절한 힘이 검출되면, 트리거의 활성화는 카트리지 로크 링(114)의 시계 방향 또는 반 시계 방향 회전을 발생시키고, 회전 방향은 사용자가 선택한 삽입 깊이에 따라 다르다. 회전은 유지 포스트(488)가 선택된 깊이의 채널 내로 이동하게 하고, 이는 그 결과 니들 및 전극이 배치되게 한다. 특히, 내부 카트리지(103), 카트리지 브리치(112), 저장소(101), 내부 카트리지 캡(104), 니들 허브(152), 니들(105), 전극(122) 및 관련 요소들은 전극/니들 삽입 스프링(472)의 영향으로 앞으로 이동한다. 본 실시예에서, 이들 요소는 서로 견고하게 연결되고 따라서 하나의 유닛으로서 앞으로 이동한다.

[0146] 사용자에 대한 날카로운 것에 의한 상해의 위험을 추가로 최소화하기 위해, 카트리지 조립체는 또한 수용자의 조직으로부터의 제거 후에 전극 및 임의의 주입 니들을 피복하기 위한 기구를 통합하는 것이 바람직하다. 이것은 사용 전에 전극과 주입 니들(존재하는 경우)을 내장하고 그 후 배치 및 피험자의 조직으로부터의 제거 후에 전극과 주입 니들(존재하는 경우) 위에 연장되는 스틱 실드 피처를 통합하여 수행될 수 있다. 통상적으로, 조직 컨택 인터페이스는 실드 피처의 원위 표면을 포함한다. 수동으로 작동되는 실드 피처의 사용이 고려될 수 있지만, 바람직하게는, 장치는 전극 위에 실드 피처를 자동으로 연장시키고 수용자의 조직으로부터 제거되면 실드 피처를 연장된 상태로 유지하기 위해 로킹 피처와 결합하는 기구를 통합한다. 예들은 카트리지 외부 하우징과 슬라이딩 가능하게 결합되고 수용자의 조직으로부터 전극을 인출할 때 실드를 앞으로 슬라이딩시키는 스프링과 같은 저장 에너지 소스에 작동 가능하게 연결된 실드 피처를 포함한다. 대안적으로, 기구는 어플리케이터 내에 포함될 수 있고 전극 배치 단계를 역전시키도록 구성될 수 있으며, 이에 의해 조직 컨택 인터페이스 후방의 전극 및 임의의 관련 주입 니들을 후퇴시킨다. 이는 모터 또는 솔레노이드와 같은 직선 운동을 위한 간단한 전기 기계 장치를 사용하여 수행될 수 있다.

[0147] 특정 구현예에서, 도 4를 다시 참조하면, 그리고 도 11a 및 도 11c를 참조하면, 스틱 실드(134)는 약물 전달이 일어나는 동안 제 위치에 유지되도록 구성되지만, 그러나 약물 전달 동안 내부 카트리지(103) 및 다른 관련 부품의 전방 이동은 스틱 실드 스프링(138)의 압축을 일으킨다. 그 다음, 이 압축된 스틱 실드 스프링(138)은 어플리케이터가 피험자로부터 제거될 때 이완되고, 어플리케이터(400)가 피험자로부터 제거될 때 스틱 실드(134)가 전방으로 이동하게 되고, 니들 및 전극을 커버하고, 노출된 날카로운 것에 대해 피험자와 다른 사람들을 보호한다. 특히, 이러한 피처는 후퇴 중 날카로운 피처의 시각화를 방지하여, 니들과 관련된 불안감을 겪는 피험자로부터의 수락을 용이하게 할 수 있다.

[0148] 이완된 스프링이 그렇지 않으면 재압축될 수 있는 동안, 그리고 특히 사용자가 스틱 실드(134)를 근위로 이동시키면, 외부 카트리지(102)의 내부에 장착되고 스틱 실드(134)가 전방으로 이동할 때 래칫 기능의 역할을 하는 스틱 실드 지지 아암(132)의 작용에 의해 그렇게 되는 것이 방지된다. 특히, 도 11a 및 도 11c를 참조하면, 스

틱 실드 지지 아암(132)은 다양한 순차적인 유지 벽 위로 움직이고, 스틱 실드(134)가 원위로 움직일 때 그렇게 쉽게 수행될 수 있다. 그러나, 근위 방향에서, 스틱 실드 지지 아암(132)이 래칫 방식으로 이 방향으로 유지 벽에 접해 있고 통과를 허용하지 않기 때문에, 스틱 실드(134)가 이동하는 것이 방지된다.

[0149] 초기의 유지 벽의 세트(188)는 카트리지 조립체(100)의 사용 이전에 스틱 실드(134)의 근위 이동을 방지한다. 제1 깊이 유지 벽의 세트(184)는 제1 선택된 깊이에서 방출한 후에 스틱 실드(134)의 근위 운동을 방지한다. 제2 깊이 유지 벽의 세트(186)는 제 2의 선택된 깊이에서 방출한 후에 스틱 실드(134)의 근위 이동을 방지한다. 스틱 실드(134)는 내부 카트리지(103)에 대해 작용하는 스틱 실드 유지 후크(182)의 작용에 의해 카트리지 조립체(100)로부터 완전히 제거되는 것이 방지된다. 일부 실시예에서, 스틱 실드의 최종 단부에서 최종적으로 로크 아웃된다.

[0150] 변형예들이 당업자에게 이해될 것이다. 예를 들어, 일 실시예에서 스틱 실드 지지 아암(132)은 외부 카트리지(102)와 인터페이싱하는 스탬핑된 금속 지지 아암에 의해 제공될 수 있다. 일부 실시예에서, 예를 들어, 도 9d에 도시된 바와 같이, 지지 아암 피처는 예를 들어 외부 카트리지 캡(106) 및/또는 정렬 가이드/스플레이 실드(108)에 사출 성형된 플라스틱 피처와 같은 스틱 실드 유지 피처로서 직접 일체화된다. 특정 재료는 로드 하에서 구성 요소의 파손을 방지하기에 충분한 탄성을 유지하면서 세장형 전극에 지지를 제공하기에 충분한 강성을 달성하도록 선택될 수 있다. 재료 선택은 또한 피처가 멸균 후 적절한 재료 특성을 유지하는 것을 보장하도록 전극 어레이(예를 들어 감마선 복사, 증기 멸균, 에틸렌 산화물 또는 전자빔)에 대한 의도된 멸균 방법을 또한 고려해야 한다. 예시적인 실시예에서, 구현된 특징들은 적어도 5 N, 그러나 더 바람직하게는 적어도 15 N의 힘이 적용될 때, 근위 이동에 대해 스틱 실드(134)를 유지할 수 있어야 한다. 스틱 실드(134) 상에 구현된 기어 랙 및 외부 카트리지 캡(106)에 구현된 상응하는 래칫 피처를 포함하여 스틱 실드의 근위 움직임을 방지하기 위한 래칫 기능을 제공하는 다른 방법이 사용될 수도 있다.

[0151] 도 4를 참조하면, 어레이 내의 각각의 세장형 전극(122)은 전도성 연통하는 원위 부분(137) 및 근위 부분(135)을 포함한다. 원위 부분은 조직에서의 조직 침투 및 전기장 전파를 위해 구성되고, 근위 부분은 적절한 전기 에너지 소스에 의한 어플리케이터 내에 포함된 전기 연결부와의 전도성 연통을 신뢰성 있게 달성할 수 있는 전도성 컨택 영역으로 구성된다. 전기 에너지 소스는, 개별 전극에 인가된 전력의 시간적 변화에 의해, 피험자의 신체 내에서 공간적으로 그리고 시간적으로 변화하는 전기장을 발생시킬 수 있으며, 일반적으로 약물 분포 영역 주위의 체적으로 제한되며, 이는 전기 천공 요법에서 유리하게 사용될 수 있다.

[0152] 전극의 관련 특성은 형상, 직경, 팁 프로파일, 길이, 재료 조성 및 전도성을 포함하며, 이들의 특성은 의도된 적용에 기초하여 선택된다. 가장 일반적으로, 전극은 직경 0.1 내지 1.5 ㎜의 곡선 단면을 갖는 전기 전도성의 세장형 로드를 포함한다. 전극은 중실 또는 중공일 수 있다. 가장 일반적으로 중공 전극은 하나 이상의 오리피스 및 유체 저장소와의 작동 가능한 연결부를 포함하여, 이로써 전극 자체로부터의 마취제, 계면 활성제, 단백질, 보조제 또는 증강제를 포함하는 관심 있는 제제 또는 다른 관련된 약품의 투여를 가능하게 한다. 적용 분야에 따라, 적절한 금속 전극 재료는 티타늄, 금, 은, 알루미늄, 구리, 탄탈, 텅스텐, 몰리브덴, 텅스텐, 스테인리스 강, MP35N 및 이들의 합금을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 전극은 또한 전도성 세라믹 또는 플라스틱으로 구성될 수 있다. 조직 전극 인터페이스에서 원하지 않는 전기 화학적 반응을 최소화하기 위해, 하나 이상의 전극이 전극 재료 자체에 비해 개선된 전기 화학적 안정성을 제공하는 전도성 재료로 코팅되는 것이 종종 바람직하다. 이러한 코팅 재료는 백금, 백금, 이리듐, 팔라듐, 오스뮴, 금, 은, 티탄 및 이들의 합금을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0153] 전술한 바와 같이, 원위 부분의 팁은 조직 침투를 위해 구성된다. 일반적인 팁 프로파일에는 트로카, 베벨, 원추형, 블레이드, 랜스 및 테이퍼가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 경피 전극 배치의 경우, 하나 이상의 절단 에지가 있는 팁 프로파일이 바람직하다. 침투 팁 프로파일이 요구되는 전기장을 발생시키는데 바람직하지 않을 수 있는 특정 적용의 경우, 팁은 전극의 원위 팁에 고정된 비-전도성 재료로 구성될 수 있거나 또는 침투 팁은 폴리(p-크실릴렌) 폴리머, 폴리올레핀, 폴리비닐 클로라이드, 폴리우레탄, 폴리에스테르, 폴리이미드, 실리콘 고무, 열가소성 엘라스토머/고무, 에틸렌 테트라플루오로 에틸렌, 플루오르화 에틸렌 프로필렌 및/또는 퍼플루오로 알콕시 플라스틱과 같은 생체 적합성 전기 절연 재료로 구성된 접착성 코팅 또는 튜빙으로 커버될 수 있다

[0154] 침투 팁의 근방에는 조직 내의 전기장의 전파를 위해 구성된 하나 이상의 전도성 영역이 있다. 일반적으로, 특히 피하 및 근육 내 투여를 위해, 조직의 타겟 영역에 전기장의 전파를 제한하기 위해, 조직에서 침투하도록 구성된 전극 길이의 적어도 일 부분은 폴리(p-크실릴렌) 폴리머, 폴리올레핀, 폴리비닐 클로라이드, 폴리우레탄,

폴리에스테르, 폴리이미드, 실리콘 고무, 열가소성 엘라스토머/고무, 에틸렌 테트라플루오로 에틸렌, 플루오르화 에틸렌 프로필렌 및/또는 퍼플루오로 알콕시 플라스틱과 같은 생체 적합성 전기 절연 재료로 구성된 접착성 코팅 또는 튜빙으로 커버되어 있다. 이러한 방식으로, 전극은 조직 내의 특정 깊이에서만 활성화되도록 구성될 수 있다.

[0155] 집합적으로, 전극의 개수 및 이들의 전극 간 거리뿐만 아니라 전극의 침투 깊이 및 전도성 영역의 길이는 전기장이 인가되는 조직의 체적를 한정한다. 이러한 파라미터는 타겟 조직 부위뿐만 아니라 전달될 제제의 체적, 도우즈 및 점도 그리고 의도된 수용자 집단의 피부 및 피하 조직 두께의 변화를 포함하는, 투여 프로시저를 위한 특정 목적에 기초하여 선택된다. 일반적으로, 사람 수용자의 피내 투여의 경우, 어레이는 직경이 0.2 내지 0.7 ㎜인 2 내지 16개의 전극, 전극 간 거리 2 내지 8 ㎜, 전극 침투 깊이 0.5 내지 4 ㎜ 및 전도성 길이 0.5 내지 4 ㎜를 포함한다. 일반적으로, 인간 수용자의 피하 투여의 경우, 어레이는 직경 0.3 내지 0.8 ㎜의 2 내지 8개의 전극, 전극 간 거리 4 내지 10 ㎜, 전극 침투 깊이 5 내지 15 ㎜ 및 전도성 길이 2 내지 8 ㎜를 포함한다. 일반적으로, 인간 수용자에서의 근육 내 투여의 경우, 어레이는 직경 0.3 내지 1.2 ㎜의 2 내지 8개의 전극, 전극 간 거리 4 내지 12 ㎜, 전극 침투 깊이 10 내지 60 ㎜ 및 전도성 길이 2 내지 20 ㎜를 포함한다.

[0156] 바람직하지 않은 시각화 및 장치의 사용 중에 전극에 대한 노출을 피하기 위해, 카트리지 조립체(100)는 바람직하게는 수용자의 조직 내로 삽입되기 전에 전극(122)이 장치 내에서 리세싱되도록 구성된다. 가장 일반적으로, 이는 하나의 구현예에서 전극이 배치되어 있는 내부에 형성된 외관을 갖는 내부 카트리지(103)를 포함하는 전극 장착 지지부와 슬라이딩 가능하게 결합된 외부 하우징 구조(102)를 제공함으로써 달성된다. 사용 전에, 전극은 외부 하우징(102) 내에서 리세싱되어 있다. 사용 중에, 전극 장착 구조체, 예를 들어 내부 카트리지(103)와 외부 하우징의 슬라이딩 결합은 전극(122)이 외부 하우징(102)의 원위 팁에 대해 전방으로 슬라이딩되게 허용하며, 이로써 외부 하우징(102)으로부터 전극(122)을 배치한다. 전극 장착 구조체와 외부 하우징 사이의 슬라이딩 결합의 길이는 주어진 적용에 대한 침투 깊이의 최대 바람직한 깊이에 대응한다.

[0157] 도 4에서 알 수 있는 바와 같이, 전극(122)은 근위 부분(135) 및 원위 부분(137)을 갖는다. 근위 부분은 견부 또는 벤드(139)에 의해 원위 부분으로부터 분리되어 있다. 견부 또는 벤드(139)는 내부 카트리지 캡(104)과 내부 카트리지(103)에 의해 그 사이에 고정된다. 견부 또는 벤드(139)는 다수의 기능을 제공한다. 먼저, 카트리지 조립체(100)의 원위 단부에 있는 전극이 상술한 바와 같이 소정의 크기 및 형상의 어레이를 형성하는 것이 요구되는 반면, 전극(122)을 카트리지 어레이(100)의 근위 단부에서 원하는 어레이 크기 및 형상으로 놓는 것은 저장소(101)의 존재로 인해 비실용적이다. 바꾸어 말하면, 전극(122)은 저장소(101)를 위한 공간을 만들기 위해 "방해가 되지 않도록" 벤딩되어야 한다. 또한, 벤드를 가지면, 특히 벤드가 내부 카트리지(103)와 내부 카트리지 캡(104) 사이에 마찰로 제 위치에 로킹될 때, 그 배치되는 동안 전극(122)이 조직과 상호 작용함에 따라 니들 및 전극 삽입의 힘이 원위 방향으로 반동할 때 전극(122)이 접하는 표면을 제공한다. 벤드는 축 방향 회전에 저항할 수 있으며, 이는 전극이 상당한 비틀림 운동을 나타내지 않고 전기 컨택 패드(130)(후술함)로부터 멀어지는 방향으로 회전하도록 유리하다. 또한, 복수의 전극이 축 방향으로 분리된 동축 링과 인터페이싱하여, 각각의 전극에 대해 상이한 구성을 필요로 하는 종래 기술과 대조적으로, 본 시스템은 공통 전극 유형이 모든 4개의 전극에 대해 사용될 수 있게 한다.

[0158] 본 원리에 따른 시스템 및 방법은 상기 수용자의 조직 내에서 치료제의 세포 내 전달을 용이하게 하는 수용자의 피부, 피하 조직 및/또는 골격근에서 전기장의 전파를 제공한다. 이러한 양태에서, 상기 장치는 미리 결정된 공간적 관계로 배치되고 관심 있는 제제가 분배되었거나 또는 분배되어야 하는 타겟 조직 내로 배치되도록 구성된 2개 이상의 세장형 전극(122)을 포함한다. 제제 활성의 바람직한 향상은 요구되는 생리적 효과를 유도하기에 충분한 크기의 전기장의 전파와 약제 분배 부위의 공존을 달성하는 것에 의존한다. 따라서, 상기 장치는 타겟 깊이 및 지정된 전극 내 간격으로 전극 배치를 일관되게 달성하는 것이 바람직하다. 구체적으로, 이것은 전기장이 적절한 조직 부위에서 전파되고, 조직 내에서 전파되는 전기장의 크기가 전극 내 간격의 함수이기 때문에 안전하고 효과적인 전기장 강도를 보장한다. 그러나 주어진 수용자 내의 부위들 사이의 그리고 수용자 집단에 걸친 피부와 피하 조직의 두께, 밀도 및 조성의 변화는 전극 배치 특성에 상당한 변화를 초래할 수 있다. 예를 들어, 피부 두께가 증가한 수용자는 약제 분배 부위와의 공존에 영향을 줄 수 있는 전극의 왜곡 및/또는 불충분한 침투 깊이에 대해 증가된 민감성에 있다.

[0159] 본 원리에 따른 시스템 및 방법은 2 내지 12 ㎜의 전극 간 거리를 갖는 직경이 0.2 내지 1.3 ㎜인 2 내지 16개의 전극, 및 이종 두께, 조성 및 상태의 피부를 가진 수용자에서 0.5 내지 60 ㎜의 전극 침투 깊이를 포함하는 전극 어레이의 일관된 경피 삽입을 더욱 용이하게 한다. 경피 삽입을 허용하기 위해, 조직 침투 전극은 가장 일반적으로 세장형이고, 조직의 침투 팁 및 원위 부분의 조직 컨택 영역 및 근위 부분의 전기 컨택 영역으로 구

성된다. 세장형 구성이 주어지면, 이들은 수용자에 대한 경피 삽입 동안 발생하는 압축력을 받을 때 보잉(bowing), 벤딩 및/또는 좌굴(집합적으로 왜곡이라고도 함)이 발생하기 쉽다. 불충분한 침투 깊이 및/또는 전극 내 간격의 과도한 변화를 특징으로 하는 부적절한 전극 삽입을 초래할 수 있기 때문에, 전극 삽입 중에 이러한 왜곡은 바람직하지 않다. 유의할 점은, 사람과 동물은 피부의 두께, 조성 및 상태에 있어 상당한 종내 및 종간 차이를 나타내며, 이들 중 임의의 것이 경피 삽입 중에 전극에 가해지는 힘에 상당한 영향을 미칠 수 있다는 점이다. 일부 실시예에서, 세장형 전극의 경피 삽입용 장치는 수용자의 타겟 집단에서 마주치게 되는 가장 엄격한 전극 삽입 조건 하에서 존재하는 힘을 견디도록 설계된다. 전극 왜곡의 발생은 길이를 줄이고 어레이 내의 전극의 직경을 증가시키는 것뿐만 아니라 전극 재료 선택에 의해 부분적으로 완화될 수 있다. 그러나, 재료 선택은 성능, 비용, 제조 가능성 및 생체 적합성 문제로 인해 제한될 수 있다. 또한, 길이가 감소된 전극은 이종 조직 두께를 갖는 타겟 집단의 적절한 커버리지를 배제할 수 있는 반면, 직경이 큰 전극은 불편 및 조직 외상의 증가와 관련된다. 따라서, 본 개시는 이들 변수와 무관하게 전극의 경피 삽입을 용이하게 하는 방법 및 장치를 제공하도록 설계된다.

[0160] 본 발명의 제1 실시예에서, 전극 어레이를 내장하는 서브 조립체 카트리지는 조직 삽입 중에 하나 또는 그 이상의 전극과 물리적으로 컨택하고 삽입 방향에 수직인 전극의 움직임을 제한하고 전극 사이에 원하는 공간적 관계를 유지하도록 구성된 하나 이상의 지지 다이내믹 지지 부재를 포함한다. 예를 들어, 도 12를 참조하면, 전극에 대해 전극 홀(192)이 제공되고 니들의 통과를 위해 니들 홀(194)이 제공되는 전극 지지부(124)가 도시되어 있다. 로드 하에서 세장형 전극이 왜곡되거나 또는 뒤틀리는 경향은 제조 또는 조립 중에 도입될 수 있는 전극의 임의의 벤딩, 편심 또는 보잉에 의해 악화된다. 따라서, 전극 지지부(124)와 같은 장치를 사용하여 전극을 제한하여 그들이 휴지 시에 나타날 수 있는 임의의 벤딩, 편심 또는 보잉을 방지하거나 또는 보정하고, 조직 내로 배치되는 동안 발생하는 로딩의 결과로서 전극의 불필요한 수직 운동을 방지하는 것이 유리하다.

[0161] 본 개시와 관련해서, 다이내믹 지지 부재는 수용자의 조직 내로 삽입되는 동안 세장형 전극과의 슬라이딩 결합을 제공하고, 타겟 조직 깊이에 배치될 때 전극의 원하는 공간적 관계를 유지하기 위해 전극 삽입 중에 위치, 크기 및/또는 형태의 변화를 겪도록 구성되는 구조적 요소로서 정의된다. 전극은 피부와의 초기 컨택 시 가장 큰 로딩 힘을 받기 때문에, 어레이를 포함하는 전극과의 다이내믹 지지 부재의 결합은 바람직하게는 수용자의 조직과의 초기 컨택 이전에 영향을 받고, 전극이 전체 침투 깊이까지 배치될 때 지지를 계속 제공하는 것이 바람직하다. 마찰로 인한 전극 침투력의 손실을 최소화하면서 다이내믹 지지 부재가 전극 및 주입 니들을 지지하도록 설계되는 것이 또한 바람직하다.

[0162] 다이내믹 지지 부재의 주요 기능은 어레이 내에서 복수의 전극의 서로에 대한 그리고 주입 니들에 대한 바람직한 공간적 관계를 유지하는 것이지만, 어레이 전체를 안정화시킬 수 있는 피처를 포함하는 것이 다이내믹 지지 부재의 설계에 또한 바람직하다. 이는 바람직하게는 지지 부재의 측 방향 운동을 제한하는 추가적인 구조적 지지 피처를 제공함으로써 달성된다. 특정 실시예에서, 이러한 지지 피처는 날카로운 것 보호 실드에 통합되며, 이 보호 실드는 또한 전극 및/또는 주입 니들에 대한 우발적인 노출로부터 사용자를 보호하는 역할을 한다. 이하, 본 발명에 따른 다이내믹 지지 부재의 다양한 실시예를 개시한다.

[0163] 전극 지지부(124)로서 상기 기술된 본 발명의 일 실시예는 전극의 세장형 배향에 대해 수직으로 위치된 평면 구조체의 사용을 포함한다. 평면 구조체는 그 지정된 공간적 관계에서 상기 전극들의 위치들에 대응하는 하나 이상의 애퍼처(192)로 구성된다. 애퍼처의 크기, 형상 및 위치는 전극 배치의 방향에 수직인 원하지 않는 운동을 제한하면서 지지 구조체가 어레이 내의 전극의 세장형 길이를 따라 매끄럽게 슬라이딩하는 것을 허용하도록 구성된다. 통상적으로, 애퍼처는 전극에 대한 적절한 클리어런스(임의의 코팅 또는 다른 접착 재료를 포함하여, 전극의 최대 단면보다 적어도 10 % 더 큼)를 갖는 평면 구조에서 홀 또는 슬롯(192)으로서 구성될 수 있다. 그러나, 특정 전극에 대해 보다 실질적인 지지가 요구되는 경우, 하나 이상의 애퍼처는 평면 구조체에 대해 수직으로 배치된 관형 구조체(196)를 포함할 수 있다. 이러한 관형 구조체를 포함하는 애퍼처는 전극과 컨택하는 표면적을 증가시키고, 이에 의해 세장형 전극에 제공되는 지지를 증가시킨다. 평면 구조체는 금속, 폴리머, 세라믹 또는 복합 재료를 포함하는 적절한 구조적 특성을 갖는 임의의 재료로 제조될 수 있으며, 다른 방법으로 형성, 기계 가공, 성형 또는 제조될 수 있다. 전극과 원하지 않는 전기적 상호 작용을 회피하기 위해, 전극과 평면 구조체 사이의 인터페이스는 전기 전도성이 아닌 것이 바람직하다. 재료와 제조 방법은 또한 전극과 다이내믹 지지 부재 사이의 인터페이스에서 마찰의 양을 최소화하도록 선택되어야 한다. 저 비용, 제조 용이성 및 유리한 전기적 특성을 비롯한 여러 요인으로 인해, 전극 지지부는 일반적으로 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리 프로필렌, 아크릴 또는 폴리에틸렌과 같은 열가소성 물질로 제조된다. 로드를 받고 있는 구성 요소의 파단을 방지하기 위해 충분한 탄성을 유지하면서 세장형 전극에 대한 지지를 제공하기에 충분한 강성을 달성하도록

특정 재료를 선택해야 한다. 재료 선택은 또한 다이내믹 지지 부재가 호환 가능한 것을 보장하기 위해 전극 어레이에 대해 의도된 멸균 방법을 고려해야 한다(예를 들어, 감마선 복사, 증기 멸균, 에틸렌 산화물 또는 전자빔). 지지 구조의 특정 치수 및 설계는 선택된 재료의 특성에 의존한다. 그러나, 전극이 배치될 수 있는 거리를 과도하게 제한하지 않도록 지지 구조체의 치수를 최소화하거나 또는 장치의 다른 기능적 특성을 방해하지 않는 것이 바람직하다. 일반적으로 0.5 ㎜ 내지 2 ㎜ 두께의 강성 평면 구조체로 충분하다.

[0164] 다이내믹 지지 부재의 다른 실시예는 전극을 수용하고 이들의 측 방향 운동을 제한하는 애퍼처를 갖는 압축 스프링의 사용이다. 압축 스프링은 금속, 폴리머 또는 엘라스토머 재료로 제조될 수 있으며, 다른 방법으로 형성, 기계 가공, 성형 또는 제조될 수 있다. 휴지 상태에서, 스프링은 압축되지 않거나 또는 스프링의 길이를 따라 애퍼처 내로 삽입된 전극으로 최소한으로 압축된다. 전극이 배치될 때, 스프링은 배치 방향으로 압축되고, 애퍼처는 스프링 코일에 수직인 전극의 슬라이딩 운동을 수용한다. 이 실시예는 조직 부위로부터 제거된 후에 침투 전극/니들을 내장하는데 사용되는 실드 또는 덮개와 결합될 때 특히 유용하다. 이들 실시예에서, 전극의 전방 배치에 의해 스프링에 가해진 힘은 장치가 조직으로부터 제거될 때 전극 위에 덮개 또는 실드를 배치하는데 사용될 수 있다.

[0165] 도 4의 구현예에서, 스틱 실드 스프링(138)은 전극 지지부(124)를 부분적으로 지지하는데 사용될 수 있으며, 특히 스프링의 반경은 전극 지지부(124)의 벽(198)의 반경과 매칭되도록(또는 약간만 더 크도록) 구성될 수 있다. 이러한 방식으로, 전극 지지부(124)는 사용 중에 스틱 실드 스프링(138)의 중간으로 삽입될 수 있다. 그 다음, 전극 지지부(124)는 스틱 실드(134)의 내부로 슬라이딩될 수 있다. 스프링의 중심에 배치됨으로써, 전극 지지부(124)는 자연적으로 스프링 중심에서의 위치를 유지하고, 이는 내부 카트리지 캡(104)에서의 지지 지점과 조직 인터페이스에서의 침투 지점 사이의 대략 중간 지점에서 전극의 지지를 위해 원하는 "중간 지점"을 제공한다.

[0166] 다른 스프링 기반 전극 지지부가 고려된다. 예를 들어, 형성된 압축 스프링은 적응성 전극 지지부를 제공하기 위해 전극의 영역에 위치된다. 형성된 압축 스프링은 그 측 방향 운동을 제한하기 위해 전극의 상대 위치에 가깝게 형성되도록 형상화되고 비례될 수 있다. 선택적인 바이어싱 요소는 형성된 압축 스프링과 관련하여 위치될 수 있고, 형성된 압축 스프링에 대해 전극을 외부로 바이어싱시키는 역할을 할 수 있다. 형성된 압축 스프링은 금속, 폴리머 또는 엘라스토머 재료로 제조될 수 있으며 다른 방법으로 형성, 기계 가공, 성형 또는 생산될 수 있다. 바이어싱 요소는 금속, 폴리머 또는 엘라스토머 재료로 제조될 수 있으며, 다른 방법으로 형성, 기계 가공, 성형 또는 제조될 수 있다.

[0167] 다른 기구에 기반한 전극 지지부, 예를 들어 텔레스코핑 튜브도 고려된다. 텔레스코핑 튜브는 피험자에게 삽입되는 동안 전극을 지지하는 역할을 한다. 텔레스코핑 튜브는 서로에 대해 자유롭게 움직일 수 있는 크기를 가질 수 있거나, 또는 축 방향의 힘이 이들에게 가해질 때만 움직일 수 있는 크기를 가질 수 있다.

[0168] 예를 들어 가동 부재, 가요성 부재 또는 피봇 지지 부재를 기반으로 하는 지지 구조체와 같은 다른 지지 구조체가 고려된다. 측 방향 지지 부재는 선택적인 힌지 피처에서 전극에 부착될 수 있다. 측 방향 지지 부재는 전극을 내장하는 구조체와 일체로 형성될 수 있거나 또는 종래의 수단(스냅, 용접, 접착제, 패스너 등)에 의해 부착된 개별 구성 요소일 수 있다.

[0169] 다른 실시예는 전극이 매립되는 압축성 매트릭스 재료의 사용이다. 전극이 배치되면 재료는 배치 방향으로 압축되어, 이동 방향을 따라 측 방향 지지를 제공한다. 압축성 매트릭스 재료의 예로는 셀룰로오스, 발포 플라스틱 또는 마이크로 셀룰러 플라스틱, 발포 실리콘 또는 발포 폴리클로로프렌과 같은 고무 폴리머, 또는 탄소 발포체 매트릭스가 포함된다. 재료는 전극 및/또는 주입 니들(해당되는 경우)과 컨택하도록 설계되기 때문에, 재료는 간접적인 조직 컨택과 양립 가능하도록 선택되어야 한다.

[0170] 따라서, 상기 설명된 구조는 복수의 전극 사이 및 특정 실시예에서 피하 주입 니들의 오리피스 사이의 원하는 공간적 관계를 유지하면서 최대 60 ㎜의 조직 깊이에서 복수의 세장형 전극의 경피 배치를 지지한다. 이러한 지지 부재는 경피 삽입 동안 복수의 세장형 전극과 결합하고, 그 세장형 배향에 대해 수직인 하나 이상의 방향으로 전극의 편향을 제한한다. 본 발명의 또 다른 양태는 60 ㎜까지의 깊이로 복수의 세장형 전극의 일관된 경피적 배치를 달성하는데 필요한 적용된 힘을 감소시키기 위해, 복수의 전극의 표면에 대한 생체 적합성 윤활 화합물의 적용을 이용하는 방법 및 장치를 제공한다. 예시적인 실시예에서, 다우 코닝 360 메디컬 플루이드(Dow Corning 360 Medical Fluid) 또는 다우 코닝 MDX4-4159(Dow Corning MDX4-4159)와 같은 생체 적합성 실리콘 화합물은 전극의 삽입 특성을 개선하기 위해 어레이를 포함하는 복수의 전극에 통상적인 스프레이 또는 딥 코팅으로 적용될 수 있다. 코팅 방법 및 두께와 같은 코팅 및 적용 조건의 구체적인 선택은 전극이 배치되는 타겟 조

직뿐만 아니라 전극의 개수, 크기, 조성 및 팁 구성에 의존한다.

[0171] 도 4 및 도 7a 내지 도 7b를 참조하면, 각 전극의 근위 부분(135)은 카트리지 조립체(100)의 내부 카트리지(103)의 외부에 위치될 수 있다(도 7b). 이러한 방식으로, 내부 카트리지(103)가 외부 카트리지(102) 내에 슬라이딩 가능하게 배치될 때(도 7a), 각각의 전극의 근위 부분(135)은 대응하는 전극 컨택(130) 및 특히 전극 컨택(130)의 외부 카트리지 내부 부분(133)과 컨택한다. 내부 부분(133)은 각 전극의 근위 부분(135)과 전력 연통하도록 구성된다. 전극의 근위 부분(도 7a에 도시된 단일 근위 부분(135))의 길이 및 외부 카트리지 내부 부분(133)의 길이로 인해, 외부 카트리지에 대한 내부 카트리지의 길이 방향 위치에 상관없이, 그들의 연속적인 인터페이스를 따라 다수의 위치에서 전기 연통이 이루어질 수 있다. 각각의 전극 컨택(130)은 어플리케이터(400) 상의 대응하는 연결부(496)와 전력 연통하도록 구성된 외부 카트리지 외부 컨택(131)을 더 포함한다(도 18c 참조). 도면에서 도시되지는 않았지만, 전극이 달리 전기적으로 결합될 때, 상기 전극들 중 하나와 컨택하는 하나의 전극 컨택이 있을 수 있거나, 또는 각각의 전극에 대응하는 전극 컨택(130), 및 장치의 각 전극에 대응하는 외부 카트리지의 내부 부분(133)과 같은 추가적인 대응하는 피처가 있을 수 있다. 따라서, 복수 또는 단수 방식으로 언급되고 있음에도 불구하고, 단수 및 복수 의미와 일치하는 복수의 실시예가 고려된다. 각각의 전극 컨택(130)은 전기 신호를 전달하기에 충분한 전도성 재료로 구성된다. 특정 실시예에서, 설계 및 재료 선택은 내부 카트리지(103) 상에 장착된 전극(122)의 전방 이동을 방해하거나 또는 간섭하지 않으면서, 컨택이 전극 및 컨택 위치에서 예상되는 제조 변동의 범위에 걸쳐 대응하는 전극과의 전기적 전도성 인터페이스를 보장하도록 적절한 결합을 제공하도록 보장한다. 설계는 또한 제품의 라벨링된 유통 기한 동안 예상되는 보관 조건에 노출될 때 이 결합이 지속되는 것을 대부분 허용한다. 특정 실시예에서, 전기 컨택(130)은 전극과의 결합을 용이하게 하기 위해 적절한 템퍼링을 갖는 스탬핑된 또는 형성된 금속으로 제조되며, 전기 컨택의 완전성을 보장하고 부식을 방지하기 위해 금 또는 구리와 같은 코팅을 포함할 수 있다. 연속적인 인터페이스를 따라 다수의 위치에서 전극과의 전기적 컨택이 유지될 수 있는 것을 보장하는 것 이외에, 이러한 구성에서 하나 이상의 전극 컨택을 외부 카트리지(102)에 통합함으로써, 전극(122)과 전극 컨택(130) 사이의 슬라이딩 상호 작용으로 인한 임의의 마모가 일회용으로 설계된 카트리지(100) 내에서 발생하여, 외부 카트리지 컨택(131)과 어플리케이터 전기 컨택(496) 사이의 정적 인터페이스를 허용하여 다중 사용으로 설계된 어플리케이터의 전극 연결부(496) 상의 잠재적인 기계적 마모를 최소화하는 것이 보장된다. 이러한 구성은 다중 사용 어플리케이터의 유용한 기능적 수명을 연장시키는 이점이 있다.

[0172] 이제 어플리케이터(400)의 나머지 부분이 설명된다. 이들 부분들은 일반적으로 카트리지 조립체(100)와의 작동과 무관한 부분들이다. 먼저 도 13a를 참조하면, 어플리케이터(400)는 전력 및 제어 신호 그리고 조직에 적용될 전기 신호를 전달하도록 설계된 다중 도체 케이블(406) 및 핸들(402)을 포함한다. 케이블(406)은 일반적으로 제어기(700)에서의 대응하는 커넥터 인터페이스를 갖는 커넥터에서 종결된다. 어플리케이터(400)는 사용자 인터페이스(404)를 더 포함하며, 이 사용자 인터페이스에서 사용자에 의해 프로시저의 양태들이 보여질 수 있고, 사용자는 다양한 기능, 특히 깊이 선택을 수행하도록 어플리케이터를 지시할 수 있다. 어플리케이터(400)는 프로시저를 개시하기 위해 피험자에 의해 사용되는 프로시저 활성화 트리거(407)를 더 포함한다.

[0173] 추가적으로 도 13b를 참조하면, 어플리케이터(400)는 프로시저의 나머지 기간을 사용자에게 알려주고, 또한 카운트다운 트리거가 0까지 카운트다운된 시간까지 피험자로부터 어플리케이터(400)를 제거하지 말아야 한다는 것을 암시적으로 사용자에게 지시하는 프로시저 카운트다운 타이머(410)를 포함한다. 전력 인디케이터(418)는 제어기(700)와 만족스럽고 전력 공급된 연결을 나타내기 위해 제공된다. 프로시저 오류 인디케이터(414)는 오류가 발생했는지, 예를 들어 위에서 기술된 인터로크 중 하나가 비활성화되었는지 여부를 사용자에게 표시하기 위해 제공된다. 적용 배치 인디케이터(412)는 적절한 압력이 피험자의 조직에 대해 얻어지는지 여부를 사용자에게 알리기 위해 제공되어, 프로시저가 시작되도록 허용한다.

[0174] 또한, 도 14는 제어기(700), 상단 하우징(420), 측면 하우징(422 및 424), 및 내부 보호 쉘(432)에 연결하기 위한 커넥터(426)(일정한 비율로 도시되지 않음)를 포함하는 다수의 구성 요소를 나타낸다. 단부 캡(428)과 함께 전방 캡(430)이 제공된다. 다양한 전기 기계적 서브 조립체(450)가 또한 제공되며, 이들 중 몇몇은 위에서 설명되었다.

[0175] 또한, 도 15a는 카트리지 로딩, 전극 삽입 및 주입 기능에 대응하는 카트리지 압력 센서 컨택(434) 및 서브 조립체(452) 그리고 관련 센서를 나타내는 어플리케이터(400)의 보다 상세한 도면을 도시한다.

[0176] 또한, 도 16은 로딩 구동 서브 조립체(454) 및 카트리지 로딩 서브 조립체(456)를 포함하는 서브 조립체 그룹(452)의 상세도를 도시한다. 서브 조립체의 동작은 위에서 설명되었다.

[0177] 또한, 도 17a는 로딩 구동 서브 조립체(454)의 보다 상세한 도면을 도시하며, 그 동작에 대한 일반적인 사항은 위에서 설명되었다. 여기서, 로딩은 카트리지 조립체(100) 상의 플래그에 의해 트리거링되고, 플래그의 검출은 스위치(464)에서 시스템이 트리거링되도록 한다는 것을 알아야 한다. 로딩 구동 서브 조립체는 브래킷(466 및 468)을 사용하여 어플리케이터 하우징에 장착된다. 모터(444)의 작용은 모터 구동 샤프트(462)에 의해 피니언 기어 조립체(448)로 전달된다.

[0178] 또한, 도 17b는 삽입/주입 구동 조립체(456)의 보다 상세한 도면을 도시한다. 이러한 구성 요소 중 많은 부분이 위에서 설명되었다. 여기서 작동 가능한 구성 요소는 장착 브래킷(476)에 의해 어플리케이터 하우징에 장착된다는 것을 알 수 있다. 전극(122) 및 니들(105)의 삽입 후에, 니들(105)의 플런저는 주입 구동 플런저(484)에 의해 눌려지고, 그 작용에 의해 니들의 오리피스로부터 약물이 방출된다. 주입 구동 플런저는 주입 구동 모터 및 기어 조립체(486)에 의해 구동된다.

[0179] 일반적으로, 주입 구동 조립체(486)에 의해 구동되는 주입 구동 플런저는 그것이 더 이상 전방, 즉 원위로 움직일 수 없는 지점까지 전방으로 이동하여, 각각의 스트로크의 단부에 도달했다는 것을 표시한다. 이러한 표시는 일반적으로 실질적으로 상승하는 주입 구동 모터(486)에서 사용되는 전류에 의해 주어지며, 이는 저장소 플런저가 저장소의 단부에 도달하여 주입이 완료되었다는 것을 나타낸다. 그러나, 어떤 경우에는, 모터의 회전수를 사용하여 얼마나 많은 약물이 전달되었는지를 결정할 수 있다. 그러한 피처를 사용하여 약물의 계량된 도우징을 지원하거나 또는 전달량이 예를 들어 저장소(101)의 전체 체적이 주입될 것으로 예상되는 예상된 총량 내에 있지 않지만, 그러나 플런저 로드의 위치에 기초하여 비어 있지 않은 경우에 사용자에게 통보할 수 있다. 이러한 상황은 프로시저가 완료될 때까지, 예를 들어, 카운트다운 타이머가 0으로 카운트다운될 때까지 사용자가 어플리케이터(400)를 피험자의 신체에 대해 유지하지 못하는 경우에 발생할 수 있다. 전술한 바와 같이, 피험자에 대한 힘이 더 이상 검출되지 않는 중간 프로시저 시간 프레임에서, 임피던스 체크는 전극이 피험자 내에 여전히 존재하는지 여부를 결정하기 위해 수행될 수 있다. 그렇지 않은 경우, 어플리케이터가 조기에 제거되었고, 신호가 주입 구동 모터(486)로 보내져서 주입을 중단하여, 피험자의 외부로 배출되는 약물의 양을 제한할 수 있다고 추정될 수 있다.

[0180] 도 19를 참조하면, 전기장 제어기/발생기(750) 및 핸들(702) 및 어플리케이터 크래들(706)을 포함하는 제어기 시스템/조립체(700)가 도시될 수 있다. 제어기는 탁상용뿐만 아니라 카트 장착형 용도로도 구성될 수 있다. 카트 장착형 구성에서 저장 빈(704)을 포함하는 것이 유리하다. 카트 장착형 구성에서의 제어기의 상세가 도 20a 내지 도 20d에 도시되어 있고, 작동 세팅 시 제어기 조립체를 움직하지 못하도록 고정하는 휠 로크, 피험자 준비 공급 장치, 저장소/바이알/주사기 등을 포함하는 공급 장치를 배치하기 위한 트레이(710)를 포함한다. 어플리케이터 커넥터 포트(708)는 어플리케이터(400)를 제어기 조립체(700)에 연결하기 위해 도시된다. 디스플레이(712)는 특히 첨부된 IFU에 관한 투여 프로시저의 상태를 표시한다.

[0181] 카트리지 배출 버튼(714)은 어플리케이터(400)로부터 카트리지 조립체(100)의 배출을 유발하기 위해 제공된다. 메뉴 내비게이션 버튼(716)은 디스플레이(712) 상에서 볼 수 있는 바와 같이 구성 요소의 내비게이션 및 조작을 허용한다. 원한다면, 경보 또는 다른 청취 가능한 인디케이터를 음소거하기 위해 음소거 버튼(718)이 제공된다. 유닛에 전원을 공급하기 위해 전력 버튼(722)이 제공되고, 메인 전력 스위치(726)(도 20d)가 턴온된 경우 활성화될 수 있다.

[0182] 디스플레이는 또한 배터리 백업 시스템이 제공되는 배터리 레벨의 표시를 제공하는 배터리 인디케이터(720)를 포함한다. 이러한 배터리 백업 시스템은 전력 손실로 인해 메인 전원이 유닛에 전력 공급하는 것을 방지하는 상황을 수용하기 위해 제어기/발생기(750)에 포함될 수 있다. 이는 메인 전력 하에서 프로시저가 시작되었지만 메인 전력 손실이 발생한 경우 백업으로 사용될 수도 있다. 이 경우 로직 및 제어 회로가 구현되어, 배터리 백업을 사용하여 프로시저를 완료할 수 있도록 메인으로부터 배터리 전력으로 본질적으로 원활한 전환을 제공한다. 제어기는 배터리가 메인 전력 손실 후 프로시저를 완료하기에 충분한 충전량을 가지고 있는지 여부를 모니터링할 수 있는 배터리 모니터링 회로를 포함하는 것이 유리하다. 일부 실시예에서, 제어기는 또한 배터리의 전류 충전 상태가 메인 전력 손실의 경우에 프로시저를 완료하기에 충분하지 않은 경우에 사용자에게 통지하기 위한 디스플레이를 포함한다.

[0183] 제어기(750)의 후면도가 도시되어 있는 도 20d를 참조하면, USB 포트(724), 메인 전력 스위치(726) 및 메인 전력 입력(728)을 포함하는 것으로 보여질 수 있다.

[0184] 도 21을 참조하면, 하나의 사용 방법에서, 흐름도(800)에 의해 도시된 바와 같이, 제어기/발생기(750)에 전력이 공급되고 그 프로그램이 자동으로 시작된다(단계 802). 어플리케이터가 연결되고(단계 804), 어플리케이터가

아직 연결되지 않은 경우, 사용자에게 이러한 동작을 수행하라는 지시 또는 명령이 디스플레이 스크린(712) 상에 디스플레이될 수 있다. 시스템은 제어기/발생기(750)의 적절한 작동을 보장할 뿐만 아니라 제어기/발생기(750)에 대한 어플리케이터(400)의 정확한 연결을 보장하는 자가 테스트를 수행할 수 있다(단계 806).

[0185] 프로그램은 디스플레이 스크린이 투여 부위의 준비에 대해 사용자에게 지시를 제공하게 할 수 있다(단계 808). 이 단계에는 올바른 약물 제제가 전달되고 있는지, 만료되지 않았는지, 금기 사항이 검토되었는지, 그리고 경고/예방 조치가 준수되었는지 여부를 확인하는 단계를 포함할 수 있다.

[0186] 사용자는 그 후 용기 캡을 제거하고, 저장소(101)를 카트리지 조립체(100)에 삽입한다(단계 810). 일부 실시예에서, 사용자는 카트리지 조립체에서 저장소의 적절한 배치를 나타내는, 가청 촉각 또는 햅틱 클릭을 경험한다(단계 811).

[0187] 사용자는 카트리지 조립체(100)를 어플리케이터(400)에 삽입한다(단계 816). 그 후 에러 상태가 예를 들어 적절한 저장소 배치에 대해 테스트되고(단계 818), 만일 이것이 검출되면, 프로시저는 정지되고, 에러 메시지가 디스플레이되고, 사용자는 치료 동작을 취하도록 지시를 받는다. 에러 상태가 정정될 수 있다면, 예를 들어 사용자가 저장소를 부적절하게 삽입하고 카트리지 브리치를 결합 또는 폐쇄하지 않았다면, 사용자는 카트리지를 제거하고 저장소를 적절히 재삽입하도록 지시될 수 있다(상태 820). 일부 경우에, 카트리지는 자동으로 배출되고, 다른 경우에 사용자는 이를 수행하기 위해 "카트리지 배출" 버튼을 푸시해야 할 수도 있다. 예를 들어 카트리지 브리치가 폐쇄된 다른 에러 상태에서는, 사용자는 새로운 카트리지를 사용하도록 지시될 수 있다.

[0188] 어떤 경우이든, 일단 장치 셋업이 완료되고 "에러 없음" 상태가 달성되면, 사용자는 약물 투여 및 전기 천공 요법(단계 822)으로 진행할 수 있다.

[0189] 제어기의 주요 기능은 약물의 원하는 전달을 달성하기 위해 필요한 전기장을 생성하고, 셋업 및 사용 중에 시스템의 작동을 제어하고, 셋업 및 사용 중에 시스템의 상태를 모니터링하고, 그리고 셋업 및 사용 중에 시스템의 상태를 사용자에게 전달하는 것이다. 일부 실시예에서, 제어기는 통상적인 사용 중에 오류 조건의 해결 동안뿐만 아니라 사용자 교육의 맥락에서 장치의 사용에 대한 권고 및 지시를 제공할 수 있다.

[0190] 제어기 시스템 및 제어기 작동 방법은 마이크로 프로세서, 마이크로 제어기, 프로그래밍 가능한 로직 제어기를 포함하는 임의의 개수의 컴퓨팅 장치를 이용하여 완전히 구현될 수 있다. 전형적으로, 명령어는 일반적으로 비일시적인 컴퓨터 판독 가능 매체 상에 레이아웃되며, 이들 명령어는 컴퓨팅 장치 내의 프로세서가 본 개시의 방법을 구현할 수 있도록 하기에 충분하다. 컴퓨터 판독 가능 매체는 실행될 때 랜덤 액세스 메모리에 로딩되는 명령어들을 갖는 하드 드라이브 또는 솔리드 스테이트 스토리지일 수 있다. 예를 들어 복수의 사용자 또는 임의의 일 사용자로부터의 어플리케이션에 대한 입력은 임의의 개수의 적절한 컴퓨터 입력 장치에 의한 것일 수 있다. 예를 들어, 사용자는 키패드, 키보드, 마우스, 터치스크린, 조이스틱, 트랙 패드, 다른 포인팅 장치 또는 임의의 다른 컴퓨터 입력 장치를 사용하여 계산과 관련된 데이터를 입력할 수 있다. 데이터는 또한 삽입된 메모리 칩, 하드 드라이브, 플래시 드라이브, 플래시 메모리, 광학 매체, 자기 매체 또는 임의의 다른 유형의 파일 저장 매체를 통해 입력될 수 있다. 출력은 사용자가 볼 수 있는 디스플레이에 결합된 비디오 그래픽 카드 또는 통합 그래픽 칩셋을 통해 사용자에게 전달될 수 있다. 대안적으로, 시스템은 전자 문서의 하나 이상의 포맷을 출력할 수 있거나 또는 프린터가 결과의 하드 카피를 출력하도록 채용될 수 있다. 이 교시가 주어지면, 임의의 개수의 다른 유형의 출력도 본 발명에 의해 고려되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 출력은 메모리 칩, 하드 드라이브, 플래시 드라이브, 플래시 메모리, 광학 매체, 자기 매체 또는 임의의 다른 출력 유형에 저장될 수 있다. 또한, 본 개시는 임의의 개수의 상이한 유형의 컴퓨팅 장치 상에서 구현될 수 있다는 것을 알아야 하며, 이는 예를 들어 퍼스널 컴퓨터, 랩톱 컴퓨터, 노트북 컴퓨터, 넷북 컴퓨터, 핸드헬드 컴퓨터, 개인 휴대 정보 단말기, 휴대 전화, 스마트 폰, 태블릿 컴퓨터 및 이러한 목적을 위해 특별히 설계된 장치를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 스마트 폰 또는 wi-fi-연결된 장치의 사용자는 무선 인터넷 연결을 사용하는 서버로부터 자신의 장치에 어플리케이션의 카피를 다운로드한다. 적절한 인증 프로시저 및 안전한 거래 프로세스는 판매자에게 지불이 이루어지도록 제공할 수 있다. 어플리케이션은 모바일 연결을 통해 또는 WiFi 또는 다른 무선 네트워크 연결을 통해 다운로드할 수 있다. 그 후 어플리케이션은 사용자에 의해 실행될 수 있다. 이러한 네트워크 연결된 시스템은 복수의 사용자가 시스템 및 방법에 개별적인 입력을 제공하는 구현에 대해 적합한 컴퓨팅 환경을 제공할 수 있다. 어플리케이터의 제어가 고려되는 이하의 시스템에서, 복수의 입력은 복수의 사용자가 동시에 관련 데이터를 입력하게 허용할 수 있다.

부호의 설명

[0191]

도면 부호	부분
100	카트리지 조립체
101	저장소 또는 용기(사전 로딩되거나 또는 사전 로딩되지 않은 주사기일 수 있음)
102	외부 카트리지, 일명 하우징이라고 함
103	내부 카트리지
104	내부 카트리지 캡
105	니들
106	외부 카트리지 캡
108	정렬 가이드/스플레이 피처
110	외부 (안전) 카트리지 캡
112	카트리지 브리치
114	카트리지 로크 링
116	용기 검출 스프링
118	용기 검출 캡
120	저장소 또는 용기 인터로크, 일명 용기 삽입 트리거, 또는 용기 인터로크라고 함
122	전극
124	전극 지지부
126	힘 컨택 스프링
128	힘 컨택 픽업
130	전극 컨택
131	어플리케이터에 결합하기 위한 외측 외부 카트리지 전극 부분
132	스틱 실드 지지부
133	내부 카트리지에 결합하기 위한 내측 외부 카트리지 전극 부분
134	스틱 실드
135	외부 카트리지에 결합하기 위한 근위 내부 카트리지 전극 부분
137	조직 삽입을 위한 원위 내부 카트리지 전극 부분
138	힘 컨택 가요성 회로
139	전극 견부 또는 벤드
140	저장소 또는 용기 로딩 포트 또는 용기 로딩 포트
142	저장소 또는 용기 수용 체적 또는 용기 수용기
144 & 144'	저장소 또는 용기 로크아웃 홀(제 1 또는 제 2 세트) 또는 용기 로크아웃 홀
146	광학적 가시선
148	삽입 검출기, 예를 들어 어플리케이터 내의 이미터/컬렉터 IR 센서
150	내부 카트리지 수용 체적
152	니들 허브
154	랙
156	방출 포트
158	용기 캡
159	플런저 스토퍼
160	가요성 회로
162	제 1 패드 세트
164	제 2 패드 세트
166	스틱 실드 너브
167	스틱 실드 홀
168	스플레이 피처
170	스틱 실드를 위한 정렬 가이드 홀
172	개시 플래그
174	계속 플래그
176	외부 카트리지 캡 후크
178	외측 카트리지 캡 모따기 표면
180	정렬 가이드/스플레이 실드(108)의 후크 결합 벽
182	스틱 실드 유지 후크
184	제 1 깊이 유지 벽

186	제 2 깊이 유지 벽
188	초기 또는 휴지 유지 벽
190	리마인더 탭
192	전극 지지 전극 홀
194	전극 지지 니들 홀
196	전극 지지 전극 홀 지지 구조
198	전극 지지 벽
400	어플리케이터
401	어플리케이터 카트리지 조립체 수용 포트
402	핸들
403	하우징에 의해 한정되는 카트리지 조립체 수용 체적; 또는 카트리지 조립체 수용기
404	사용자 인터페이스
406	다중 도체 케이블
407	트리거
408	주입 깊이 선택 인디케이터(들)
409	주입 깊이 선택 버튼(들)(다른 구현예에서는 토글 또는 다른 형태일 수 있음)
410	프로시저 카운트다운 타이머
412	적용 배치 인디케이터

414	프로시저 오류 인디케이터
416	프로시저 완료 인디케이터
418	전력 인디케이터
420	상단 하우징
422	제 1 측면 하우징
424	제 2 측면 하우징
426	전기 커넥터
428	단부 캡
430	전방 캡
432	내부 보호 쉘
433	모터 구동 장치(444)에 대한 전기 컨택
434	카트리지 힘 센서 컨택
435	스위치용 커넥터
436	카트리지 로딩 센서
438	카트리지 로딩된 센서
440	가이드 또는 트랙
442	카트리지 가이드 레일
444	로딩 구동 모터
446	모터 트리거 커넥터
448	피니언 기어 조립체
450	전자 기계식 서브 조립체
452	카트리지 로딩, 전극 삽입, 및 주입 서브 조립체
454	로딩 구동 서스 조립체
456	카트리지 로딩 서브 조립체
462	모터 구동 샤프트
464	시스템 트리거 스위치
466	기어 커버 브래킷
468	장착 브래킷
470	스프링 커버/카트리지 인터페이스
471	스프링 커버 홀
472	전극/니들 삽입 스프링
476	장착 브래킷
478	삽입 기구 기어 구동 링
479	삽입 기어 링
480	플래그 홀더

481	삽입 기구 플래그
482	삽입 기구 구동 모터
483	삽입 기구 위치 센서
484	주입 구동 플런저
486	주입 구동 모터 및 기어링
488	유지 포스트(유지 피쳐)
490	제 1 깊이에 대한 채널
491	로크 탭
492	제 2 깊이에 대한 채널
494	접합 벽
496	어플리케이터 전기 천공 전극 컨택
700	제어기 조립체
702	핸들
704	저장 빈
706	어플리케이터 크래들
708	어플리케이터 커넥터 포트
710	트레이
712	디스플레이 스크린
714	카트리지 배출 버튼
716	메뉴 네비게이션 버튼
718	음소거 버튼
720	배터리 인디케이터
722	전력 버튼
724	USB 포트
726	메인 전력 스위치
728	메인 전력 포트
750	전기장 발생기

예

하기의 실시예는 단지 예시적인 목적으로만 제공되며, 본 명세서에서 제공된 청구범위를 제한하지 않는다.

예 1. TDS-IM(TriGrid Delivery System) 장치를 갖는 핵산 기반 생물 약제의 전기 천공 매개형 근육 내 투여.

상지 또는 하지의 골격근에서 핵산 시퀀스의 세포 내 전달은 예시적인 장치, 예를 들어 본 명세서에 제공된 바와 같이 TDS-IM(TriGrid Delivery System) 모델 II의 사용으로 향상될 수 있다. 일부 실시예에서, TDS-IM 장치는 TDS-IM 장치로 연구 논문 사용을 위해 승인된 치료제와 함께 사용된다. 예시적인 실시예에서, 승인된 약제는 핵산, 즉 DNA 또는 RNA이다. 일부 실시예에서, TDS-IM 장치의 사용은 이를 필요로 하는 피험자로 제한된다.

투여를 위한 시스템을 시작하기 위해, 장치의 메인 전력은 자극기에 연결되고 시스템 배터리는 사용을 위해 적절하게 충전된다. 메인 전력 스위치가 켜지고, 전방 패널 전력 버튼이 눌려진다. 어플리케이터는 어플리케이터 커넥터에 연결된다. 어플리케이터의 적절한 연결은 어플리케이터 전력 인디케이터의 조명으로 확인된다. 시스템이 모든 자체 검사를 완료하면 시작 스크린이 나타난다. OK 버튼을 누르면 프로시저 투여가 진행된다.

주사기를 TDS-IM 카트리지에 삽입하기 위해, 주사기 캡이 주사기로부터 제거되고, 주사기 플랜지는 TDS-IM 카트리지 주사기 로딩 포트와 정렬된다. 주사기가 제 위치에 스냅되고, TDS-IM 카트리지에 완전히 착좌되어야 한다. 일단 주사기가 로딩되면, 계속하기 위해 펄스 자극기에서 OK 버튼을 누른다. 카트리지가 어플리케이터 내로 로딩될 때까지 카트리지 캡은 카트리지에 부착된 채로 유지되어야 한다.

주사기 로딩된 카트리지를 어플리케이터 내로 삽입하기 위해, 카트리지는 카트리지 주사기 로딩 포트가 상향으로 향하게 하여 어플리케이터와 정렬된다. 카트리지가 어플리케이터 내로 삽입될 때, 카트리지는 어플리케이터의 완전히 로딩된 위치로 자동으로 드로잉된다. 카트리지의 성공적인 로딩이 자극 장치에 표시된다. 카트리지가 로딩되면, 어플리케이터가 크래들로 리턴되고, 피험자의 적절한 주입 부위가 선택된다. 일부 실시예에서, 근육 내 핵산 전달을 위한 주입 부위는 견봉 돌기(견갑골)의 가장자리 아래의 약 3개의 손가락 폭에서 내측 삼각근이다. 예시적인 실시예에서, 내측 삼각근에서의 주입 깊이는 약 0.75" 내지 1.25"(19 내지 30 ㎜)이다. 일부 실시예에서, 근육 내 핵산 전달을 위한 주입 부위는 엉덩이와 무릎 사이의 대략 중간 지점에서 외측 광근(바깥쪽 허벅지)이다. 예시적인 실시예에서, 외측 광근에서의 주입 깊이는 약 1.0" 내지 1.5"(25 내지 38 ㎜)이다. 주입 부위가 선택되면, 주입 부위/깊이에 해당하는 주입 깊이 선택 버튼이 이어지는 어플리케이터 깊이 선택 버튼이 가압된다. 일부 실시예에서, 주입 깊이 선택 인디케이터는 선택된 주입 깊이를 확인하는 솔리드 조명으로 변한다. 일부 실시예에서, 우측의 깊이 선택 버튼은 더 깊은 주입 깊이에 대응한다. 일 실시예에서, 초기에 선택된 주입 부위가 변경되고, 다른 주입 깊이에 대응하는 선택 버튼이 눌러지고, 선택 주입 깊이 스크

린이 복귀할 때 다른 주입 깊이가 선택된다.

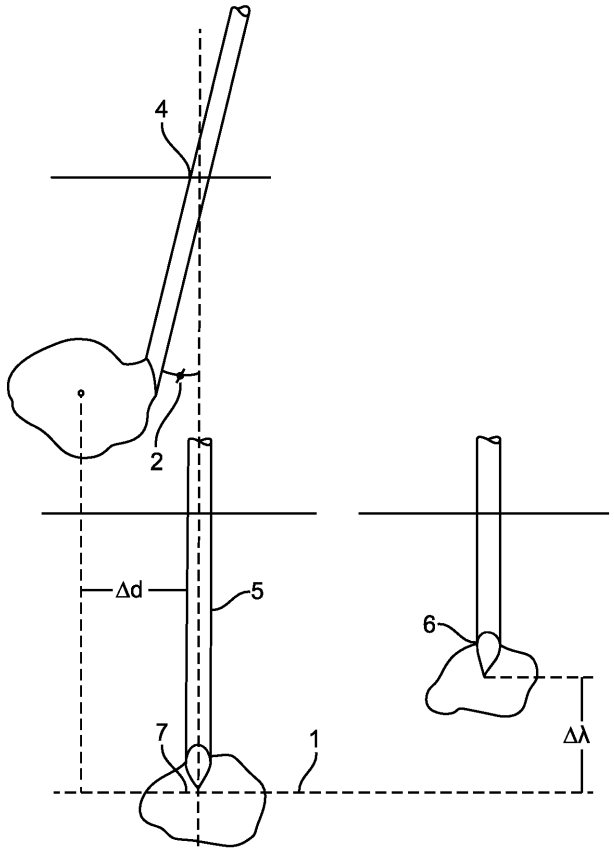
피험자에게 TDS-IM 장치를 통해 승인된 약제의 투여를 시작하기 위해, 카트리지 캡이 제거되고 폐기된다. 이 장치는 타겟 주입 부위와 정렬되고 이에 대해 견고하게 가압된다. 장치가 피험자 주입 사이트에 견고하게 가압되면, 어플리케이터 배치 인디케이터의 4개의 바 모두가 조명되고, 프로시저 카운트다운 타이머가 투여 프로시저의 남은 시간을 나타내는 "8" 초로 조명된다. 압력이 일관되게 유지되는 동안 투여될 제제에 대해 어플리케이터 트리거가 눌려진다. 프로시저 카운트다운 타이머가 "0"에 도달하면, 전기 자극이 전달된다. 투여 프로시저가 완료되면, 프로시저 완료 인디케이터가 조명되고, 장치는 주사 부위로부터 철회될 수 있다. 프로시저가 완료되거나 또는 프로시저 오류 인디케이터가 조명될 때까지 장치는 주입 부위로부터 철회될 수 없다. 장치가 투여 프로시저 동안 문제점을 검출하는 일부 실시예에서, 장치는 투여 프로시저를 중단하고, 프로시저 오류 인디케이터를 조명한다. 장치가 투여 프로시저를 중단하고 장치가 신속하게 피험자로부터 제거되는 예시적인 실시예에서, 장치의 자극기 디스플레이는 추가의 명령을 제공한다.

필요로 하는 피험자에게의 제제 투여가 완료된 후에 어플리케이터로부터 카트리지를 배출하기 위해, 자극기 상에 위치된 배출 버튼이 눌려진다. 어플리케이터는 어플리케이터로부터 수동으로 제거될 수 있는 위치까지 카트리지를 자동으로 전진시킨다. 일단 카트리지가 움직이는 것을 정지하면, 화살표로 표시된 카트리지 측면을 잡아당겨 카트리지를 어플리케이터로부터 꺼낼 수 있다. 카트리지를 제거한 후, 주사기 플런저 위치를 검사함으로써 전체 주입의 완료를 확인할 수 있다. 장치를 끄기 위해, 어플리케이터를 홀스터에 배치시키고, 전방 패널 전력 버튼을 5 초 동안 가압한다.

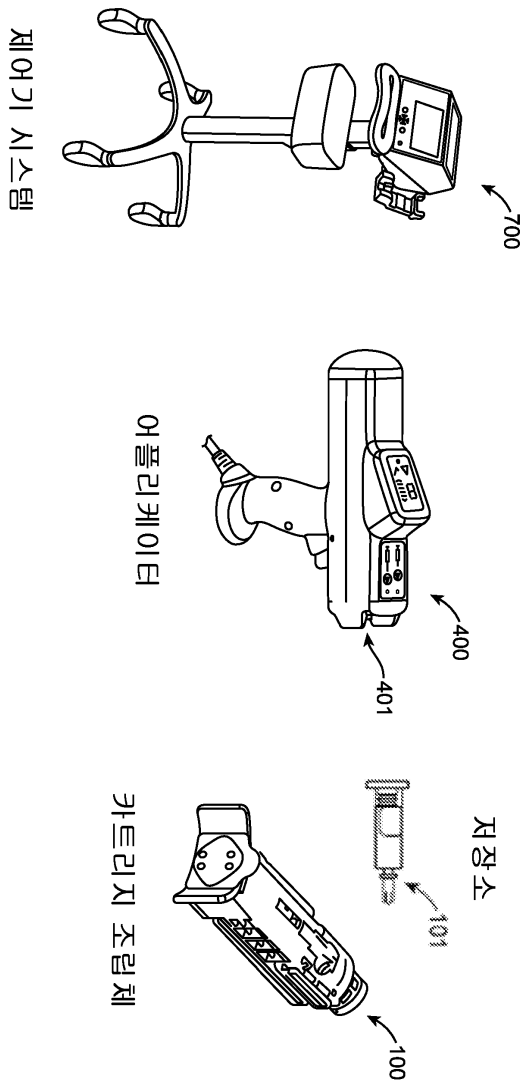
본 발명의 바람직한 실시예가 본 명세서에 도시되고 설명되었지만, 그러한 실시예들이 단지 예로서만 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 다수의 변형, 변경 및 치환이 이제 본 개시 내용을 벗어나지 않고 당업자에게 발생할 것이다. 본 명세서에 기술된 실시예들에 대한 다양한 대안들, 또는 본 명세서에 설명된 이들 실시예들 또는 양태들 중 하나 이상의 조합이 본 개시를 실시하는데 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 이하의 청구범위는 본 개시의 범위를 정의하고, 이들 청구항들의 범위 내에 있는 방법 및 구조 및 그 등가물들은 이에 의해 커버되는 것으로 의도된다.

도면

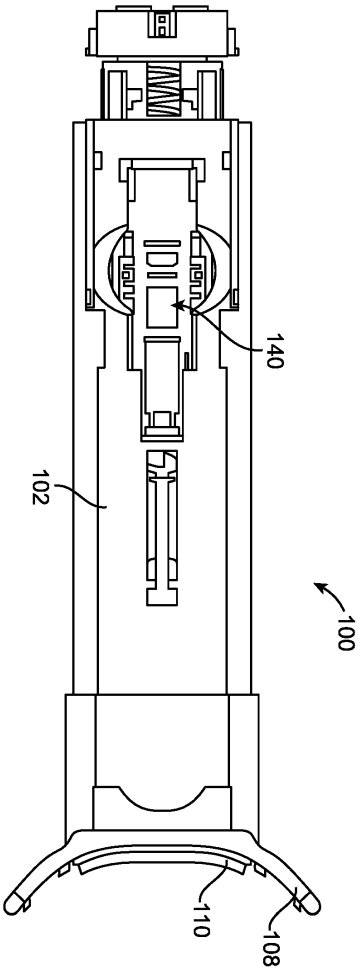
도면1



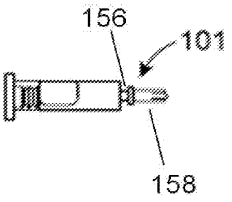
도면2



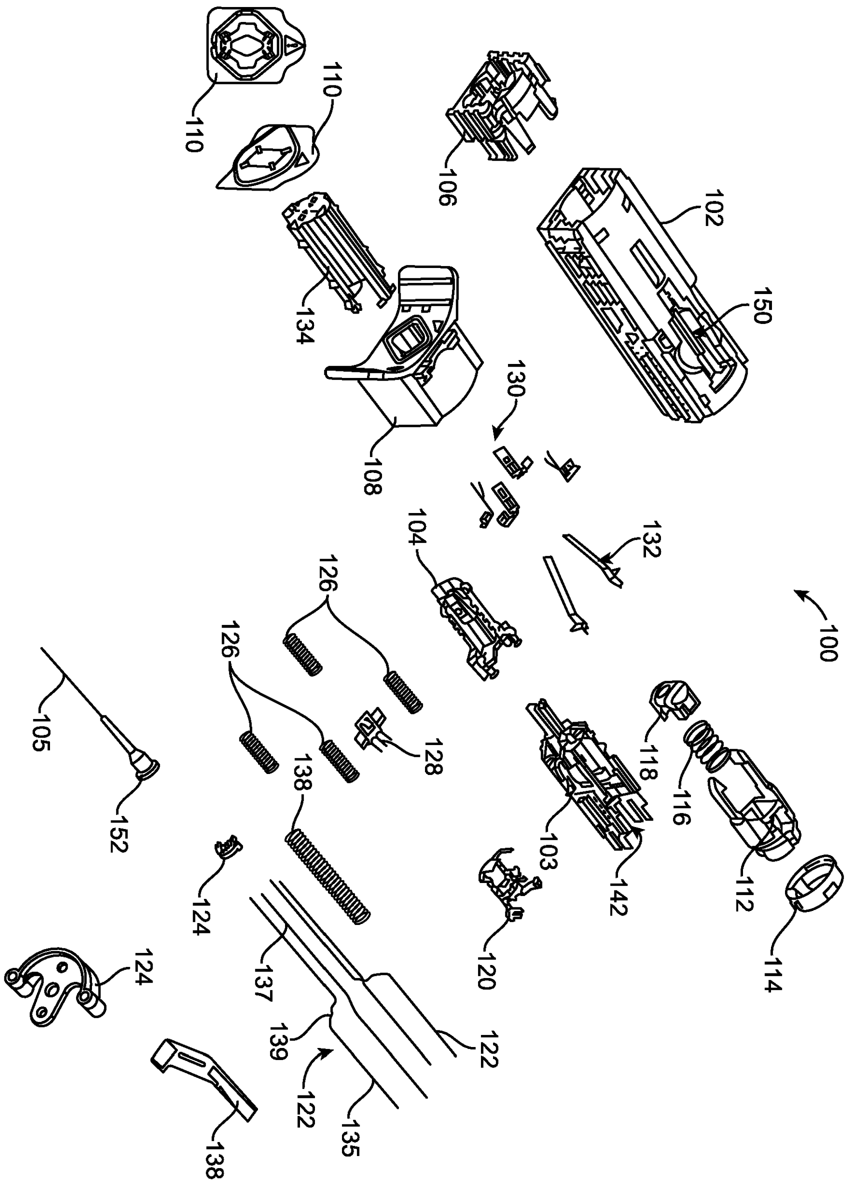
도면3a



도면3b

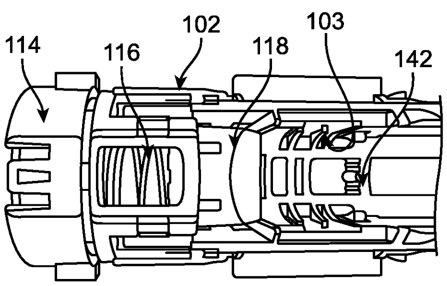


도면4



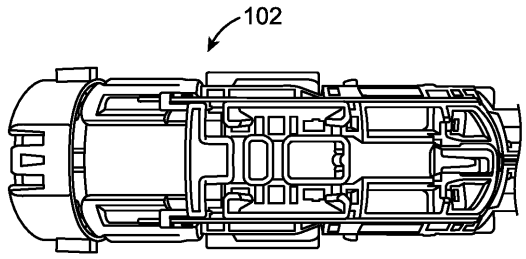
110
110
106
102
150
134
108
130
104
132
100
126
126
128
105
152
138
118
116
103
142
112
124
124
137
120
114
139
122
122
135
138

도면5a

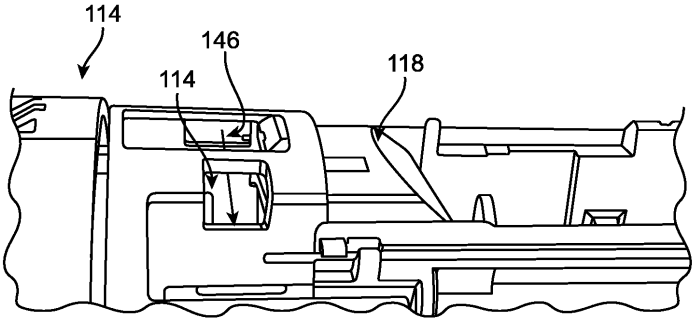


114
116
102
118
103
142

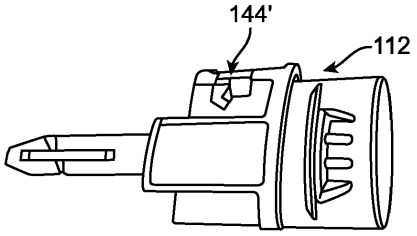
도면5b



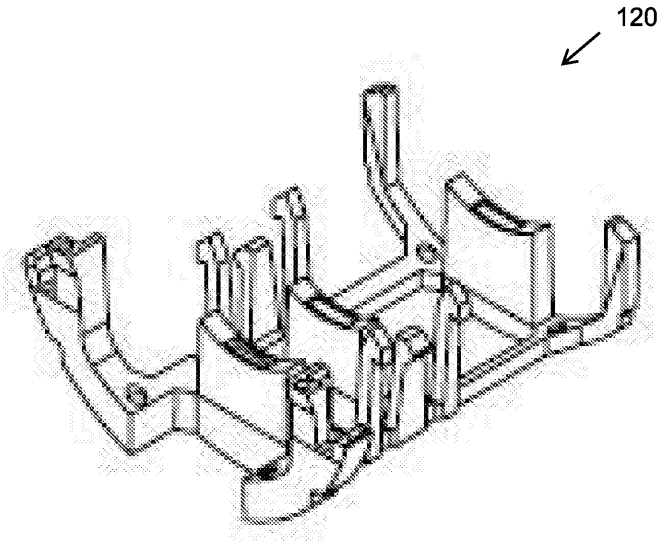
도면5c



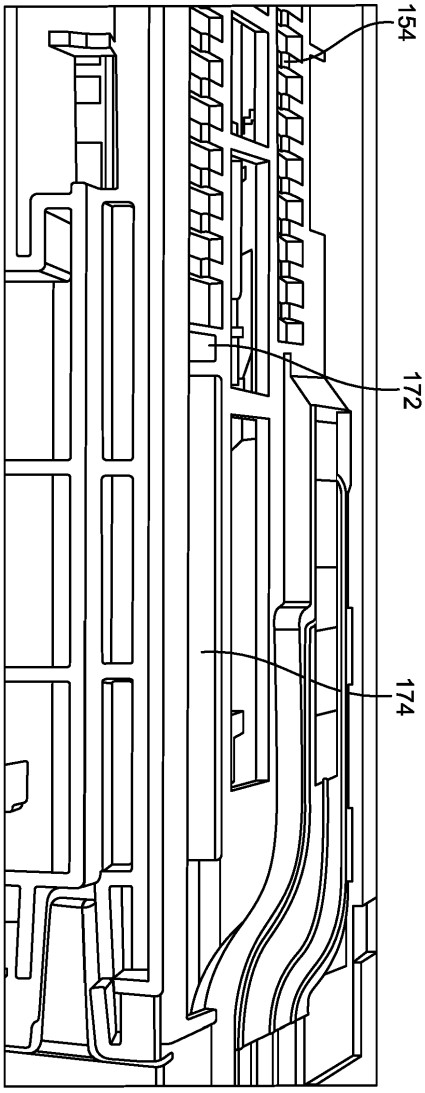
도면5d



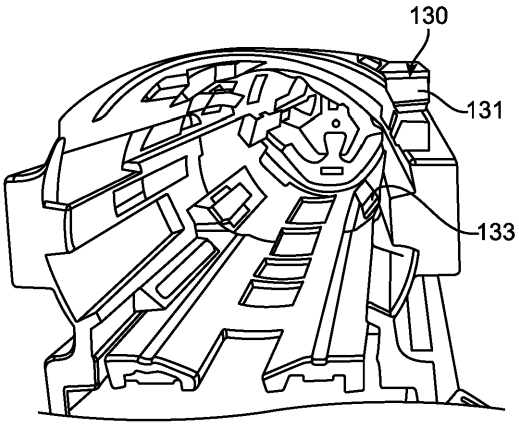
도면5e



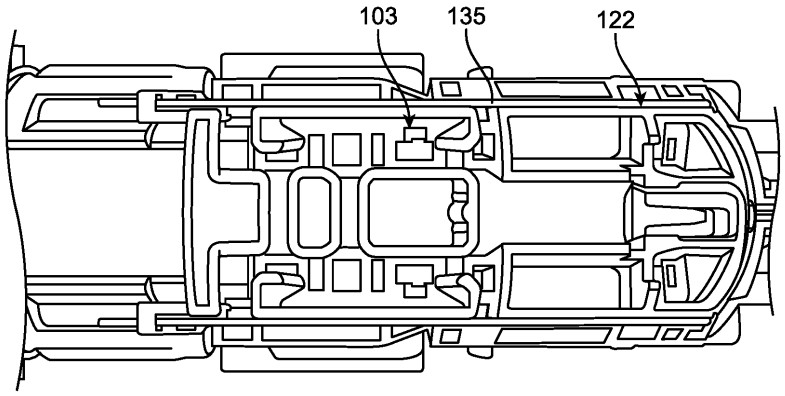
도면6



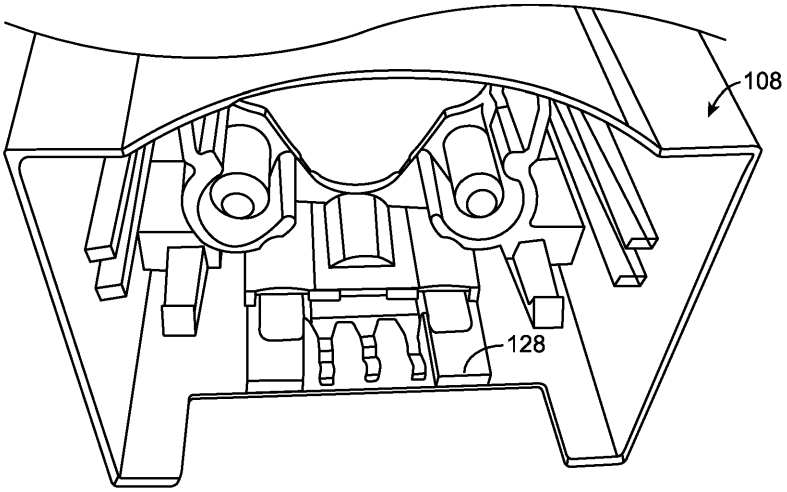
도면7a



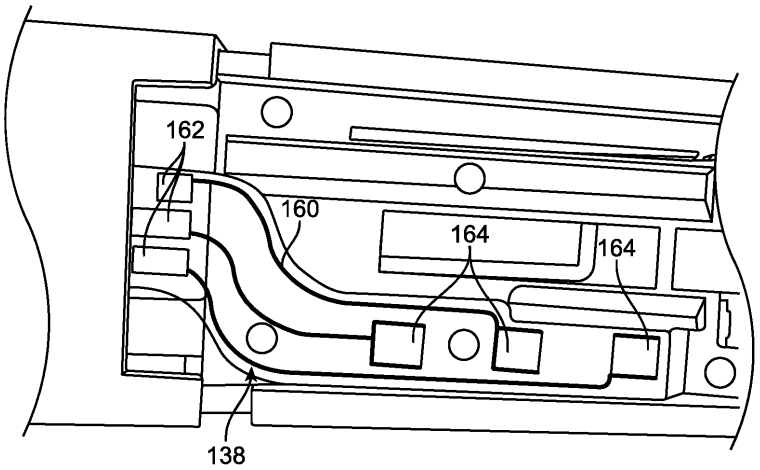
도면7b



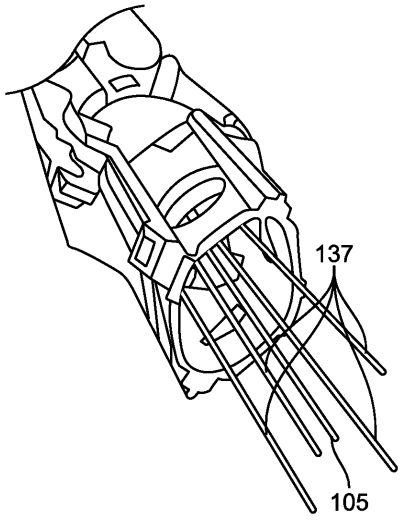
도면8a



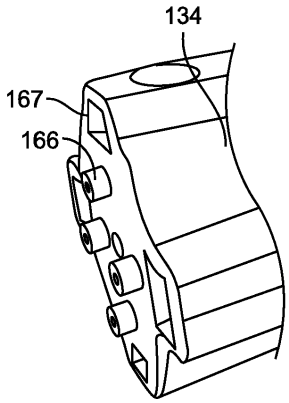
도면8b



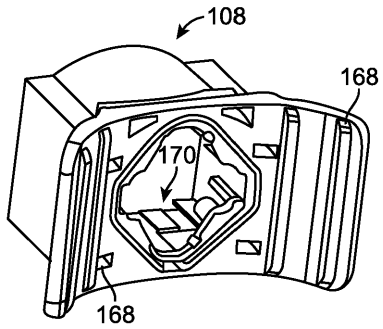
도면9a



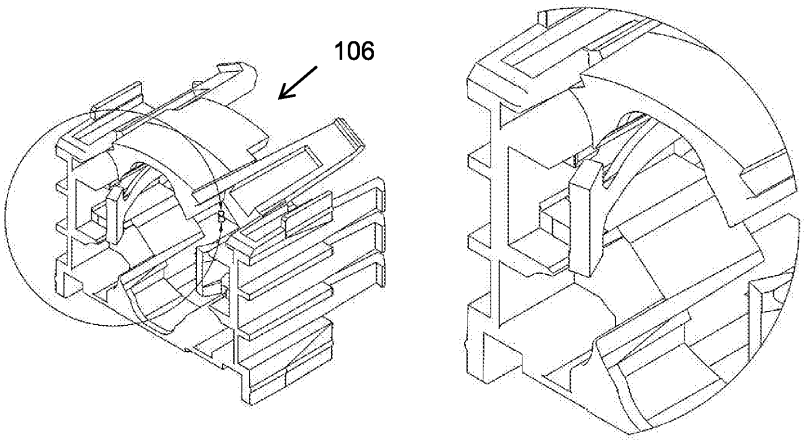
도면9b



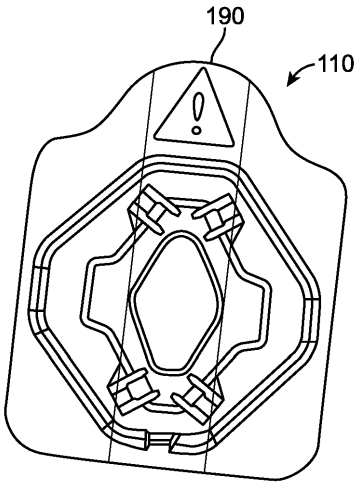
도면9c



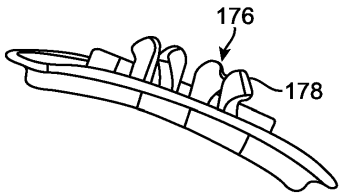
도면9d



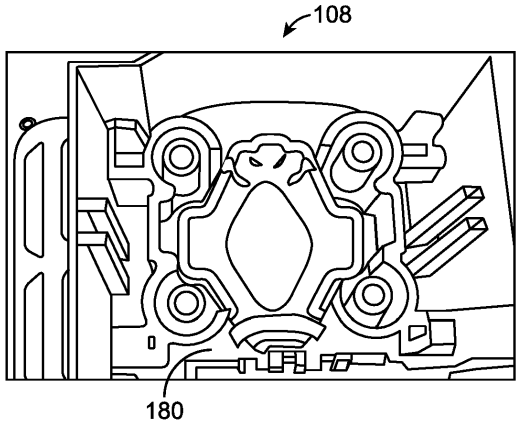
도면10a



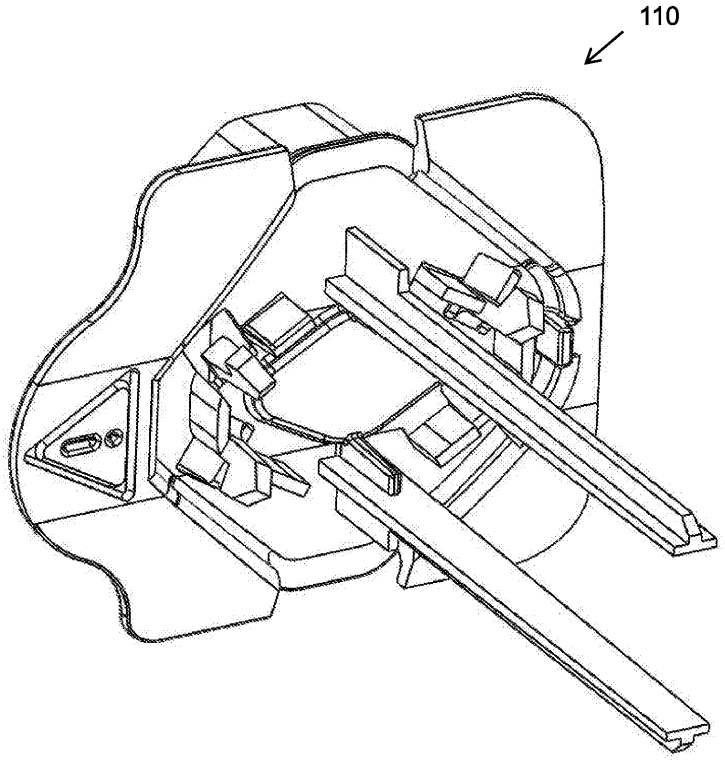
도면10b



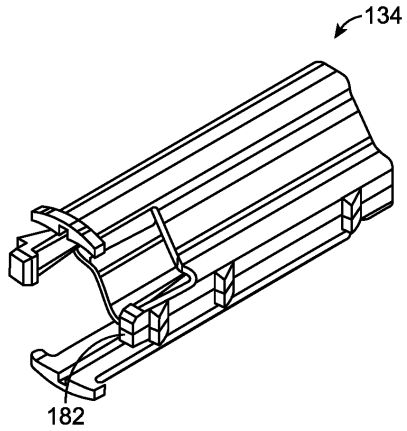
도면10c



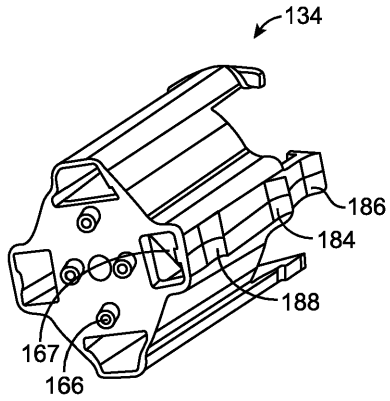
도면10d



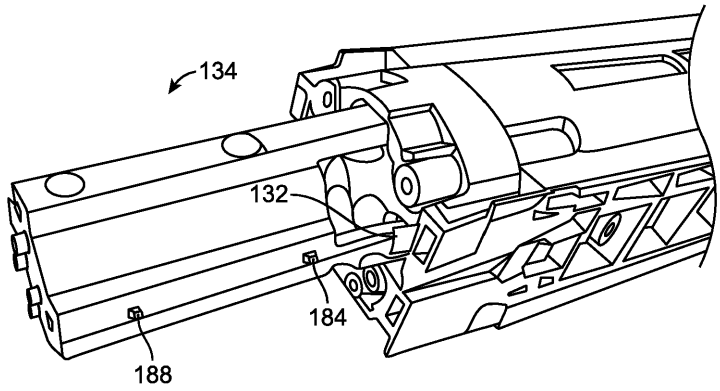
도면11a



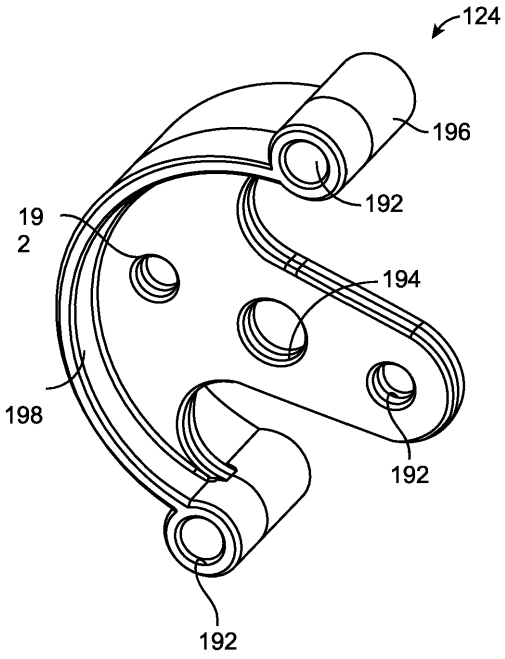
도면11b



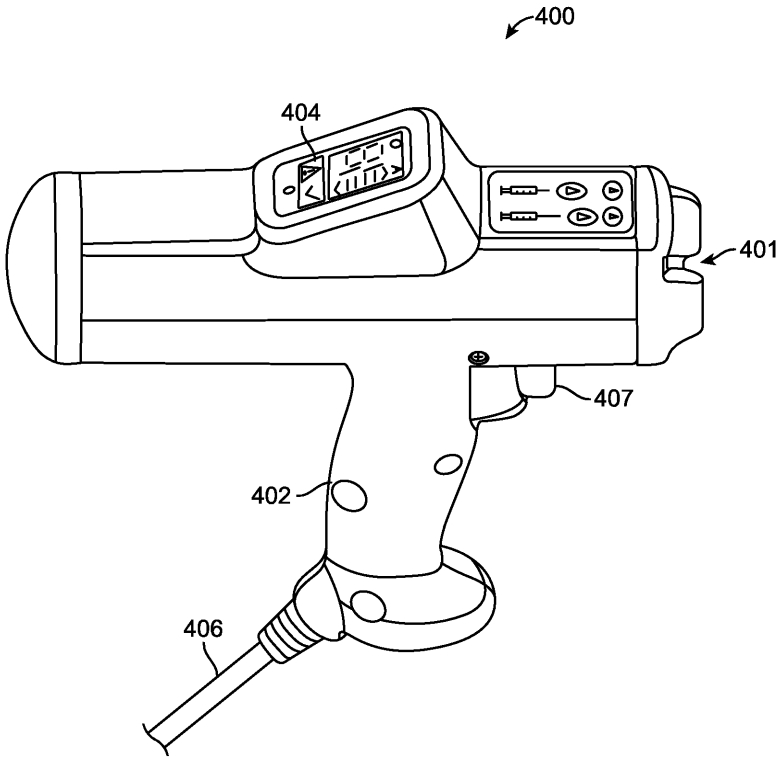
도면11c



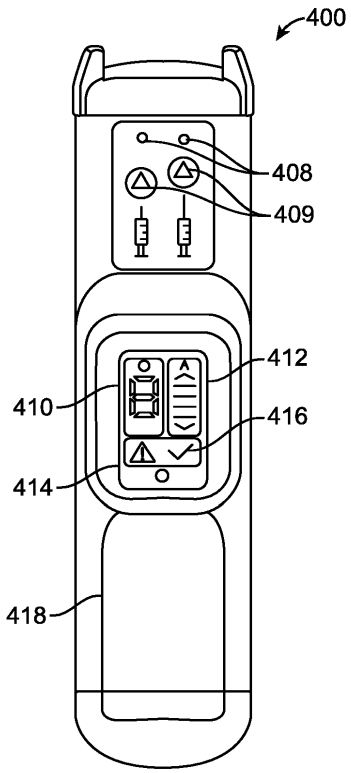
도면12



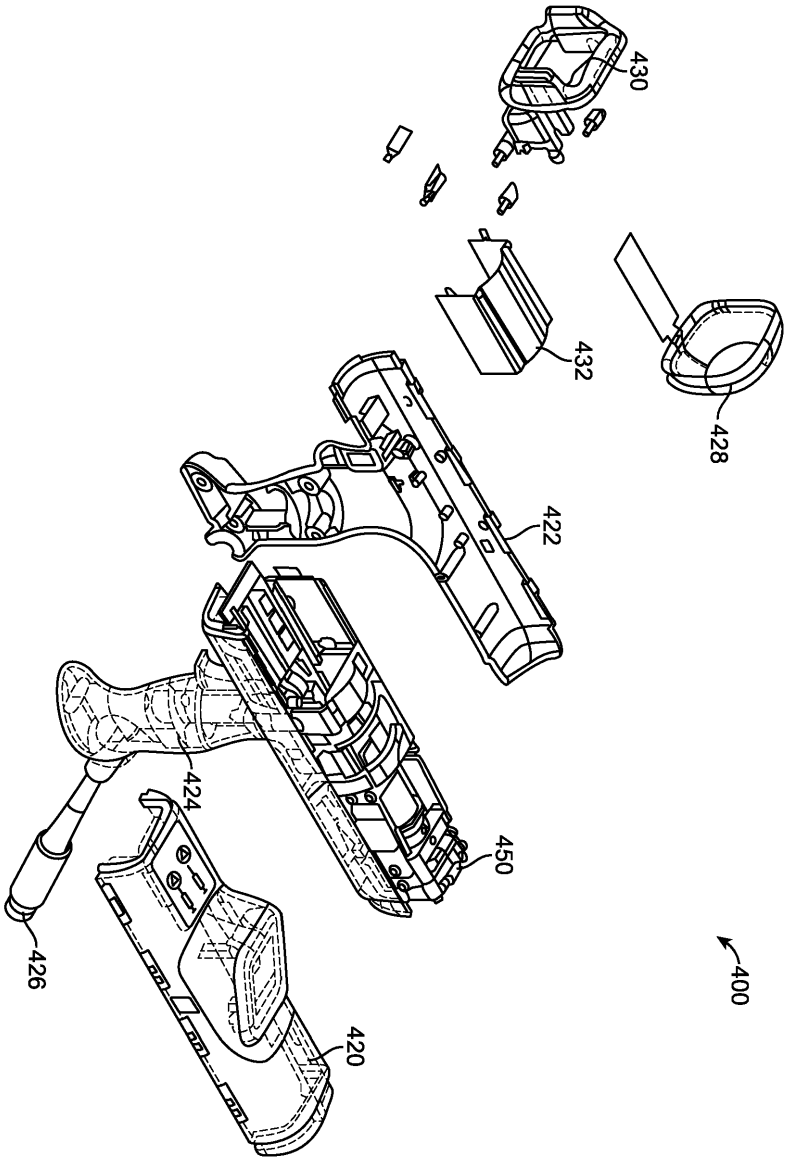
도면13a



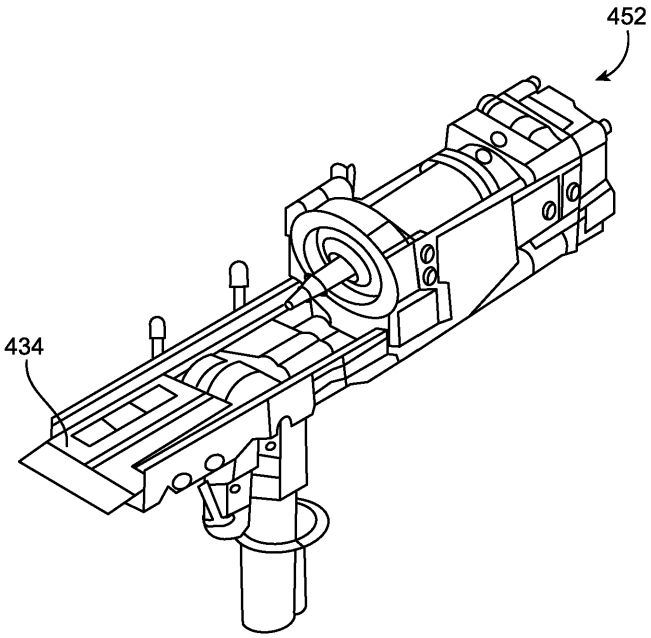
도면13b



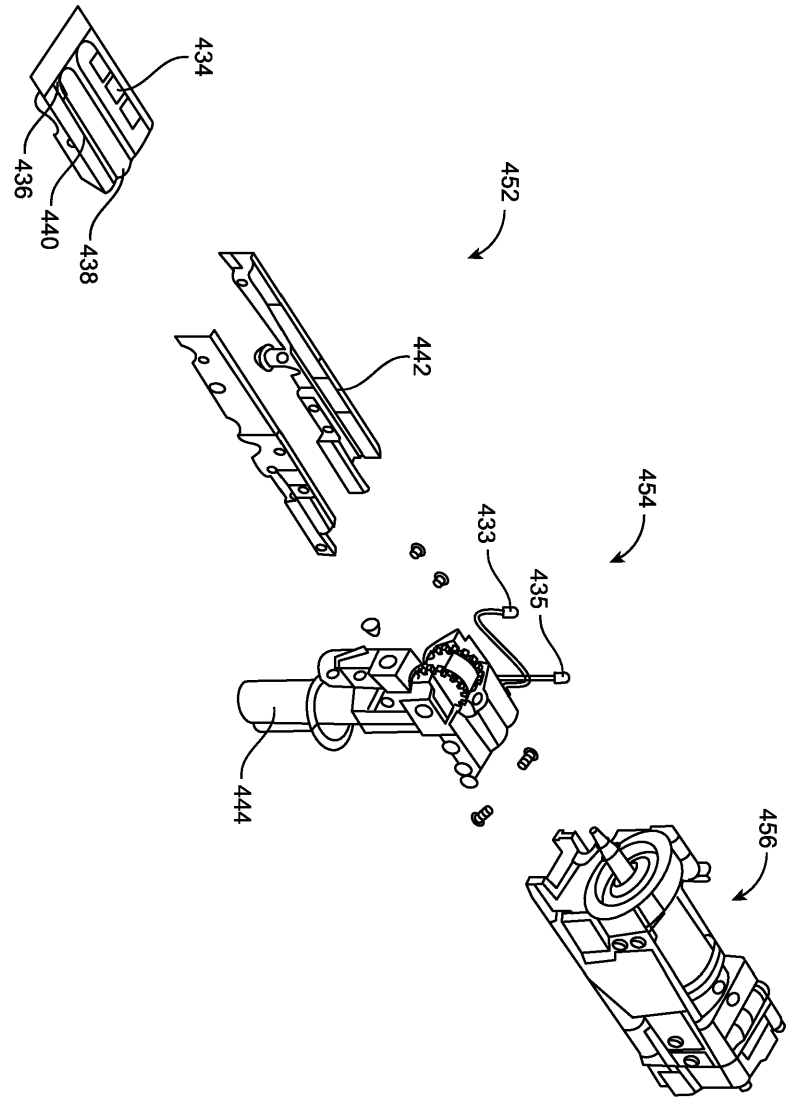
도면14



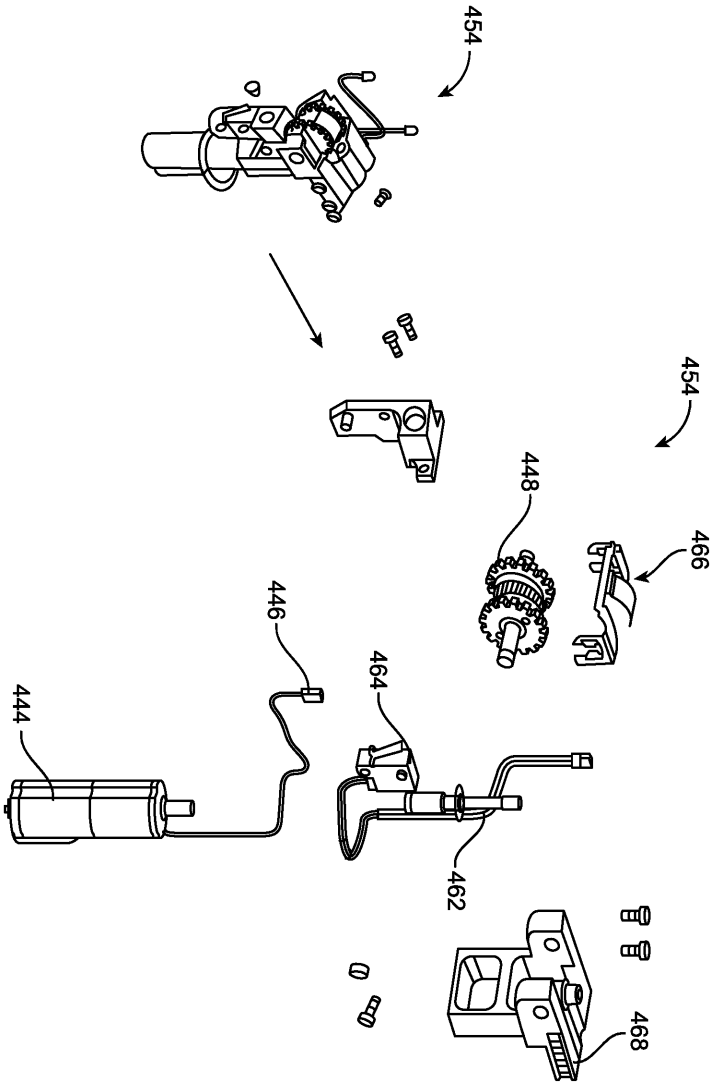
도면15



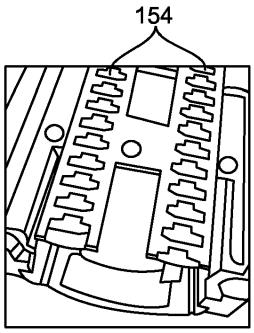
도면16



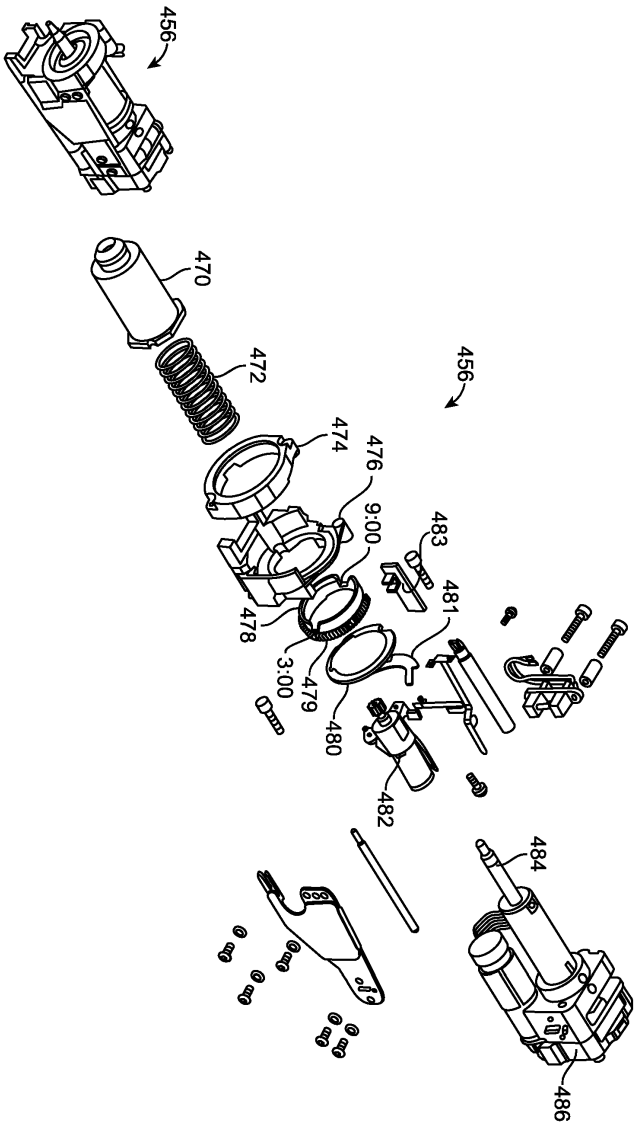
도면17a



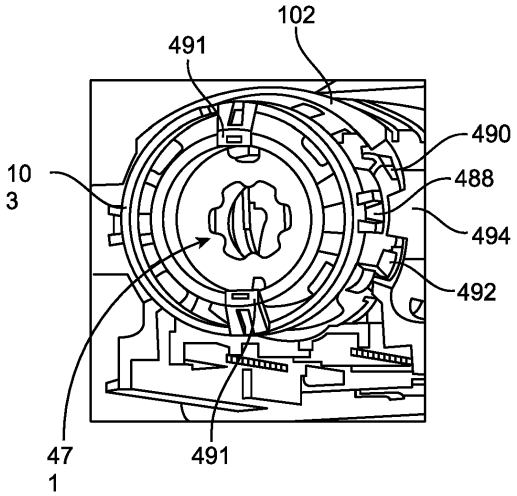
도면17b



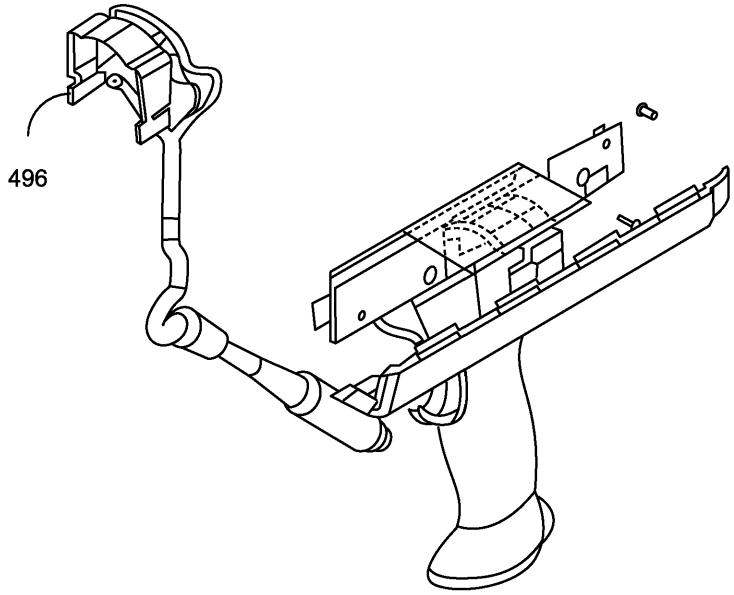
도면18a


456
470
472
456
474
476
9:00
483
481
478
3:00
479
480
482
484
486

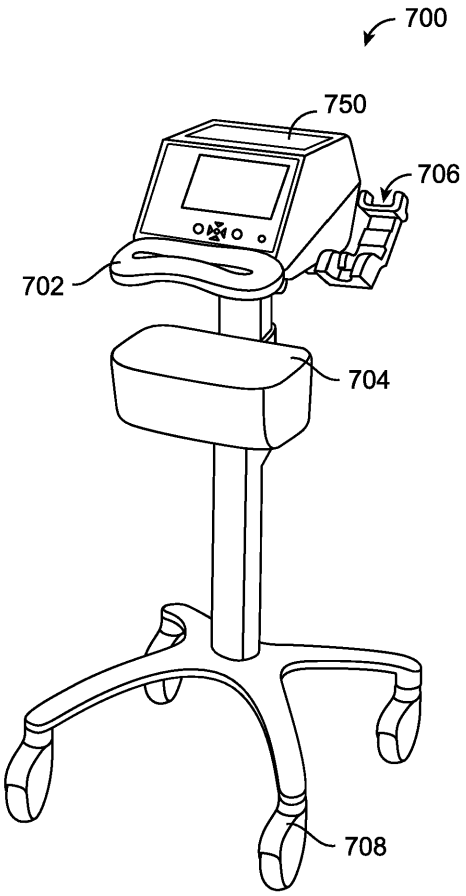
도면18b


102
491
490
10
3
488
494
492
47
1
491

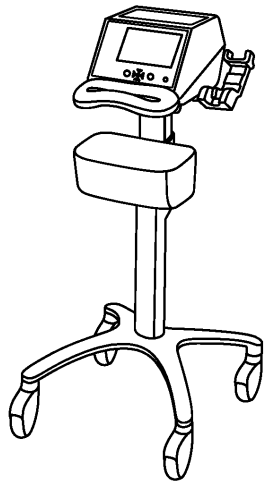
도면18c



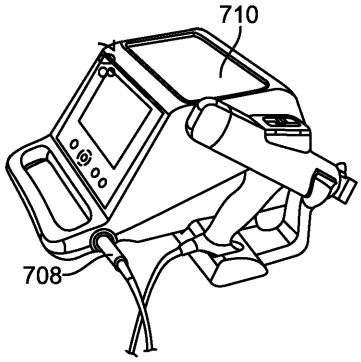
도면19



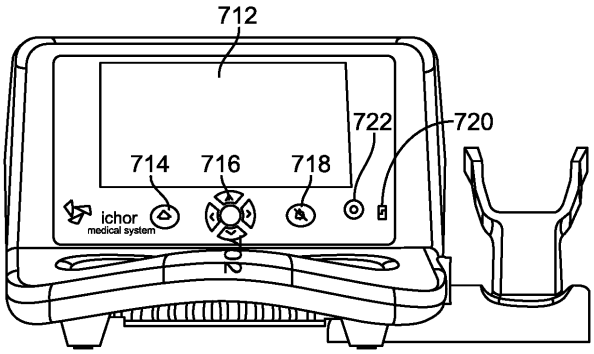
도면20a



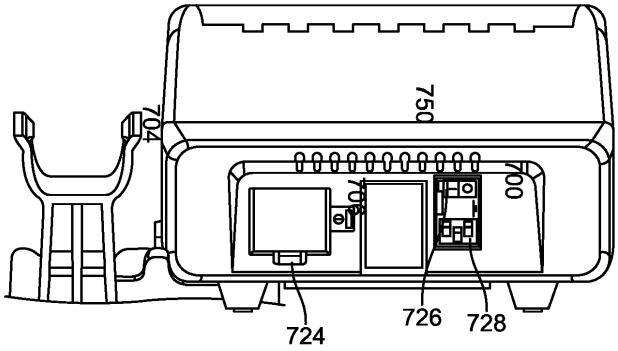
도면20b



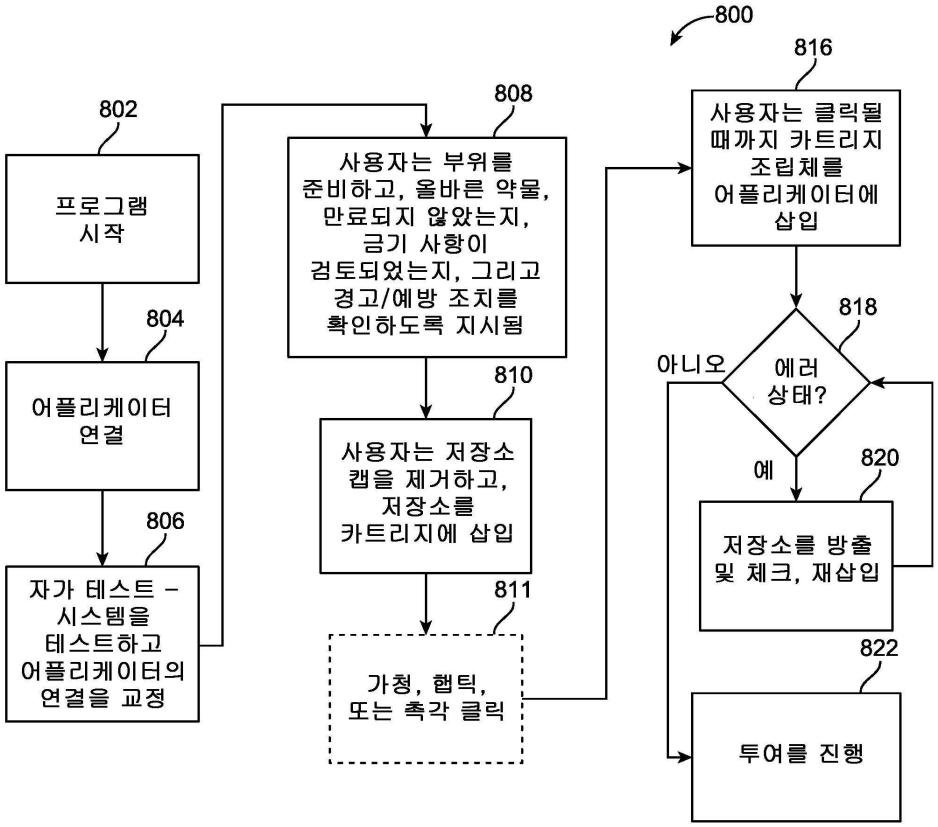
도면20c



도면20d


750
704
700
706
724
726
728

도면21


800
802
프로그램 시작
804
어플리케이터 연결
806
자가 테스트 - 시스템을 테스트하고 어플리케이터의 연결을 교정
808
사용자는 부위를 준비하고, 올바른 약물, 만료되지 않았는지, 금기 사항이 검토되었는지, 그리고 경고/예방 조치를 확인하도록 지시됨
810
사용자는 저장소 캡을 제거하고, 저장소를 카트리지에 삽입
811
가청, 햅틱, 또는 촉각 클릭
816
사용자는 클릭될 때까지 카트리지 조립체를 어플리케이터에 삽입
818
에러 상태?
아니오
예
820
저장소를 방출 및 체크, 재삽입
822
투여를 진행