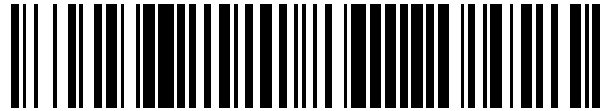


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 037**

51 Int. Cl.:

A61N 1/30 (2006.01)

A61M 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2003 E 03762794 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1519770**

54 Título: **Dispositivo de electroporación y aparato de inyección**

30 Prioridad:

04.07.2002 GB 0215523

04.07.2002 GB 0215529

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.11.2013

73 Titular/es:

GENETRONICS, INC. (100.0%)

11494 Sorrento Valley Road

San Diego, CA 92121-1318, US

72 Inventor/es:

MATHIESEN, IACOB;

TJELLE, TORUNN, ELISABETH;

REKDAHL, KNUT, ARVID, SORENSEN y

DAVID-ANDERSEN, BJORN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 429 037 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de electroporación y aparato de inyección.

La presente invención está relacionada con la inyección de sustancias en tejidos y, en una aplicación preferida, con la administración por electroporación, es decir, el proceso de introducir sustancias en células durante o después de la aplicación de un campo eléctrico. Más particularmente, la presente invención está relacionada con un dispositivo que se puede utilizar en la administración por electroporación.

La electroporación se utiliza, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer o la terapia génica. La electroporación proporciona un método de administración de productos farmacéuticos o ácidos nucleicos (p. ej. ADN) en las células, por ejemplo las células de músculo esquelético. De este modo, por ejemplo, el músculo puede ser estimulado eléctricamente al mismo tiempo o poco después de que se inyecte la sustancia farmacéutica o el ADN. Este método funciona sobre el principio de que las células actúan como un condensador eléctrico generalmente incapaz de pasar corriente. Al someter a las células a un campo eléctrico se crean unos microporos o estructuras permeables transitorias en la membrana de la célula. La permeabilidad o los poros son lo suficientemente grandes como para permitir que los productos farmacéuticos y/o ADN obtengan acceso a las celdas. Con el tiempo, los poros de la membrana celular se cierran y la célula vuelve a ser impermeable.

Se han sugerido diversos dispositivos para efectuar la electroporación. El documento US 6.208.893 describe un aparato de plantilla de electrodo que tiene una pluralidad de perforaciones a través de las cuales se extiende una pluralidad de electrodos de aguja, cada perforación se conecta por separado a un conductor de modo que cada uno de los electrodos se puede conectar a un suministro de energía en uso.

Se puede proporcionar una parte aislante a lo largo de la parte media de cada electrodo para aislar el tejido corporal adyacente a la parte aislada de la aguja del campo eléctrico producido por el electrodo en uso. Además, uno o más de los electrodos de aguja pueden ser huecos y pueden incluir unas aberturas a través de las cuales se pueden inyectar sustancias medicinales en el tejido corporal.

El documento EP0693951B describe un dispositivo para la implementación de electroquimioterapia. El dispositivo comprende unas agujas de electrodo a través de las cuales se aplican impulsos eléctricos. Las agujas de electrodo son huecas para permitir que sean inyectadas sustancias activas localmente en el tejido corporal a tratar. Se pueden proporcionar unos agujeros a lo largo de la longitud de las agujas, así como en los extremos de las mismas, para mejorar la distribución de las sustancias inyectadas. También se puede proporcionar una funda aislante sobre una parte de la longitud de las agujas como unos medios para prevenir la aplicación de impulsos eléctricos a determinadas zonas.

La presente invención, por lo menos en sus realizaciones preferidas, trata de proporcionar un dispositivo que se puede utilizar en electroporación in vivo, en particular en la terapia génica.

Un problema de la electroporación es que el ADN se inyecta de manera intramuscular y puede quedar atrapado entre los haces musculares o en el tejido adiposo entre las células musculares. Además, el ADN puede ser detenido por los tendones u otras barreras de tejido conjuntivo. Esto hará más difícil obtener una distribución uniforme del ADN por toda la zona de tejido en el que se va a aplicar un campo eléctrico. Es importante hacer coincidir el volumen cubierto por el campo eléctrico aplicado durante la electroporación con el lugar de inyección de ADN para limitar la distribución del campo eléctrico o el volumen de ADN. Un problema adicional es que cuando se lleva a cabo en los seres humanos, las inyecciones de grandes volúmenes de fluido en un sitio pueden causar un gran dolor al paciente.

El documento US 5273525 describe un aparato como en el preámbulo de la reivindicación 1. En un primer aspecto, la presente invención proporciona un aparato para inyectar un fluido en tejido corporal según la reivindicación 1. Esto tiene la ventaja de que la capacidad de inyectar el fluido gradualmente mientras se está insertando la aguja conduce a una distribución más uniforme del fluido a través del tejido corporal. También se cree que el dolor experimentado durante una inyección se reduce debido a la distribución del volumen de fluido que se inyecta en una zona más grande.

Además, la inyección automática de fluido facilita la monitorización y registro automáticos de una dosis real de fluido inyectado. Estos datos pueden ser almacenados por una unidad de control para fines de documentación si así se desea.

Se apreciará que la velocidad de inyección puede ser lineal o no lineal y que la inyección se lleva a cabo preferiblemente después de que las agujas se hayan insertado a través de la piel del sujeto a tratar y mientras se insertan aún más en el tejido corporal.

Los tejidos adecuados en los que se puede inyectar fluido por parte del aparato de la presente invención incluyen el tejido tumoral, la piel o el tejido hepático pero preferiblemente será tejido muscular.

- 5 Preferiblemente, el aparato comprende además unos medios de inserción de aguja para guiar la inserción de la aguja en el tejido corporal. Todavía más preferiblemente, la velocidad de inyección de fluido es controlada por la velocidad de inserción de la aguja. Esto tiene la ventaja de que tanto la inserción de la aguja como la inyección de fluido pueden ser controladas, de tal manera que la velocidad de inserción se puede hacer coincidir con la velocidad de inyección según se desee. También hace que el aparato sea más fácil para que un usuario lo maneje.
- Si se desea se podrían proporcionar unos medios para insertar automáticamente la aguja en tejido corporal.
- 10 Un usuario podría elegir cuando comenzar la inyección de fluido. Idealmente, sin embargo, la inyección se comienza cuando la extremidad de la aguja ha llegado a tejido muscular y el aparato preferiblemente incluye unos medios para sentir cuando se ha insertado la aguja a una profundidad suficiente para que comience la inyección del fluido. Esto significa que se puede pedir que la inyección de fluido comience automáticamente cuando la aguja ha llegado a la profundidad deseada (que normalmente será la profundidad a la que empieza el tejido muscular). La profundidad a la que empieza el tejido muscular podría hacerse que fuera, por ejemplo, una profundidad preestablecida de inserción, tal como un valor de 4 mm, que se consideraría suficiente para que la aguja pasara a través de la capa de piel.
- 15 En una realización preferida, los medios sensibles comprenden una sonda de ultrasonidos.
- En una realización preferida alternativa, los medios sensibles comprenden unos medios para sentir un cambio en la impedancia o la resistencia. En este caso, los medios como tales no pueden registrar la profundidad de la aguja en el tejido corporal pero en cambio están adaptados para sentir un cambio en la impedancia o en la resistencia, cuando la aguja se mueve desde un tipo diferente de tejido corporal al músculo. Cualquiera de estas alternativas proporciona unos medios sensibles relativamente precisos y sencillos de manejar para que la inyección pueda comenzar. La profundidad de inserción de la aguja puede además ser registrada si así se desea y podría ser utilizada para controlar la inyección de fluido, de tal manera que el volumen de fluido que se va a inyectar se determina cuando se está registrando la profundidad de inserción de la aguja.
- 20 El aparato comprende además preferiblemente: una base para soportar la aguja y un alojamiento para recibir la base en el mismo, en donde la base es movable con respecto al alojamiento, de tal manera que la aguja se retrae dentro del alojamiento cuando la base está en una primera posición hacia atrás relativa al alojamiento y la aguja se extiende fuera del alojamiento cuando la base está en la segunda posición adelantada dentro del alojamiento. Esto es ventajoso para un usuario ya que el alojamiento puede ser alineado sobre la piel de un paciente, y las agujas se pueden insertar entonces en la piel del paciente moviendo el alojamiento con respecto a la base.
- 25 Como se ha señalado anteriormente, es deseable conseguir una velocidad controlada de inyección de fluido, de tal manera que el fluido se distribuya de manera uniforme por toda la longitud de la aguja cuando se inserta en la piel. Preferiblemente por lo tanto, los medios de administración de fluido comprenden unos medios impulsores de pistón adaptados para inyectar fluido a una velocidad controlada.
- 30 Los medios impulsores de pistón podrían ser activados, por ejemplo, por un servomotor. Preferiblemente sin embargo, los medios impulsores de pistón son accionados por la base que se mueve en la dirección axial con respecto al alojamiento.
- Se apreciará que se podrían proporcionar unos medios alternativos para la administración de fluido. De este modo, por ejemplo, en lugar de un sistema de pistón y jeringa se podría proporcionar un recipiente cerrado que se puede estrujar para la administración de fluido con una velocidad controlada o no controlada.
- 40 El aparato descrito más arriba podría utilizarse para cualquier tipo de inyección. Sin embargo, se prevé que sea particularmente útil en el campo de la electroporación y por lo tanto preferiblemente comprende unos medios para aplicar un voltaje a la aguja. Esto permite que la aguja sea utilizada no sólo para la inyección sino también como un electrodo durante la electroporación. Esto es particularmente ventajoso ya que significa que el campo eléctrico se aplica a la misma zona que el fluido inyectado. Tradicionalmente ha habido un problema con la electroporación ya que es muy difícil alinear con precisión un electrodo con el fluido inyectado previamente y por lo tanto los usuarios han tendido que inyectar un mayor volumen de fluido que el necesario en una zona más grande y aplicar un campo eléctrico por una mayor área para intentar garantizar una superposición entre la sustancia inyectada y el campo eléctrico. Utilizando la presente invención, tanto el volumen de fluido inyectado como el tamaño del campo eléctrico aplicado se pueden reducir mientras se consigue un buen ajuste entre el campo eléctrico y el fluido.
- 45 Como ayuda para el personal médico que puede tratar un gran número de pacientes en un día, el aparato puede comprender también unos medios para registrar la identidad de un sujeto a tratar y los datos de un proceso de tratamiento.
- 50 Además, se puede proporcionar un envase de dispensación de fluido para su uso en el aparato de la invención, en el que se proporciona un código de barras en el envase para identificar el contenido del mismo. Este código de barras podría ser reconocido por un generador de impulsos utilizado en la electroporación que sería programado
- 55

para establecer automáticamente la velocidad de inyección y las condiciones de electroporación necesarias para el código de barras.

Desde un aspecto adicional, que no se reivindica, la presente invención proporciona un método para inyectar un fluido en tejido corporal, el método comprende: inyectar el fluido en el tejido corporal a través de una aguja hueca mientras dicha aguja se inserta en dicho tejido corporal. La inyección de fluido gradualmente mientras se está insertando la aguja conduce a una distribución más uniforme del fluido a través del tejido corporal. También se cree que el dolor experimentado durante una inyección se reduce debido a la distribución del volumen de fluido que se inyecta en una zona más grande.

Preferiblemente, la extremidad de aguja se inserta primero en la piel y luego se lleva a cabo la inyección mientras la aguja se inserta aún más en el tejido corporal.

Todavía más preferiblemente, la inyección se comienza cuando la aguja llega hasta una primera profundidad deseada en el tejido corporal y se detiene cuando la aguja llega hasta una segunda profundidad deseada en el tejido corporal.

El método de inyección descrito anteriormente puede ser utilizado ventajosamente junto con un método de electroporación en donde se inyecta fluido en tejido corporal mediante el método de inyección de la invención y entonces se aplica un voltaje a la aguja.

El método de inyección descrito anteriormente puede ser utilizado ventajosamente junto con un método alternativo de electroporación en donde se inyecta fluido en tejido corporal mediante el método de inyección de la invención, se retira la aguja del tejido corporal, se inserta un electrodo en el lugar de la aguja, y se aplica un voltaje al electrodo.

La terapia génica mediante electroporación implica administrar una dosis de entre aproximadamente 10 μ l y 10 ml (p. ej., entre 10 μ l y 1 ml, preferiblemente entre 100 μ l y 1 ml) de solución de ADN. El ADN es tóxico si se incorpora demasiado dentro de las células y por lo tanto la cantidad de ADN en la solución no debe ser demasiado alta. De este modo, las cantidades de solución son relativamente pequeñas y, especialmente en animales grandes tales como los seres humanos, es difícil de administrar tanto ADN como campo eléctrico en el lugar correcto en el músculo. Además, como las células tratadas no deben ser dañadas, el dispositivo de electroporación debe ser mucho más suave que los dispositivos de la técnica anterior cuyo uso principal es en el tratamiento del cáncer en el que se matan las células tratadas. Idealmente por lo tanto, el dispositivo de electroporación no debería producir campos indebidos y no debería incluir perforadores relativamente toscos o voluminosos de tejido.

En una realización preferida que no se reivindica, la presente invención proporciona un dispositivo de electroporación que comprende: una aguja para inyectar una sustancia en tejido corporal; y una funda aislante adaptada para rodear a la aguja y que tiene una o más aberturas formadas a lo largo de la longitud de la misma a través de las cuales se puede propagar el campo eléctrico en uso, en donde la aguja es axialmente movable respecto a la funda.

Este dispositivo tiene la ventaja de que si la aguja se utiliza también como un electrodo, como la aguja es movable axialmente respecto a la funda, la aguja se puede retirar de modo que la funda aislante rodee completamente la aguja después de que el dispositivo se haya insertado en el tejido corporal y antes de que se activen los medios de generación de campo eléctrico. De este modo, durante el uso, el campo eléctrico se propaga a través de las aberturas de la funda, y por tanto se evita la formación de intensidades no uniformes de campo eléctrico en el tejido corporal a tratar ya que no se crean efectos de borde.

Preferiblemente, la aguja para inyectar una sustancia en tejido corporal constituye también un electrodo a través del cual se propaga un campo eléctrico en uso. De este modo, en esta realización preferida, la aguja se puede conectar a una fuente de voltaje. Por supuesto se apreciará que, en una realización, la aguja podría permanecer conectada a la fuente de voltaje en todo momento.

Sin embargo, si es necesario, el dispositivo se puede adaptar para permitir que la aguja sea retirada de la funda aislante después de la inyección de la sustancia en el tejido corporal de modo que la aguja puede ser sustituida por una varilla de electrodo antes de la activación del campo eléctrico. Esto sería ventajoso por ejemplo para evitar la liberación de iones de metales no deseados por la aguja, que podría ser provocado por la aportación de una carga eléctrica en la aguja. En esta realización, la varilla de electrodo se dispondría para que esté completamente rodeada por la funda en uso por lo que, una vez más, no se producirían efectos de borde por el campo eléctrico en uso.

La funda podría formarse por cualquier material aislante eléctrico y biológicamente compatible. Preferiblemente sin embargo, la funda se forma a partir de politetrafluoroetileno (Teflón^{RTM}).

En la funda aislante podría proporcionarse cualquier número de aberturas. En una realización preferida, las aberturas se proporcionan solo a lo largo de una línea que se extiende axialmente en la funda. En una realización preferida alternativa, las aberturas se proporcionan para estar espaciadas alrededor de la circunferencia de la funda.

El número real y la disposición de aberturas previstas que se proporcionan en la funda dependerán de los patrones de campo eléctrico necesarios en el tejido a tratar.

5 Las aberturas en la funda aislante pueden formarse de varias maneras, tales como, pero no limitadas a: corte a través de la funda, empujando las aberturas fuera o ablación por láser. Cuando las aberturas se necesitan solo en un lado de la funda, durante la formación de aberturas se puede proporcionar una varilla dentro de la funda para evitar la formación de agujeros en ambos lados.

10 El dispositivo de electroporación podría utilizarse solo. Preferiblemente sin embargo, se utilizan juntos dos o más dispositivos de electroporación y, si es necesario, se podría utilizar cualquier número de dispositivos. De este modo, por ejemplo, se podría utilizar un grupo de cuatro, seis u ocho dispositivos. Cuando se utiliza uno o más dispositivos, las agujas y las fundas pueden montarse para extenderse hacia abajo a través de un bloque en el que se disponen de forma adyacente entre sí. En consecuencia, se apreciará que podría utilizarse cualquier número de agujas (es decir 1 o más).

15 Preferiblemente, se proporcionan unos medios de tal manera que en uso se determina la profundidad de inserción de una aguja y la inyección de una sustancia en el tejido corporal a tratar se comienza cuando la aguja ha llegado a la profundidad deseada.

Esto se cree que es novedoso e inventivo por derecho propio y por lo tanto desde un aspecto adicional la presente invención proporciona un dispositivo que comprende un aguja para la inyección de una sustancia en tejido corporal, y unos medios para sentir la profundidad de inserción de la aguja y comenzar la inyección de una sustancia a través de la aguja cuando se ha alcanzado la profundidad deseada.

20 Se podrían proporcionar diversos medios para determinar que la aguja haya llegado a la profundidad deseada para que comience la inyección. Por ejemplo, se pueden proporcionar unos medios para determinar la resistencia eléctrica del tejido, que variará dependiendo del tipo de tejido (dermis, grasa o tejido). Preferiblemente sin embargo, se puede proporcionar un contacto móvil en el dispositivo, de tal manera que en uso el contacto determina cuando se ha insertado la aguja a suficiente profundidad en el tejido corporal a tratar y luego provoca que comience la inyección de una sustancia. Esto permite que comience la inyección automática de una sustancia cuando la aguja llega a la profundidad correcta en el tejido corporal a tratar. La inyección puede ser llevada a cabo mientras la aguja es estacionaria o mientras se continúa insertando.

25 Todavía más preferiblemente, el contacto móvil determina además cuándo se ha insertado la aguja a la máxima profundidad en la que se debe llevar a cabo la inyección y entonces hace que se detenga la inyección de la sustancia. De esta forma, es posible que la sustancia sea inyectada automáticamente por la altura del tejido en el que se producirá un campo eléctrico en uso.

30 Visto desde un aspecto adicional, que no se reivindica, la invención proporciona un método para el tratamiento electroforético de un humano o animal no humano (por ejemplo, un mamífero, ave o reptil), dicho método comprende insertar la aguja de un dispositivo según la invención en el tejido (por ejemplo tejido muscular) en dicho animal, inyectar un agente activo (por ejemplo, un producto farmacéutico o ácido nucleico) a través de la aguja en el tejido, retirar la aguja de tal manera que la extremidad de la misma esté dentro de la funda y aplicar un campo eléctrico entre la aguja y un electrodo.

35 Se apreciará que el electrodo podría ser proporcionado por la aguja de un segundo dispositivo según la invención, dispuesta dentro de una funda adicional. Como alternativa, el electrodo podría ser de un tipo diferente de electrodo que ha sido insertado en el tejido corporal o un electrodo que ha sido aplicado a la superficie de la piel.

40 Visto todavía desde un aspecto adicional, que no se reivindica, la invención proporciona un método para el tratamiento electroforético de un humano o animal no humano (por ejemplo, un mamífero, ave o reptil), dicho método comprende insertar la aguja de un dispositivo según la invención en el tejido (por ejemplo tejido muscular) en el animal, inyectar un agente activo (por ejemplo, un producto farmacéutico o ácido nucleico) a través de la aguja en el tejido, retirar la aguja de la funda, insertar un primer electrodo en la funda de tal manera que la extremidad del primer electrodo no se extienda fuera de la funda adentro del tejido y aplicar un campo eléctrico entre la aguja y un electrodo.

45 Se apreciará que el segundo electrodo podría ser proporcionado por la aguja de un segundo dispositivo según la invención, dispuesto dentro de una funda. Como alternativa, el electrodo podría ser de un tipo diferente de electrodo que ha sido insertado en el tejido corporal o un electrodo que ha sido aplicado a la superficie de la piel.

El dispositivo según la invención podría utilizarse, por ejemplo, en el método del documento WO 98/43702. Preferiblemente, el dispositivo se utilizaría con un impulso eléctrico bipolar cuadrado.

50 En el dispositivo de EE.UU. 6.208.893 como se menciona anteriormente, los electrodos de aguja se insertan axialmente desde arriba en las respectivas perforaciones en uso y se retiran tirando de ellos axialmente hacia fuera después del uso. Los presentes inventores han identificado un problema con el uso de un dispositivo de este tipo en

el que las perforaciones quedan contaminadas con la sangre de un animal o persona cuando las agujas se retiran después de su uso cuando las extremidades de las agujas pasan a través de las perforaciones. De este modo, el aparato sólo se puede reutilizar después de una desinfección muy profunda que es laboriosa y cara.

5 Desde un aspecto adicional, que no se reivindica de manera independiente, la presente invención busca proporcionar un dispositivo que supere este problema. En un primer aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo para el uso en electroporación que comprende un alojamiento formado en dos o más piezas, en donde las piezas son movibles relativamente entre sí para abrir y cerrar el alojamiento, y se forma un surco en una superficie de por lo menos una de dichas piezas de tal manera que se forma una perforación que se extiende a través del alojamiento cuando el alojamiento está cerrado. Preferiblemente la perforación está adaptada para recibir una aguja en uso y la aguja se puede insertar y retirar de la perforación mediante la abertura del alojamiento.

10 De este modo, a medida que la aguja se retira de la perforación al abrir el alojamiento, y así elevándola fuera de un surco abierto, no hay necesidad de retirar la aguja de la perforación tirando de ella hacia fuera en la dirección axial. En consecuencia la sangre y cualquier otro fluido corporal que quede en la extremidad de la aguja después de su uso no tienen que ser llevados a través de la perforación y por lo tanto el alojamiento no se contaminará como en los dispositivos de la técnica anterior.

15 Las piezas del alojamiento podrían, por ejemplo, ser mantenidas juntas en la posición cerrada por una correa desmontable que se extiende alrededor del exterior del alojamiento. Preferiblemente sin embargo, las piezas se conectan entre sí de manera articulada. Esto tiene la ventaja de hacer que el alojamiento sea particularmente fácil de abrir y cerrar.

20 El alojamiento se podría formar por ejemplo en cuatro piezas que componen las cuartas partes de un cubo, cada pieza tiene un surco con la sección transversal de un cuadrante formado en la esquina interior del mismo. Como alternativa, el alojamiento se podría formar en dos piezas, con un surco que tiene por ejemplo una sección transversal semicircular o cuadrada formada en la superficie interna de una pieza mientras que la superficie de la otra pieza es plana. Preferiblemente sin embargo el alojamiento se forma de dos piezas, en la superficie interior de cada pieza se proporciona un surco de sección transversal semicircular y se coloca para formar una perforación de sección circular a partir de los dos surcos cuando el alojamiento está cerrado. Se apreciará que en esta disposición, las piezas del alojamiento pueden conectarse juntas de manera articulada en un extremo de las mismas de una manera que permita una fabricación y uso simples del dispositivo. Además, la sección transversal circular de la perforación es particularmente ventajosa ya que las agujas que se mantienen en la misma normalmente son de sección transversal circular.

30 Todavía más preferiblemente, el alojamiento se forma para recibir dos agujas en dos perforaciones respectivas. A pesar de que el dispositivo se podría utilizar con cualquier número de agujas, a menudo se necesitan dos agujas para llevar a cabo la electroporación, y por tanto esta es una disposición particularmente preferida.

35 Las agujas podrían conectarse a una fuente de alimentación eléctrica por medios estándar tales como cables conectados a un extremo de la aguja que se extiende fuera del alojamiento. Preferiblemente sin embargo, se proporciona un contacto eléctrico para o dentro de cada perforación de modo que una aguja dentro de la perforación se pone en contacto con una fuente de alimentación eléctrica cuando el alojamiento está cerrado. Este procedimiento tiene la ventaja de que el usuario no necesita gastar tiempo conectando una aguja a una fuente de alimentación mediante la conexión de cables etc. y por tanto es mucho más rápido y más fácil de usar.

40 Todavía más preferiblemente, el dispositivo está configurado para bloquear la aguja en su posición dentro de la perforación cuando el alojamiento está cerrado en uso. De este modo, no serán necesarios medios adicionales para detener el movimiento de la aguja respecto al alojamiento durante la inserción de la aguja en el tejido corporal a tratar y el subsiguiente proceso de electroporación.

45 En una realización preferida, se podría proporcionar un pedal de pie para activar la fuente de alimentación cuando sea necesario para la electroporación. Este procedimiento tiene la ventaja de que el usuario tiene las manos libres en todo momento para sostener el dispositivo y la aguja(s) en el lugar en un animal o en una persona que está siendo tratada. Se apreciará sin embargo que para activar y desactivar la fuente de alimentación se pueden proporcionar otros medios alternativos, tal como un interruptor que se proporciona en el soporte de la aguja.

50 El dispositivo se podría utilizar con cualquier aguja y jeringas o conjuntos de inyección aprobados, conocidos y estándar.

En una realización preferida, el dispositivo se podría usar con más agujas, en donde cada una de dichas agujas está rodeada por una funda aislante, la funda tiene una o más aberturas formadas a lo largo de la longitud de las mismas. El uso de tales agujas aisladas tiene la ventaja de reducir la producción de efectos de borde cuando la aguja se utiliza como un electrodo.

55 La misma aguja se utiliza para inyectar una sustancia en el tejido corporal a tratar y para aplicar un campo eléctrico. En caso necesario, sin embargo, la aguja puede ser retirada de la funda dispuesta dentro de una perforación del

- 5 alojamiento después de la inyección de una sustancia en el tejido corporal a tratar y ser sustituida por una varilla de electrodo para llevar a cabo la electroporación. Esto sería ventajoso por ejemplo para evitar la liberación de iones de metales no deseados por la aguja, que podría ser provocado por la aportación de una carga eléctrica en la aguja. En esta realización, la varilla de electrodo podría disponerse para estar completamente rodeada por una funda aislante para evitar la producción de efectos de borde por el campo eléctrico en uso. Además, la funda aislante dispuesta dentro de la perforación protegería a la perforación de la contaminación con sangre y/u otros fluidos corporales cuando la aguja es retirada axialmente de dentro de la perforación y la funda.
- 10 Preferiblemente, incluso si la aguja no es retirada completamente de la funda después de la inyección de una sustancia en el tejido corporal, la aguja es movable axialmente con respecto a la funda. Esto permite que la aguja sea retirada dentro de la funda después de la inyección de modo que sea totalmente rodeada por la funda antes de la aplicación de un campo eléctrico. Esto tiene la ventaja de reducir aún más la producción de efectos de borde por el campo eléctrico en uso.
- 15 La funda podría formarse por cualquier material aislante eléctrico y biológicamente compatible. Preferiblemente sin embargo, la funda se forma a partir de politetrafluoroetileno (Teflón^{RTM}).
- 20 Preferiblemente, las agujas utilizadas para la inyección de una sustancia en el tejido corporal a trata se conectan a dispositivos de jeringa a través de los cuales se lleva a cabo la inyección. También sería posible sin embargo que las agujas se proporcionaran por separado para la conexión a unos medios de inyección en un momento apropiado.
- 25 Preferiblemente, el dispositivo está provisto de unos medios para determinar la profundidad de inserción de una aguja en el tejido corporal a tratar en uso y para comenzar automáticamente la inyección de una sustancia en el tejido corporal a tratar cuando se ha alcanzado una profundidad deseada de la aguja.
- 30 Preferiblemente, se puede proporcionar un contacto movable en el dispositivo, de tal manera que en uso el contacto determina cuando se ha insertado la aguja a suficiente profundidad en el tejido corporal a tratar y luego provoca que comience la inyección de una sustancia. Esto permite que comience la inyección automática de una sustancia cuando la aguja llega a la profundidad correcta en el tejido corporal a tratar. La inyección puede ser llevada a cabo mientras la aguja es estacionaria o mientras se continúa insertando.
- 35 Todavía más preferiblemente, el contacto movable determina además cuándo se ha insertado la aguja a la máxima profundidad en la que se debe llevar a cabo la inyección y entonces hace que se detenga la inyección de la sustancia. De esta forma, es posible que la sustancia sea inyectada automáticamente y con precisión por la altura del tejido en el que se producirá un campo eléctrico en uso.
- 40 Visto desde un aspecto adicional, que no se reivindica, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de electroporación de un humano o animal no humano (por ejemplo, un mamífero, ave o reptil), dicho método comprende insertar una aguja sostenida en un dispositivo según la invención en el tejido (por ejemplo tejido muscular) en dicho animal, inyectar un agente activo (por ejemplo, un producto farmacéutico o ácido nucleico) a través de la aguja en el tejido, aplicar un campo eléctrico entre la aguja y un electrodo, retirar la aguja del tejido y abrir el alojamiento de dispositivo para retirar la aguja del mismo.
- 45 Preferiblemente, la aguja puede ser empujada adentro del tejido después de la inyección y antes de la aplicación de un campo eléctrico para permitir que el campo eléctrico sea aplicado en toda la altura de fluido inyectado.
- 50 Se apreciará que el electrodo podría ser proporcionado por una segunda aguja sostenida en el dispositivo según la invención. Como alternativa, el electrodo podría ser de un tipo diferente de electrodo que ha sido insertado en el tejido corporal o un electrodo que ha sido aplicado a la superficie de la piel.
- Además se apreciará que la aguja podría ser alguna forma de aguja conocida aprobada o cualquier otro tipo de aguja descrito en esta memoria.
- En un método de tratamiento alternativo, la aguja se retira del dispositivo según la invención después de la inyección y es sustituida por un electrodo, se aplica un campo eléctrico entre los dos electrodos antes de que el electrodo sea retirado.
- El dispositivo según la invención podría utilizarse, por ejemplo, en el método del documento WO 98/43702. Preferiblemente, el dispositivo sería utilizado en un método de electroporación en el que se aplica un impulso eléctrico cuadrado monopolar o bipolar al electrodo.
- Desde un aspecto adicional, que no se reivindica, la presente invención proporciona un método para determinar cuándo se ha insertado una aguja a la profundidad deseada en el tejido corporal, que comprende medir un cambio en la impedancia a medida que se inserta la aguja en el tejido corporal.
- Aunque esto se podría lograr de diversas maneras, preferiblemente se insertan dos agujas en el tejido corporal adyacentes entre sí y se mide la impedancia entre las agujas.

Ahora se describirán unas realizaciones preferidas de la invención, solo a modo de ejemplo, y haciendo referencia a los dibujos acompañantes, en los que:

La Figura 1 es una vista esquemática en alzado lateral de un dispositivo de electroporación según una primera realización de la invención;

- 5 Las Figuras 2a a 2c son unas vistas esquemáticas laterales que muestran tres fases en el funcionamiento de un dispositivo de electroporación según la primera realización de la invención que incluye un dispositivo de contacto con la piel;

La Figura 3 es una vista en perspectiva de un dispositivo de electroporación según una segunda realización de la invención en una posición abierta;

- 10 La Figura 4 es una vista en perspectiva del dispositivo de la Figura 3 en una posición cerrada;

La Figura 5 es una vista esquemática en planta de una parte del dispositivo de la Figura 3 que sostiene una aguja y un dispositivo de inyección;

La Figura 6 es una vista esquemática en alzado de un dispositivo alternativo de inyección y aguja para el uso con el dispositivo de la Figura 3;

- 15 La Figura 7 es una vista en perspectiva lateral de un dispositivo de electroporación según una tercera realización de la invención;

La Figura 8 es una vista en perspectiva desde abajo del dispositivo de la Figura 7;

La Figura 9 es una vista en perspectiva lateral de la base del dispositivo de la Figura 7;

La Figura 10 es una vista en alzado lateral de la base del dispositivo de la Figura 7;

- 20 La Figura 11 es una vista en planta superior de la base del dispositivo de la Figura 7;

La Figura 12 es una vista en alzado lateral de la base del dispositivo de la Figura 7 desde el lado opuesto al que se muestra en la Figura 10;

La Figura 13 es una vista lateral en sección transversal de la cubierta del dispositivo de la Figura 7;

- 25 La Figura 14 es una vista lateral del dispositivo de la Figura 7 cuando está totalmente ensamblado preparado para empezar el proceso;

La Figura 15 es una vista lateral del dispositivo de la Figura 7 en el momento en que las agujas han penetrado la piel, preparado para empezar el proceso de inyección e inserción de la aguja;

La Figura 16 es una vista lateral del dispositivo de la Figura 7 a medio camino durante la inserción de la aguja;

- 30 La Figura 17 es una vista lateral del dispositivo de la Figura 7, cuando se ha completado la inserción de la aguja y la inyección (es decir, cuando el dispositivo está preparado para que se lleve a cabo la electroporación, antes de que se retiren las agujas);

La Figura 18a es una vista en despiece ordenado del mecanismo de engranajes del dispositivo de la Figura 7 para impulsar el proceso de inserción de la aguja y de inyección;

La Figura 18b es una vista del mecanismo de engranajes de la Figura 18a montado sobre la unidad de base;

- 35 La Figura 18c es una vista de la unidad de base que muestra el mecanismo de engranajes de la Figura 18a y el miembro de cremallera en su sitio.

La Figura 19 muestra la cantidad de SEAP usada en suero en una prueba utilizando un dispositivo según la invención; y

- 40 Las figuras 20a y 20b muestran los resultados de la prueba utilizando un beta-galactosidasa que expresa el portador introducido utilizando un dispositivo según la invención.

Tal como se muestra en la Figura 1, un dispositivo de electroporación según una primera realización de la invención comprende dos conjuntos de agujas independientes 2 montados adyacentes entre sí en un bloque de soporte 4. Cada conjunto de aguja 2 comprende una aguja hueca 6 que tiene un extremo afilado 8, que está abierto para permitir la inyección de fluidos a través de la abertura. El otro extremo de cada una de las agujas 6 se conecta a una cámara 10 que contiene fluido que tiene un pistón 12 dispuesto en la misma para formar una disposición de jeringa para inyectar fluido a través de las agujas en uso. Estas jeringas pueden ser jeringas estándar de un solo uso.

- 45

Una primera y una segunda fundas aislantes 14 de Teflón^{RTM} y que tienen un diámetro en sección transversal más grande que el de las agujas 6 se disponen para extenderse alrededor de las agujas 6. Se proporcionan tres aberturas 16 espaciadas en la dirección axial a lo largo de la longitud de cada funda 14. El dispositivo está configurado para permitir el movimiento axial de las agujas 6 con respecto a las fundas 14.

- 5 Se proporciona un suministro de voltaje 18 en el bloque de soporte 4 que puede conectarse y desconectarse de las agujas del dispositivo de electroporación.

10 En uso, la dosis requerida de ADN (que podría ser por ejemplo 100 µl) se proporciona a cada una de las cámaras 10 que contienen fluido y las agujas 6 se insertan en la piel de un animal o a una persona a tratar. Es una ventaja que el volumen de fluido para la inyección sea pequeño ya que esto asegurará que el fluido inyectado se mantiene cerca del tronco de la aguja (es decir, se mantendrá dentro de una zona de alta intensidad de campo eléctrico durante electroporación). En esta fase, los extremos afilados 8 de las agujas 6 se extienden más allá de las fundas de Teflón 14 y proporcionan así un punto afilado para la perforación de la piel y la penetración en el músculo o tejido corporal a tratar. Durante la inserción, la posición relativa de las agujas 6, fundas 14 y bloque de soporte 4 no varía ya que los elementos están trabados en su sitio relativamente entre sí. Las agujas se insertan luego aún más hasta que llegan a la profundidad correcta en el músculo u otro tejido corporal a tratar. Una vez que han alcanzado esta profundidad y mientras aún se está insertado, el ADN se inyecta en el músculo empujando hacia abajo en los pistones 12 para vaciar las cámaras 10 que contienen fluido. Si es necesario, las agujas pueden ser empujadas entonces hacia abajo en el músculo después de la inyección. Esto asegura que las agujas actúan como electrodos para cubrir la zona en la que se ha inyectado el fluido.

20 Después de la inserción de las agujas y una vez que se ha inyectado el ADN, las agujas 6 se retiran ligeramente (es decir se mueven axialmente hacia el bloque de soporte 4) con respecto a las fundas de Teflón 14 que permanecen en su posición original de inserción. De este modo, los extremos afilados 8 de las agujas 6 se retraen para colocarse en las fundas de Teflón 14. Una vez que las agujas 6 se han retraído tal como se describe, la fuente de voltaje 18 se activa y la electroporación continúa con cada una de las agujas 6 actuando como un electrodo. El campo eléctrico producido por las agujas 6, que actúan como electrodos, se propaga en el músculo o tejido corporal a tratar a través de las aberturas 16 formadas a lo largo de la longitud de las fundas de Teflón 14. Esto tiene la ventaja de que no se crean efectos de borde no deseados en el músculo o tejido corporal a tratar.

30 En una mejora adicional en el dispositivo de la Figura 1 (como se muestra en las Figuras 2a y 2c), se proporcionan unos medios para sentir durante el proceso de inserción cuando están las agujas 6 a la profundidad correcta en el músculo o tejido corporal para que comience la inyección del ADN y para mover automáticamente los pistones 12 para efectuar la inyección. Estos medios comprenden un contacto movable 20 con la piel que hace contacto con la piel S como se muestra en las Figuras 2a a c.

35 A medida que se insertan las agujas 6 en el músculo o tejido corporal a tratar, el contacto 20 es empujado hacia arriba hacia el miembro de soporte 4. El miembro de contacto 20 está conectado a un mecanismo de palanca que consiste en un enlace substancialmente vertical 22 que se extiende hacia arriba desde el miembro de contacto 20 y una palanca 24, que se conecta a un primer extremo al enlace vertical 22. La palanca 24 se conecta en su otro extremo a unos medios 26 para hacer que los pistones 12 se muevan hacia abajo. La palanca se adapta para pivotar alrededor de un punto 28 del miembro de soporte 4 situado entre los dos extremos de la palanca 24. De este modo, cuando el contacto 20 se mueve hacia arriba con respecto al miembro de soporte 4 en uso, la palanca 24 pivota haciendo que los medios 26 de movimiento de pistón empujen los pistones hacia abajo gradualmente para efectuar la inyección de los fluidos por la altura de las agujas que están insertadas. Como se muestra, los medios de movimiento de pistón comprenden un miembro vertical 27 conectado a la palanca 24 para moverse hacia abajo cuando la palanca pivota y un pedazo cruzado 30 al otro extremo del miembro vertical 27 que actúa para empujar los pistones hacia abajo cuando se mueven hacia abajo con el miembro vertical.

45 La ubicación relativa del contacto con la piel 20 y el mecanismo de palanca se puede ajustar para asegurar la inyección de los fluidos una vez que las agujas han alcanzado el tejido muscular y mientras están siendo insertadas en el tejido para asegurar una distribución uniforme de la muestra en la zona alrededor de los electrodos en el músculo.

50 La Figura 2a muestra el dispositivo antes de que los pistones se hayan empujado hacia abajo con las extremidades de las agujas recién insertadas en la piel. La Figura 2b muestra el dispositivo cuando las agujas están completamente insertadas a la profundidad requerida en el tejido muscular y los pistones 12 han sido apretados completamente por la acción del mecanismo de palanca. La Figura 2c muestra el dispositivo una vez que las agujas se han conectado a una fuente de alimentación 18 después de la inyección de los fluidos. Como se muestra, las jeringas se han retirado, aunque esto no es esencial.

55 En otras realizaciones, se podría utilizar láser o sensores para detectar la profundidad de la inserción de las agujas e iniciar automáticamente la inyección de fluidos a la profundidad deseada en lugar de la disposición mecánica de contacto con la piel anteriormente descrita.

El contacto o los sensores se pueden adaptar además para sentir cuándo las agujas 6 han alcanzado una profundidad en el tejido corporal a la que la se debe detener la inyección de fluidos para asegurar que el fluido sólo se inyecta a la altura del tejido corporal en la que se aplicará un campo eléctrico en uso.

5 Se apreciará que una ventaja de la realización de la invención descrita anteriormente es que los dispositivos conocidos de cánula que ya se encuentran en el mercado y que por tanto tienen autorización de comercialización pueden ser utilizados para proporcionar los conjuntos de aguja y funda del dispositivo, la única modificación que se necesita es la formación de las aberturas 16 en las fundas. De este modo, el uso de tales cánulas disponibles comercialmente puede asegurar una rápida y barata autorización reglamentaria. Un ejemplo de un dispositivo de
10 cánula conocido que se podría utilizar es el Venflon^{RTM} de 0,8/25 mm de diámetro vendido por BOC Ohmeda AB de Helsingborg, Suecia.

En otra realización alternativa de la invención (no se muestra) las agujas 6 pueden retirarse del tejido muscular o corporal a tratar después de que el ADN ha sido inyectado en él y unos electrodos que tienen una forma similar pero están hechos de un metal alternativo, tal como el acero inoxidable, se pueden insertar antes de llevar a cabo la electroporación. Esto podría ser útil, por ejemplo, en una situación en la que se emitirían iones metálicos biológicamente incompatibles si las agujas 6 también se utilizaran como electrodos.
15

Tal como se muestra en la Figura 3, un dispositivo según la segunda realización de la invención comprende un alojamiento 41 compuesto por dos mitades 42, 44 que se unen juntas mediante una bisagra 46. Cada mitad 42, 44 del alojamiento es un rectángulo sólido y la bisagra 46 se proporciona entre caras extremas adyacentes de las mismas, de modo que las superficies rectangulares planas superiores de cada mitad del alojamiento pueden pivotar
20 entre sí hasta que la superficie superior 48 de la primera mitad 42 se encuentra directamente por encima de la superficie superior 50 de la segunda mitad 44. En esta posición, el alojamiento se dice que está cerrado y esto se muestra en la Figura 4.

En la Figura 3, se puede ver que se forman unos rebajes o surcos en las superficies superiores 48, 50 de cada una de las dos mitades 42, 44. Cada surco tiene una sección transversal semicircular y tiene una parte más ancha 52 que se extiende desde un primer lado 54 de la mitad del alojamiento que lleva a una parte más estrecha 56 que se extiende hasta el otro lado 58 de la mitad del alojamiento. De este modo, en uso la aguja 60 de un dispositivo de jeringa encaja en la parte más estrecha 56 mientras que la jeringa o parte de inyección 62 adyacente a la aguja encaja en la parte más ancha 52 como se muestra en la Figura 5.
25

La superficie superior 48 de la primera mitad 42 del alojamiento 41 tiene dos rebajes del tipo descrito anteriormente formados en el mismo, espaciados lateralmente entre sí.
30

También se forman dos rebajes en la superficie superior 50 de la segunda mitad 44 en ubicaciones correspondientes, de tal manera que cuando el alojamiento está cerrado de modo que la primera 48 y la segunda 50 superficie estén dispuestas una encima de la otra, los rebajes de la primera y la segunda superficie se unen para formar dos perforaciones 63 dentro de las cuales se pueden mantener respectivas agujas y jeringas o dispositivos de inyección.
35

También como se muestra en la Figura 3, se proporciona un elemento de contacto eléctrico 64 en la parte más estrecha 56 de cada rebaje en la primera mitad 42 del alojamiento. Los elementos de contacto eléctrico 64 se conectan a una fuente de alimentación eléctrica V y se disponen de modo que una aguja colocada dentro del rebaje se pondrá en contacto automáticamente con el elemento de contacto eléctrico cuando el alojamiento se cierra.
40

El dispositivo que se muestra y describe con referencia a las Figuras 3 y 4 se puede utilizar con cualquier dispositivo estándar aprobado de agujas y jeringas, tal como por ejemplo el Sterile EO CEO123, Sterican 0,40x40 mm BL/LB, 27Gx½".

En otra realización alternativa, el dispositivo se puede utilizar con dispositivos de jeringas que incluyen las agujas 6 que están rodeadas por fundas aislantes 14, tal como los que aparecen en la Figura 1 para el uso con el dispositivo de la primera realización de la invención. Un dispositivo de jeringa de este tipo para el uso en la segunda realización de la invención se muestra en la Figura 6. Como puede verse, el dispositivo incluye una aguja 6 y una funda de Teflón^{RTM} 14. Tal como se muestra en la Figura 6, la funda aislante 14 que rodea la aguja tiene tres aberturas 16 espaciadas entre sí en la dirección axial y que se proporcionan a lo largo de la longitud de la funda. Se proporciona un contenedor 10 de fluido que incluye un pistón 12 en un extremo de la aguja para inyectar fluido a través de la misma. En una realización, la aguja es axialmente movable con respecto a la funda de modo que después de que se ha insertado en el tejido corporal a tratar, la aguja se retira adentro de la funda.
45
50

Esto evita la formación de efectos de borde perjudiciales cuando se aplica un campo eléctrico a la aguja. Los dispositivos conocidos de cánula que ya se encuentran en el mercado y que por tanto tienen autorización de comercialización pueden ser utilizados para proporcionar los conjuntos de aguja y funda del dispositivo, la única modificación que se necesita es la formación de las aberturas 16 en las fundas. De este modo, el uso de tales cánulas disponibles comercialmente puede asegurar una rápida y barata autorización reglamentaria. Un ejemplo de
55

un dispositivo de cánula conocido que se podría utilizar es el Venflon^{RTM} de 0,8/25 mm de diámetro vendido por BOC Ohmeda AB de Helsingborg, Suecia.

Si se desea, se pueden proporcionar unos medios con el dispositivo de la segunda realización de la invención para sentir cuando las agujas 6, 60 se encuentran en la profundidad correcta en el tejido muscular o corporal para que empiece la inyección de ADN y para mover automáticamente los pistones 12 para efectuar la inyección de la misma manera que para la primera realización de la invención, tal y como se muestra en las Figuras 2a y 2c. Cuando se utiliza con el dispositivo de la segunda realización, sin embargo, la palanca 24 pivota alrededor del punto 28 en el alojamiento 41 en lugar del bloque de soporte 4.

Ahora se describirá un método de tratamiento de electroporación usando el dispositivo de las Figuras 3 y 4. Este método podría llevarse a cabo en cualquier animal humano o no humano.

En cada recipiente 12, 62 de fluido se proporciona una dosis necesaria de ADN (que podría ser por ejemplo 100 µl). A continuación, los dispositivos de jeringa se insertan en sus respectivos rebajes 52, 56 en una mitad 42 del alojamiento 41 y el alojamiento se cierra, de modo que las agujas se mantienen firmemente en su sitio en las respectivas perforaciones formadas por los rebajes. Las agujas se insertan luego en el tejido corporal como se muestra en la Figura 2a. Las agujas se empujan hacia abajo a la profundidad correcta para la inyección de ADN y luego se lleva a cabo. Después de la inyección, las agujas se empujan ligeramente aún más abajo en el tejido corporal y se activa la fuente de alimentación eléctrica V mediante un pedal de pie (no se muestra) para aplicar un campo eléctrico a través de las agujas.

Después de que se ha aplicado el campo eléctrico, las agujas se retiran del tejido corporal y el alojamiento se abre de modo que las agujas se puedan elevar de los rebajes. El alojamiento está entonces listo para ser reutilizado con nuevas agujas.

Ahora se describirá la tercera y más preferida realización de la invención con referencia a las Figuras 7 a 13. Como se muestra en la Figura 7, el dispositivo comprende una base 70 que contiene dos dispositivos de jeringa 72, 74 y una cubierta 76. La base 70 es capaz de deslizarse con respecto a la cubierta 76. Este movimiento inserta simultáneamente las agujas 78, 80 de los dispositivos de jeringa e impulsa un mecanismo de engranajes (véase la Figura 18) para provocar la inyección de fluido a través de la aguja. Esto se describirá con más detalle a continuación.

La base 70 se muestra en la Figura 9. Está formada de plástico por ejemplo de poli(cloruro de vinilo) aunque también puede producir en otros materiales adecuados, tal como el acero inoxidable (o plástico moldeable). La base 70 tiene un largo cuerpo sólido que tiene una vista en planta sustancialmente rectangular. Una superficie inferior 82 del mismo es sustancialmente plana y está adaptada para descansar de manera deslizante sobre una superficie interior de la cubierta 76. Un primer extremo 84 de la base 70 está adaptado para deslizarse hacia delante al acoplamiento con la cubierta 76 y comprende una superficie de contacto 86 que se extiende hacia arriba con un ángulo agudo (45° en la realización mostrada) desde un extremo de superficie inferior 82. Se proporciona un chaflán 88 entre la superficie de contacto angulada 86 y la superficie superior 90 de la base 70.

La superficie superior 90 de la base 70 está adaptada para recibir dispositivos de jeringa 72, 74. La primera parte 92 de la superficie superior 90 se extiende hacia atrás desde el chaflán 88 para formar una primera superficie plana que es paralela a la superficie inferior 82 y se extiende una distancia corta (preferiblemente unos 16 mm o aproximadamente un 6% de la longitud total de la base 70) hacia atrás de extremo del chaflán 88. Los contactos 91 para proporcionar energía eléctrica a cada aguja se proporcionan en la base, y se puede suministrar energía a estos a través de unos cables conectados a cualquier disposición estándar de enchufe y toma. Los contactos también forman una disposición de estabilidad 91 para mantener y soportar las agujas durante la electroporación.

La combinación de contacto y disposición de estabilidad 91 es proporcionada por dos placas metálicas enganchadas conectadas a la superficie de contacto angulada 86. Las placas metálicas enganchadas se conectan eléctricamente a unos cables (no se muestran) que pueden suministrar energía eléctrica desde cualquier fuente de alimentación adecuada a través de la mencionada disposición de enchufe y toma (no se muestra). Por otra parte, en el chaflán 88, se proporcionan unos resortes 89, los resortes también se conectan eléctricamente a los mencionados cables. Los resortes 89 sirven para presionar las agujas 78 y 80 contra sus respectivos contactos 91, asegurando de ese modo la conexión eléctrica.

Más allá de esta primera parte 92, se proporcionan un par surcos paralelos 94, 96 de sujeción de jeringa que se extienden en la dirección de la extensión longitudinal de la base 70. Los surcos 94, 96 tienen unas paredes laterales que están en el mismo plano y forman parte de las paredes laterales, 98, 100 de la base 70 y tienen una pared central 102 que separa los dos surcos. Las paredes externas y la pared central tienen unos lados rectos y se extienden por encima del nivel de la primera parte 92 de la superficie superior 90 (con preferencia aproximadamente 9 mm). Además los surcos 94, 96 se forman con unas bases semicirculares que tienen un radio de curvatura de 3,3 mm y la parte más inferior de los surcos se encuentra por encima de la primera parte 92 de la superficie superior 90 (con preferencia aproximadamente 2 mm). Los surcos 94, 96 se extienden una distancia de aproximadamente 2 a 3

veces la longitud de la primera parte 92 de la superficie superior 90 (con preferencia aproximadamente el 16% de la longitud total de la base o aproximadamente 41 mm).

5 Hacia atrás de los surcos paralelos 94, 96 de sujeción de jeringa, una segunda superficie plana 104 se extiende paralela a la superficie inferior 82 y en el mismo nivel que la parte más inferior de los surcos 94, 96. La segunda superficie plana tiene una longitud similar a los surcos paralelos 94, 96 de sujeción de jeringa (y preferiblemente se extiende aproximadamente el 13% de la longitud total de la base o aproximadamente 3 mm).

10 Hacia atrás de la segunda superficie plana 104, se recorta una hendidura 106 de la base 70 que se extiende a través de la base (es decir, perpendicular a la extensión longitudinal de la misma). La hendidura 106 tiene unas orillas laterales rectas 108, 110 y se recorta hasta un nivel por debajo de la segunda superficie plana 104 (con preferencia aproximadamente 7,5 mm). La hendidura preferiblemente tiene una dimensión de aproximadamente 3 mm en la extensión longitudinal de la base 70).

15 A un lado de la hendidura 106 mirando lejos de la segunda superficie plana 104, se proporciona una tercera superficie plana 112 que se extiende paralela a la superficie inferior 82 en un nivel por encima de la base de la hendidura 106 pero por debajo de la segunda superficie plana 104. (La tercera superficie plana 112 está preferiblemente a un nivel de aproximadamente 3 mm por debajo de la segunda superficie plana 104). La tercera superficie plana 112 se extiende con preferencia aproximadamente un 31% de la longitud total de la base o una distancia de aproximadamente 79 milímetros.

20 Inmediatamente hacia atrás de la tercera superficie plana 112 una cuarta superficie plana 114 se extiende paralela a la superficie inferior 82 y por encima de la tercera superficie plana (con preferencia aproximadamente 14,3 mm por encima de la tercera superficie plana). Una orilla recta 116 que se extiende perpendicular a la dirección longitudinal se une a la tercera y la cuarta superficie plana.

El segundo extremo 118 de la base 70 comprende una superficie plana que se extiende perpendicular a la extensión longitudinal y une la cuarta superficie plana 114 a la superficie inferior 82.

25 En la superficie superior 90 del cuerpo de la base 70 se recorta un surco 120 con orillas rectas, el surco se extiende longitudinalmente a lo largo del centro de la base del segundo extremo 118 de la misma a un punto dentro de la tercera superficie plana 112 cerca de la hendidura 106. El surco 120 tiene un fondo plano que está aproximadamente 4 mm por debajo del nivel de la tercera superficie plana 112. El surco es de aproximadamente 4,1 mm de ancho.

30 Se corta una abertura 122 a través de un lado de la base 70 por debajo de la cuarta superficie plana 114 hasta el surco 120 para formar una guía que se extiende longitudinalmente en la que puede deslizarse una espiga. La abertura es preferiblemente de 4,2 mm de alto y aproximadamente 2,9 mm de largo, está centrada a aproximadamente 4,7 mm por debajo de la cuarta superficie plana 114 y se extiende desde aproximadamente 8 mm desde el segundo extremo 118 de la base 70.

35 Una abertura circular 124 se corta a través de la base 70 hasta el surco 120 y se encuentra en el mismo lado de la base 70 que la abertura 122 por debajo de la cuarta superficie plana 114. La abertura 124 se centra en un punto a aproximadamente 8 mm de la orilla recta 116 uniendo la tercera 112 y la cuarta 114 superficie plana y a aproximadamente 5,3 mm por debajo de la cuarta superficie plana 114. La abertura 124 tiene un diámetro de aproximadamente 3 mm.

40 Una segunda abertura circular 126 se corta a través de la base 70 en el otro lado y está centrada en el mismo punto que la abertura circular 124. La segunda abertura circular 126 tiene un diámetro de aproximadamente 10 mm.

45 Una rueda dentada 148 en un eje 150 se monta en el exterior de la base 70, haciendo pasar el eje a través de la primera abertura circular 124 y luego a través de la segunda abertura circular 126 y asegurando el eje utilizando una tuerca en el otro lado de la base 70. En uso, la base se mueve hacia delante con respecto a la cubierta y la rueda dentada 148 se acopla sobre una cremallera 146 que se proporcionan en el miembro dentado 170, o en una pista dentada que se proporciona sobre la cubierta para hacer que rote la rueda dentada 148. La rueda dentada está adaptada para acoplarse con una rueda dentada 149 más pequeña montada en el eje 150 que impulsa la inyección de fluido desde dos jeringas montadas en la base mediante un mecanismo adicional de engranaje-cremallera 171. Tal como se muestra en la Figura 18a, se monta un resorte 151 en el eje 150 entre la rueda dentada grande 148 y la rueda dentada más pequeña 149. El resorte 151 permite un mecanismo de engranaje de un sentido por el que la rueda dentada grande 148 impulsa la rueda dentada pequeña 149 cuando rota en un primer sentido pero no impulsa la rueda dentada pequeña cuando rota en sentido opuesto. Esto se describirá con más detalle a continuación.

50 Se proporciona una palanca 159 en la base 70 en el extremo 118 de la misma que se puede sacar de la base para acortar la longitud que pueden sobresalir las agujas más allá de la base 70.

Como se indicó anteriormente, la base 70 está adaptada para ser recibida dentro de una cubierta 76, como se muestra en la Figura 7. La cubierta 76 se muestra con más detalle en la vista lateral en sección transversal de la Figura 13. La cubierta es de nuevo un cuerpo sólido que podría por ejemplo hacerse de poli(cloruro de vinilo).

5 La cubierta 76 tiene una primera pared lateral 128 con una forma para cubrir substancialmente la totalidad de la base 70. El lateral de la cubierta opuesto a la primera pared lateral 128 está abierto para permitir el acceso a la base 70 cuando se monta en la cubierta. Un primer extremo 134 de la cubierta tiene una forma que coopera con el primer extremo 86 de la base 70, es decir, se extiende hacia arriba con un ángulo agudo (45° en la realización mostrada) lejos de la parte inferior de la cubierta. El extremo opuesto de la cubierta está abierto, de tal manera que la base 70 se proyecta más allá del extremo abierto cuando se inserta en la cubierta en uso.

10 En el fondo de la cubierta 76 que se extiende hacia fuera desde la primera pared lateral 128 hay una superficie plana de soporte 130 que se extiende por toda la longitud y la anchura de la cubierta para recibir la superficie inferior de la base en la misma. Se proporciona un surco de guía con forma de L 132 en la superficie de soporte 130 que se extiende desde el lado abierto de la cubierta a través de la superficie de soporte perpendicular a la dirección longitudinal aproximadamente en el centro de la superficie de apoyo y luego se extiende en la dirección longitudinal hacia el primer extremo de la cubierta. Este surco de guía 132 está adaptado para recibir una espiga 136 conectada a la superficie inferior 82 de la base 70 en uso y un usuario mueve la base hacia delante y hacia atrás con respecto a la cubierta para mover manualmente esta espiga 136 en el surco 132. La disposición de espiga 136 y surco de guía 132 tiene la ventaja de que la base no se puede caer de la cubierta en uso.

20 También se proporcionan unos soportes que mantienen la base 70 en su sitio dentro de la cubierta 76 en uso que sobresalen desde la primera pared lateral 128 al otro lado de la cubierta. Estos soportes se proyectan a la vez sobre el primer extremo de la cubierta y a lo largo de la parte superior u orilla superior de la misma (formando las piezas 134 y 138, respectivamente). Estos están dimensionados de modo que se dejan unas separaciones entre el soporte superior 138 de la cubierta y varias partes de la base 70 en uso. Una parte plana 140 se extiende perpendicular a la extensión longitudinal de la cubierta, entre la parte en pendiente del primer extremo 134 y la orilla superior 138 de la cubierta. Esta parte plana se proporciona para ser colocada fácilmente sobre la piel de un sujeto para la inyección y se forman dos aberturas 142, 144 a través de ella, para permitir que dos agujas soportadas adyacentes entre sí por encima de la base 70 pasen a través de la cubierta para la inserción.

Se proporciona una pista dentada 146 sobre el soporte superior 138 para acoplarse con la rueda dentada 148 montada sobre la base 70 en uso.

30 Un miembro de parada 164 que incluye una proyección para acoplarse con el extremo abierto de la cubierta 76 se monta sobre la base 70 mediante un tornillo 166 que se acopla en la abertura longitudinal 122. La distancia que se puede mover la base dentro de la cubierta (y, por tanto, la máxima profundidad obtenible de inserción de aguja en uso) se puede ajustar moviendo el miembro de parada 164 con respecto a la base 70, deslizando el tornillo 166 en la abertura 122. La abertura longitudinal 122 puede estar provista de una escala para indicar la profundidad máxima de inserción de la aguja permitida en las respectivas posiciones del tornillo 166. Como alternativa, la escala podría proporcionarse en la propia base 70 para ser leída frente a un punto en el miembro de parada 164.

40 En uso, la base 70 y la cubierta 76 están separadas. La rueda dentada 148 se empuja entonces hacia atrás sobre la pista o cremallera dentada 146 hasta que se desacopla de la misma. Esto permite la posterior colocación de jeringas completas en la base sin que se derrame el fluido. Una o las dos jeringas se rellenan luego con fluido (dependiendo esto del tratamiento deseado). Las dos jeringas 72 y 74, que tienen unos cilindros 152, 154, se montan luego en la base 70, de tal manera que los extremos 156, 158 de aguja se extienden más allá del extremo de la base y los extremos de sus vástagos 160, 162 de pistón se topan contra un mecanismo de empuje 171 impulsado por la rueda dentada pequeña 149.

45 Una de las dos jeringas contiene ADN u otra sustancia para la inyección en la persona o animal a tratar. La otra jeringa puede estar vacía y sólo se utiliza para actuar como un electrodo durante el subsiguiente proceso de electroporación o puede estar llena de ADN u otro fluido para la inyección de la misma manera que la primera jeringa. Las jeringas se sostienen contra el movimiento axial con respecto a la base 70 mediante unas proyecciones anulares 157 que se proporcionan en las jeringas que son recibidas en la hendidura 106 en la base 70 en uso. Las jeringas se sostienen contra el movimiento en la dirección perpendicular a la dirección axial mediante unos surcos 96, 98 que se extienden hacia arriba en los lados de cada jeringa cuando se encajan en la base.

55 La base 70 se inserta en la cubierta 76 a través del lado abierto de la misma, la espiga 136 en la parte inferior de la base 70 desliza a lo largo del surco 132 en una dirección perpendicular a la extensión longitudinal de la base hasta que alcanza la curva en el surco 132. Luego se hacen cuatro ajustes. En primer lugar, la palanca 159 se ajusta de modo que las agujas sólo sobresalgan de la cubierta una distancia que corresponde al espesor de grasa del sujeto a tratar (es decir, a la profundidad de la inserción inicial de la aguja antes de que comience la inyección de fluido). Luego, la base 70 se empuja hacia delante dentro de la cubierta 76 para llegar a la máxima profundidad de inserción deseada de la aguja y el tornillo 166 se traba dentro de la abertura 122 en este punto. La base se empuja luego hacia atrás hacia la palanca 159 y el mecanismo adicional de engranaje-cremallera 171 es empujado hacia delante

contra los pistones de jeringa listos para la inyección. El dispositivo está preparado entonces para empezar el proceso de inyección, como se muestra en la Figura 14.

5 A continuación, la parte plana 140 de la cubierta 76 se coloca sobre la piel de un sujeto a tratar y la base 70 se mueve hacia el primer extremo 134 de la cubierta con el empuje de la base en ese sentido utilizando la espiga 136. Al mover la base 70 hacia delante, las agujas se mueven hacia, y después a través de, las aberturas 142, 144 en la cubierta 76 de modo que penetran en la piel del sujeto a tratar. El dispositivo en esta posición se muestra en la Figura 15 y, como se puede ver, la rueda dentada 148 se acopla con la pista dentada 146.

10 Para provocar la inserción sincronizada de la aguja y la inyección de fluido, a continuación la espiga 136 es empujada manualmente aún más hacia delante en el surco 132 moviendo de este modo la cubierta 76 hacia atrás hacia el miembro de parada 164 y por tanto insertando las agujas a una profundidad determinada por la posición relativa del miembro de parada mientras se hace rotar a la rueda dentada 148. La rotación de la rueda dentada 148 hace que la rueda dentada más pequeña 149 rote también empujando de este modo en los vástagos de pistón en las jeringas, de tal manera que el fluido se inyecta gradualmente a través de las agujas la profundidad de inserción de las agujas. Las Figuras 16 y 17 muestran, respectivamente, el dispositivo a medio camino de inserción de la aguja y cuando se ha completado la inserción.

15 Después de que se ha completado la inyección, se activa un campo eléctrico a través de una corriente suministrada a través de las agujas. El dispositivo incluye, o se utiliza conjuntamente con, una fuente de alimentación o generador de impulsos y un cuadro de control (no se muestra) a través del cual se puede variar el nivel del voltaje suministrado por la electroporación. Además, se puede medir la cantidad de corriente entregada a través de las agujas durante la electroporación. Similarmente, también se pueden medir y registrar otras características tales como la resistencia eléctrica ya sea antes o después de la aplicación de los impulsos de voltaje. Las agujas se retiran subsiguientemente del sujeto que se está tratando, moviendo la espiga 136 hacia atrás en el surco 132 para tirar de la base de nuevo de la cubierta, de tal manera que las agujas se separan de la cubierta y la base se retira luego de la cubierta a través del lado abierto de la misma. Las agujas se pueden levantar lejos de la base y ser sustituidas por nuevos dispositivos de jeringa cuando se necesita un nuevo tratamiento. En una alternativa en la que el dispositivo está configurado para múltiples inyecciones con una jeringa de múltiples dosis, las agujas son retenidas en la base y se pueden llevar a cabo inyecciones adicionales.

20 En otra realización alternativa del dispositivo, se puede conseguir la inserción de la aguja y la inyección automáticas por unos respectivos servomotores. Esto tiene la ventaja de que la profundidad de inserción de la aguja puede ser variada utilizando un control para los servomotores.

25 Cuando se trata de un sujeto humano o animal, es importante que la inyección de fluido se comience y se detenga a una profundidad adecuada de la aguja. Las profundidades en las se debe comenzar y detener la inyección variará de un sujeto a otro dependiendo del espesor de la capa de grasa superficial y el músculo del sujeto. De este modo, el dispositivo, la fuente de alimentación o el cuadro de control pueden incluir unos medios para medir el cambio en la impedancia entre las agujas de las dos jeringas durante la inserción. Este cambio en la impedancia proporciona una indicación de cuando las agujas se han movido al tipo deseado de tejido corporal para que comience la inyección de fluido ya que la impedancia medida entre las agujas será diferente para los distintos tipos de tejido corporal. En otra realización alternativa de un dispositivo, se puede proporcionar un transductor de ultrasonidos en la extremidad de una aguja para medir la profundidad del músculo por debajo de la extremidad de la aguja y determinar así cuándo debe comenzar la inyección.

30 El dispositivo descrito anteriormente podría usarse con jeringas estándar como se conocen en la técnica. Sin embargo, como alternativa se podrían utilizar con cilindros o viales llenados de antemano que contengan el fluido de tratamiento en una sola o múltiples dosis y adaptados para ser conectados a agujas de inyección. Esto tiene la ventaja de que no es necesario que el usuario rellene la jeringa con la dosis adecuada desde una botella de medicamento/solución.

35 Se podría utilizar un cilindro de una sola dosis para tratar a humanos, pero se podría utilizar un cilindro de múltiples dosis, por ejemplo, para tratar todo un rebaño o granja de animales con una sola aguja.

40 Las jeringas o cilindros para el uso con el dispositivo según la invención podrían ser identificados por códigos de barras únicos u otros identificadores. Los códigos de barras podrían ser almacenados en un controlador electrónico para el dispositivo y podrían estar vinculados al protocolo del paciente o número de animal. Idealmente, podría utilizarse un escáner de iris o etiqueta de identificación para identificar a un paciente y se podría proporcionar un código de identificación de ADN en el envase de fluido (normalmente en forma de código de barras). El protocolo de paciente podría recuperarse automáticamente de un ordenador cuando el código de barras en el envase de fluido se lee antes de su uso, lo que conduce a un gran ahorro de tiempo y esfuerzo en situaciones clínicas. Con el protocolo del paciente también se pueden almacenar electrónicamente datos tales como el nivel de corriente aplicada durante la electroporación, y la cantidad de ADN o fluido inyectado. Esto permitiría mejorar el seguimiento de los registros de los pacientes.

Se ha llevado a cabo una prueba del dispositivo de la tercera realización en ovejas. El dispositivo de la Figura 7 se usó para distribuir beta-galactosidasa o SEAP con codificación de ADN en tejidos corporales. La electroporación se llevó a cabo inmediatamente después de la inserción de las agujas y de la inyección. Para administrar SEAP para la medición en suero, se sedaron tres ovejas y se afeitaron en un lado de la parte trasera. Se aplicaron anestésicos locales en un medio círculo alrededor del lugar de tratamiento. El dispositivo se cargó con jeringas que contenían fosfatasa alcalina sérica (SEAP) con codificación de ADN humano. Una dosis consistía en 33 µg de ADN en un total de 200 µl. Después de la inserción y la inyección, se aplicó corriente a través de las agujas (impulsos de 400 µs, 1000 Hz, repetido de 7 a 10 veces, 35-60 V/cm).

Se recogieron muestras de suero 7 días más tarde y se midió la expresión de SEAP según el método descrito por Chastain en el Diario de Ciencias Farmacéuticas 90 474-484 (2001).

Para la transfección de tejido muscular con beta-galactosidasa (β-gal) con codificación de cADN, con el fin de evaluar la expresión de β-gal, se trató una oveja como se ha descrito anteriormente. El dispositivo se cargó con jeringas que contenían beta-galactosidasa con codificación de ADN y una dosis que consistía en 40 µg de ADN en un total de 200 µl. Se tomaron biopsias musculares 3 días más tarde y se visualizó la actividad de beta-galactosidasa por el método de Sanes et al. Desarrollo 113 1181-91 (1991).

Los resultados de la prueba se muestran en la Figura 19, que muestra la cantidad de SEAP en suero y las figuras 20a y 20b, que muestran la beta-galactosidasa en el músculo. Se dio a las ovejas 3 unas dosis diferentes de SEAP con codificación de ADN como se muestra en la Figura 19. Tal como se muestra en las Figuras 20a y 20b, el método dio una distribución uniforme de ADN, que a su vez da una mejor y más reproducible accesibilidad a las células de destino y de ese modo una mejor transfección.

Como una prueba adicional de la tercera realización de la invención, se realizaron unos experimentos para medir la resistencia entre las agujas después de la inserción y, opcionalmente, inyección. Se utilizaron ovejas para este propósito. Las jeringas se llenaron con solución salina, montadas en la unidad de base del dispositivo y se aplicó la cubierta. Las agujas del dispositivo se insertaron en el músculo con o sin inyección de solución salina y se midió la resistencia mediante el uso de un cuadro de control.

La resistencia medida en músculo sin solución salina inyectada fue de 332 ohmios, con un total de 100 microlitros de solución salina inyectada la resistencia fue de 291 ohmios y la resistencia en los músculos con un total de 400 microlitros de solución salina fue de 249 ohmios.

En una prueba adicional, también se probó la tercera realización en un voluntario humano con el fin de evaluar si el uso de este dispositivo sería tolerable para los seres humanos y si sería necesaria anestesia local.

Las jeringas se llenaron con solución salina y se montaron en el dispositivo. El dispositivo se configuró de antemano para permitir la penetración a través de la piel (3 mm) y 1 cm adicional de inserción de la aguja con inyección concomitante de solución salina.

Se desinfectó la piel del músculo de las piernas y las agujas se insertaron en la piel. A continuación, las agujas se insertaron aún más y se inyectó la solución salina, en el músculo empujando el botón (136). Cuando las agujas estaban en su sitio, se realizó la electroporación. Se dio un impulso que duró 20 ms. El voltaje se cambió sucesivamente de 10 V a 70 V (en pasos de 10 V), con nuevas inserciones e inyecciones de solución salina cada vez.

En el voltaje más alto la corriente entregada fue alrededor de 240 mA. La resistencia del tejido muscular fue alrededor de 300 ohmios (en el mismo intervalo que se vio en las ovejas).

La descripción del voluntario fue que la inyección y la inserción fueron sin ningún tipo de dolor. La estimulación eléctrica fue clasificada como desagradable pero no dolorosa. Es experimentó cierta rigidez en la zona tratada entre 1 y 3 horas después del tratamiento. La rigidez fue menos pronunciada que tras un ejercicio físico. No se utilizó anestesia ni se consideró necesario en este caso aunque la anestesia local puede ser beneficiosa si se van a tratar zonas más grandes del músculo.

Las realizaciones del dispositivo de electroporación descrito anteriormente son sólo unas realizaciones preferidas en las que podrían realizarse varias modificaciones. Por ejemplo, las fundas en la primera realización podrían hacerse de un material que no sea de Teflón y las aberturas en las mismas se podrían proporcionar con un patrón diferente. Además, aunque el dispositivo se ha descrito en el sentido de incluir una disposición de jeringa en la que se conectan agujas, se apreciará que no es necesario que sea una parte integral del dispositivo. De este modo, en una realización alternativa, las agujas en el dispositivo podrían quedar en libertad para poder conectarse a un sistema de administración de fluido tal como una jeringa en uso.

Además, aunque las agujas del dispositivo de la segunda realización han sido descritas como que están conectadas a una disposición de jeringa, se apreciará que las agujas y la parte de jeringas podrían proporcionarse por separado. Además, si bien el alojamiento se ha descrito como formado por dos mitades, cada una de ellas tiene dos rebajes

formados en las mismas, se apreciará que podría estar formado por cualquier número de piezas que permita a las agujas ser retirada del alojamiento sin tirar en dirección axial. Además, se podría adaptar para contener cualquier número de agujas. De este modo, el alcance de la invención no está limitado por las realizaciones del dispositivo descritas anteriormente, sino que se define más bien por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Aparato adaptado para la electroporación e inyección de un fluido en tejido corporal, el aparato comprende:
dos agujas huecas (6) para recibir un voltaje y que actúan como electrodos con el fin de propagar un campo eléctrico para la electroporación de tejido corporal; y
- 5 unos medios (10, 12, 20, 22, 24, 26) de administración de fluido,
caracterizado porque el aparato está adaptado para accionar los medios de administración de fluido en uso, para inyectar automática y gradualmente un fluido en tejido corporal a través de cada una de las dos agujas a lo largo de la trayectoria de las agujas durante la concurrente inserción de las dos agujas en dicho tejido corporal.
- 10 2. Aparato según la reivindicación 1, que comprende además unos medios para sentir cuando se han insertado las agujas (6) a una profundidad suficiente para que comience la inyección del fluido.
3. Aparato según la reivindicación 2, que comprende además unos medios para establecer de antemano la profundidad a la que se insertan las agujas (6) antes de que se comience la inyección del fluido.
4. Aparato según cualquier reivindicación precedente, en donde los medios sensibles comprenden una sonda de ultrasonidos.
- 15 5. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde los medios sensibles comprenden unos medios para sentir un cambio en la impedancia o en la resistencia.
6. Aparatos según cualquier reivindicación precedente, en donde los medios (10, 12, 20, 22, 24, 26) de administración de fluido comprenden unos medios (26) impulsores de pistón adaptados para inyectar fluido a una velocidad controlada.
- 20 7. Aparato según cualquier reivindicación precedente, que comprende además unos medios para aplicar un voltaje a las agujas (6).
8. Aparato según cualquier reivindicación precedente, que comprende además unos medios de inserción de aguja para guiar la inserción de las agujas (6) en el tejido corporal.
9. El aparato según cualquier reivindicación precedente, que comprende además:
- 25 una base (70) para soportar las agujas (72, 74); y
un alojamiento (76) para recibir la base en el mismo,
en donde la base es movable con respecto al alojamiento, de tal manera que las agujas se retraen dentro del alojamiento cuando la base está en una primera posición hacia atrás relativa al alojamiento y las agujas se extienden fuera del alojamiento cuando la base está en la segunda posición adelantada dentro del alojamiento.
- 30 10. Aparato según la reivindicación 9, cuando depende de alguna de las reivindicaciones 6 a 8, en donde los medios (26) impulsores de pistón son accionados por la base que se mueve en la dirección axial con respecto al alojamiento.
11. Aparato según cualquier reivindicación precedente, que comprende además unos medios para registrar la identidad del sujeto a tratar y datos de un proceso de tratamiento.
- 35 12. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un envase de dispensación de fluido, en donde se proporciona un código de barras en el envase para identificar el contenido del mismo.
13. Un aparato según cualquier reivindicación precedente, que comprende unas fundas aislantes (14) adaptadas para rodear a cada aguja (6), cada funda tiene una o más aberturas (16) formadas a lo largo de la longitud de las mismas a través de las cuales se puede propagar el campo eléctrico en uso, en donde las agujas son movibles axialmente respecto a la funda correspondiente.
- 40 14. Un aparato según la reivindicación 13, en donde las fundas se forman de politetrafluoroetileno.
15. Un aparato según la reivindicación 13 o 14, en donde las aberturas (16) se proporcionan a lo largo de una línea que se extiende axialmente solo sobre las fundas.
- 45 16. Un aparato según la reivindicación 13 o 14, en donde las aberturas (16) se proporcionan para estar espaciadas alrededor de la circunferencia de las fundas.

17. Un aparato según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde las aberturas (16) en las fundas aislantes (14) se forman por corte a través de las fundas, empujando las aberturas o por ablación con láser.
18. Un aparato según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en donde dos aparatos se acoplan juntos.
- 5 19. Un aparato según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en donde más de dos aparatos se acoplan juntos.
20. Un aparato según la reivindicación 18 o 19, en donde las agujas (6) y las fundas (14) se montan para extenderse hacia abajo a través de un bloque en el que se disponen adyacentes entre sí.
- 10 21. Un aparato según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, en donde se proporciona un contacto móvil en el dispositivo, de tal manera que en uso, el contacto determina cuando se han insertado las agujas (6) a suficiente profundidad en el tejido corporal a tratar y, a continuación, hace que comience la inyección de una sustancia a través de las agujas.
22. Un aparato según la reivindicación 21, en donde el contacto móvil determina además cuando se ha insertado la aguja (6) a la máxima profundidad en la que se debe llevar a cabo la inyección y entonces hace que se detenga la inyección de la sustancia.

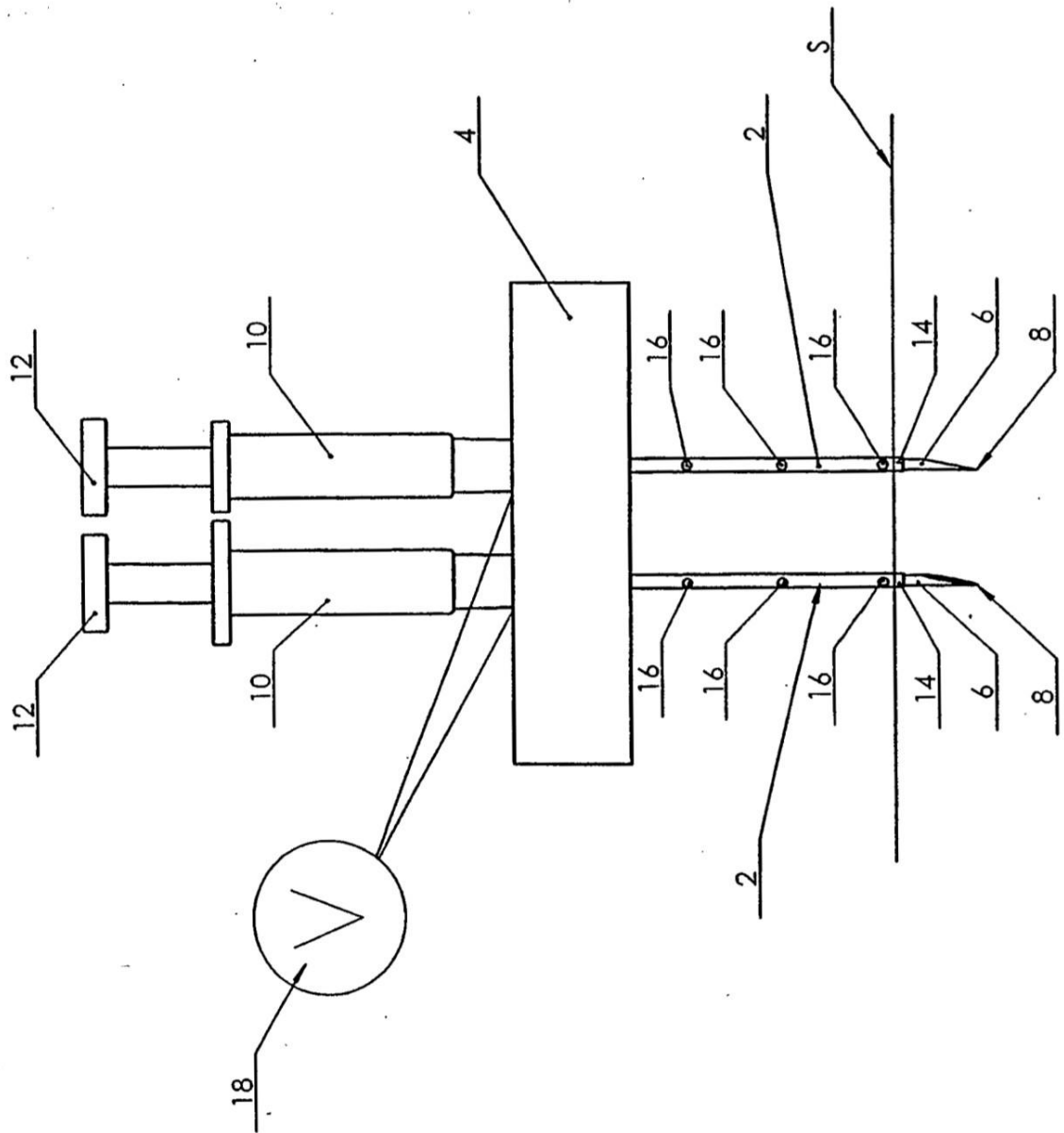


Figura 1

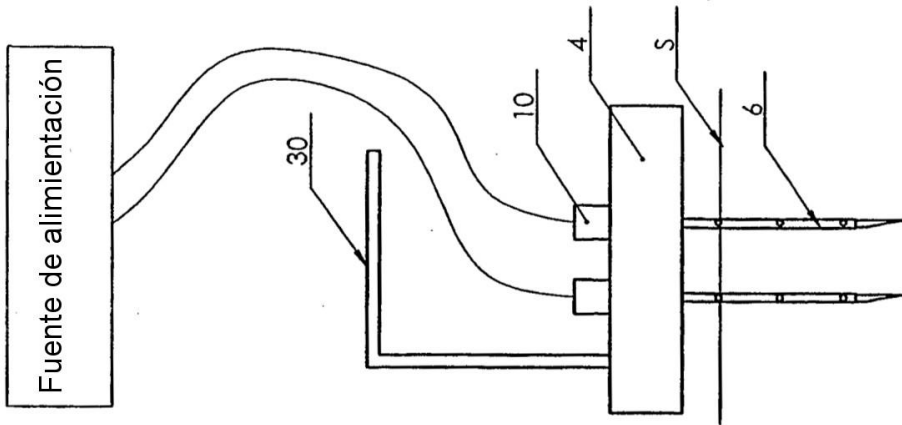


Figura 2c

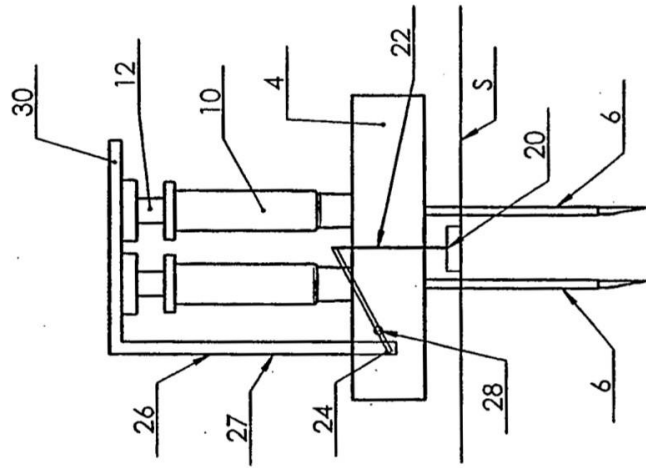


Figura 2b

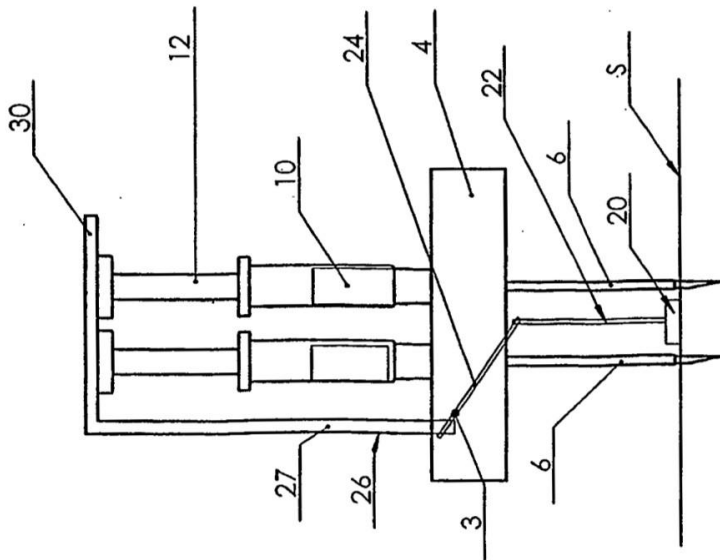


Figura 2a

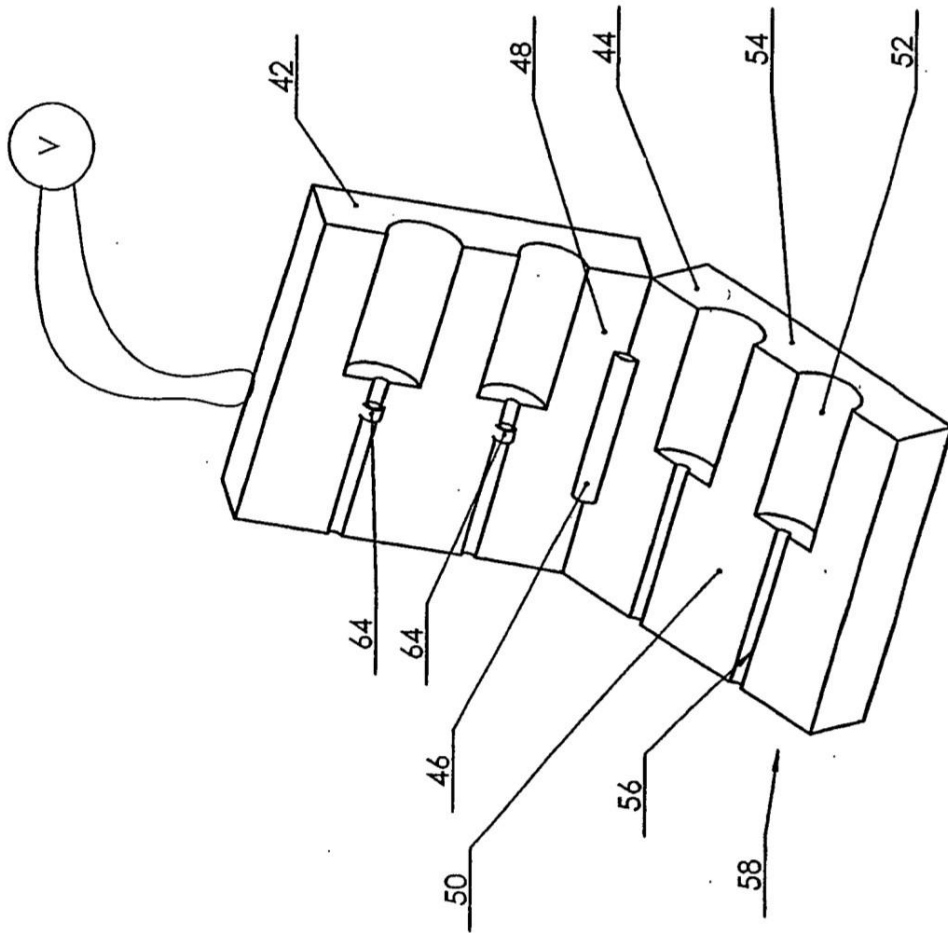


Figura 3

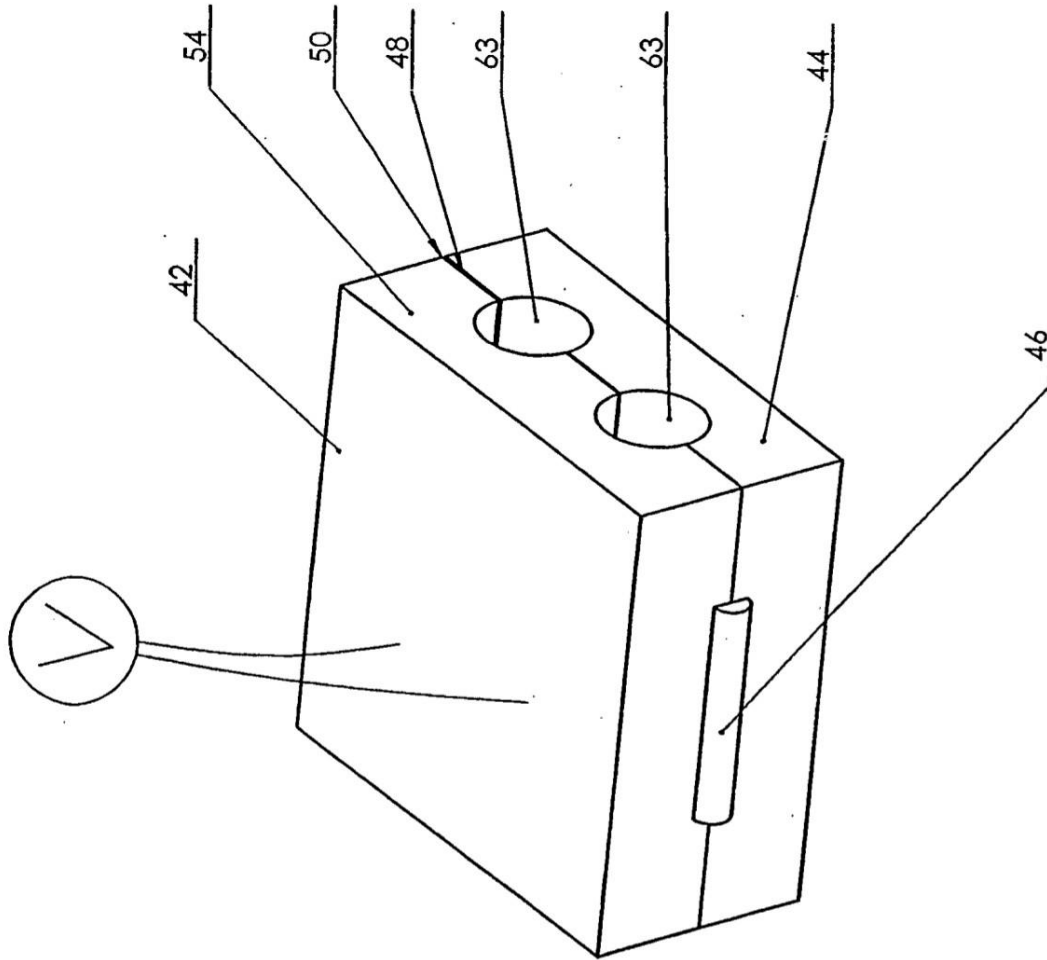


Figura 4

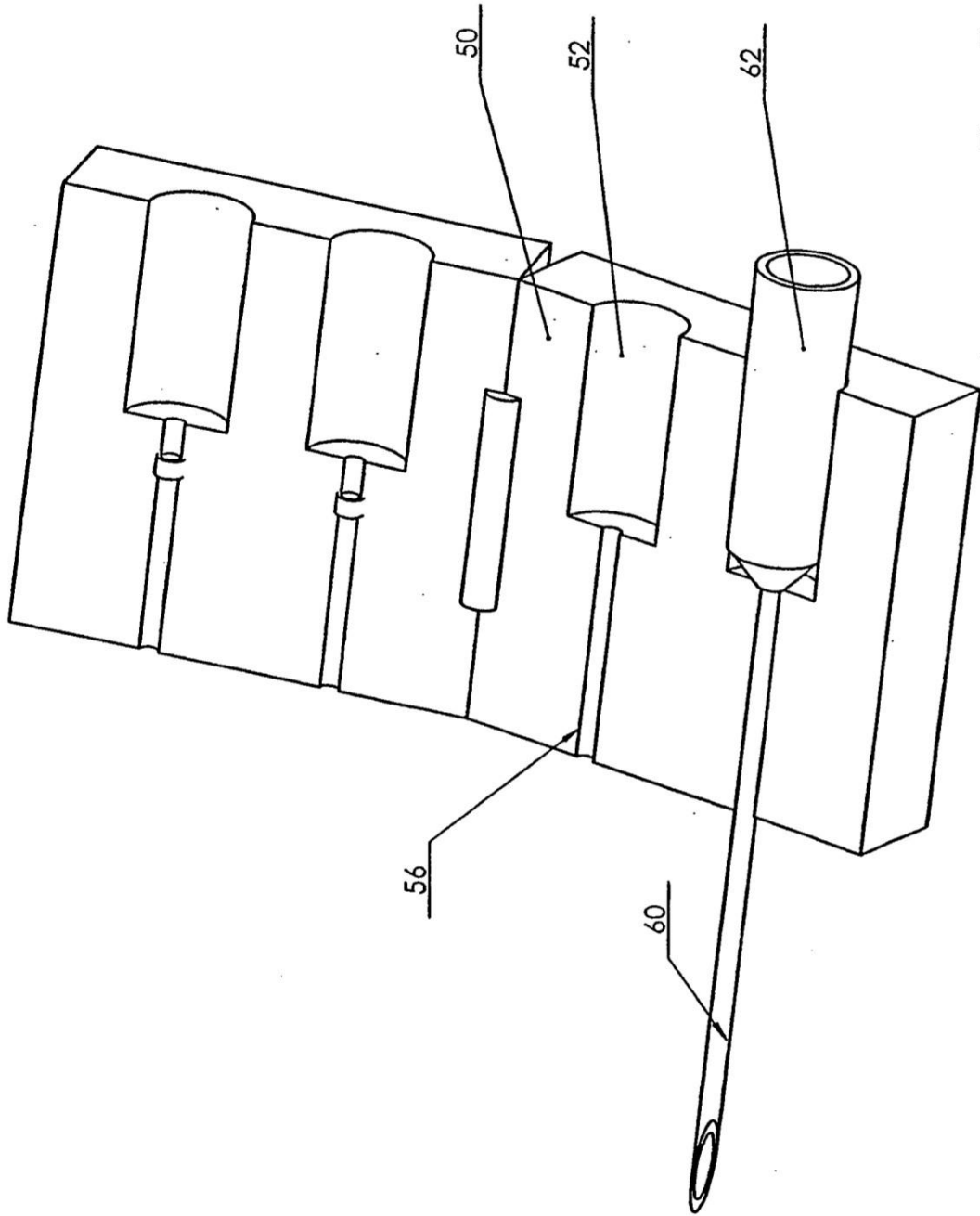


Figura 5

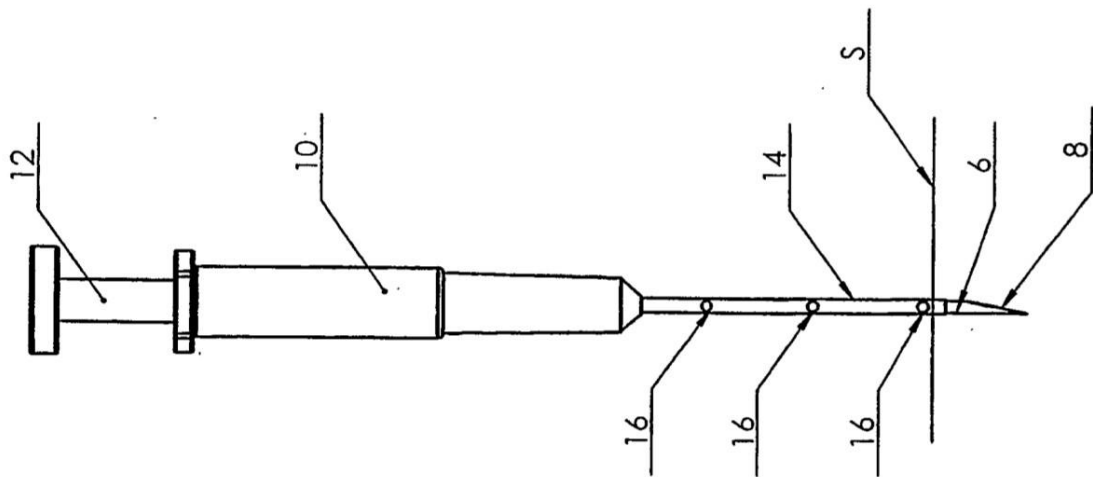


Figura 6

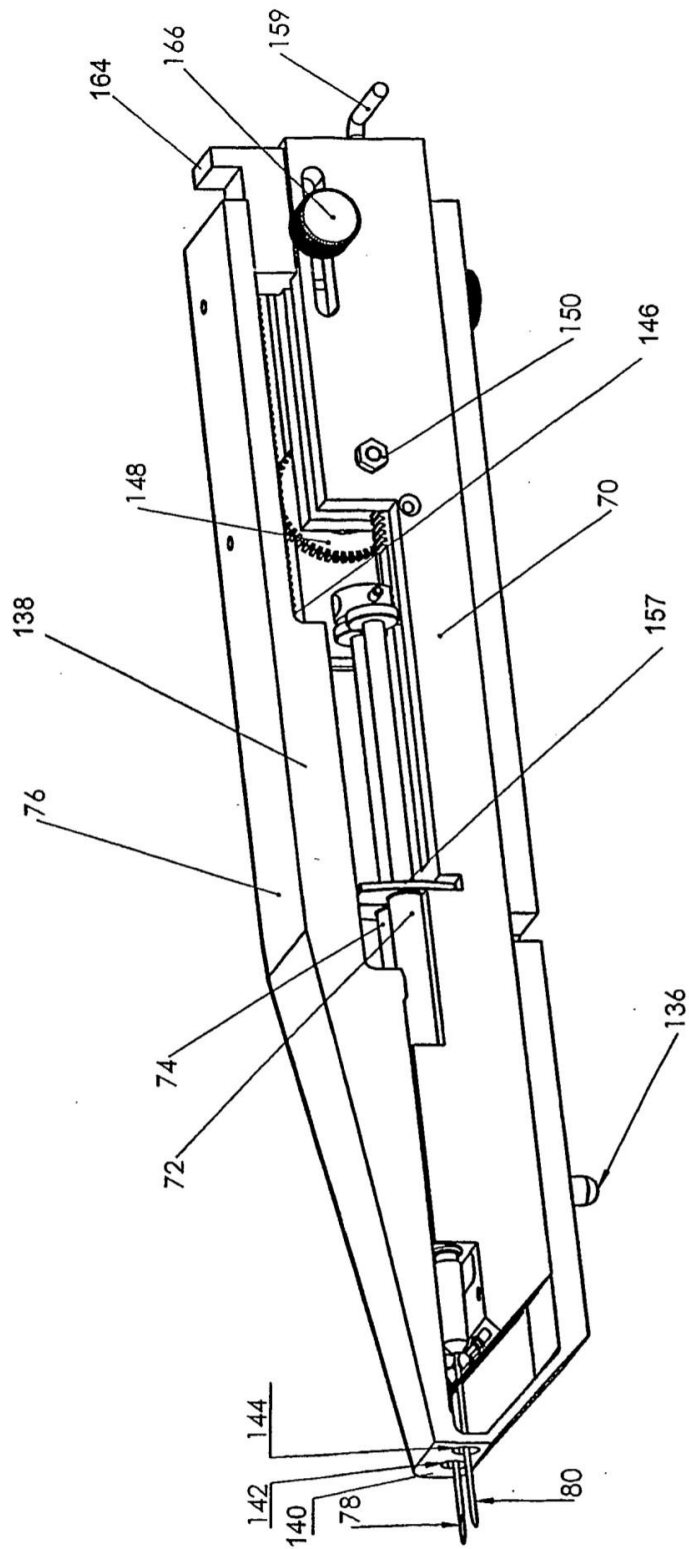


Figura 7

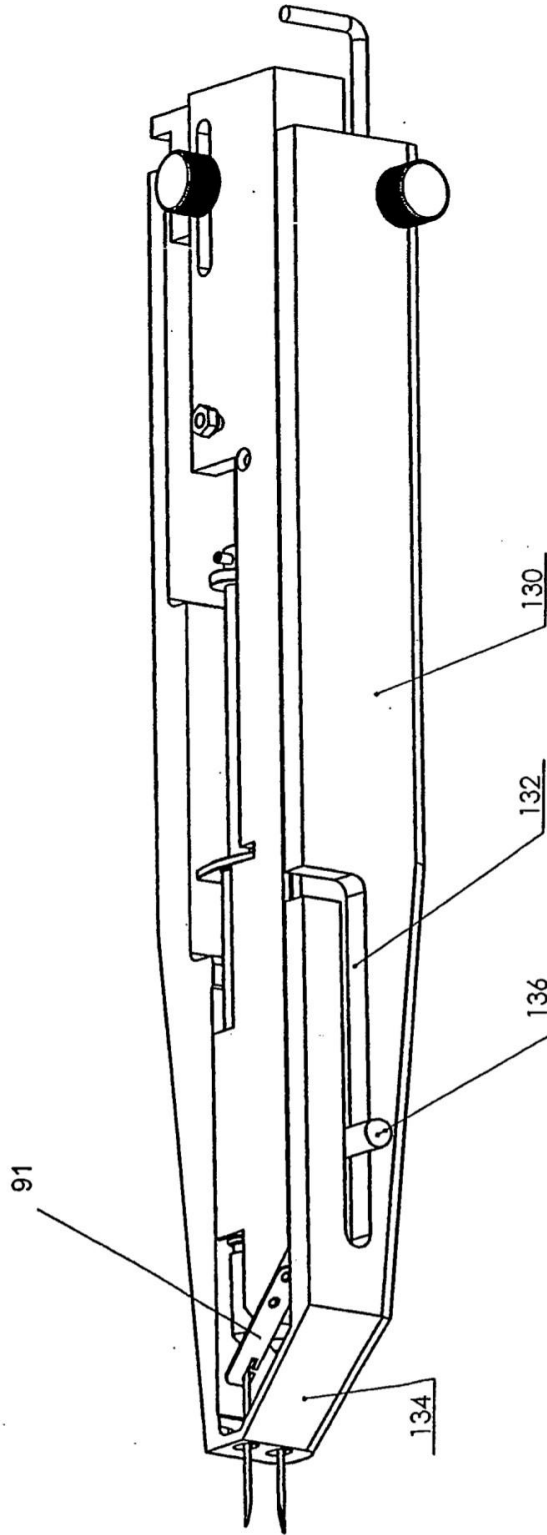


Figura 8

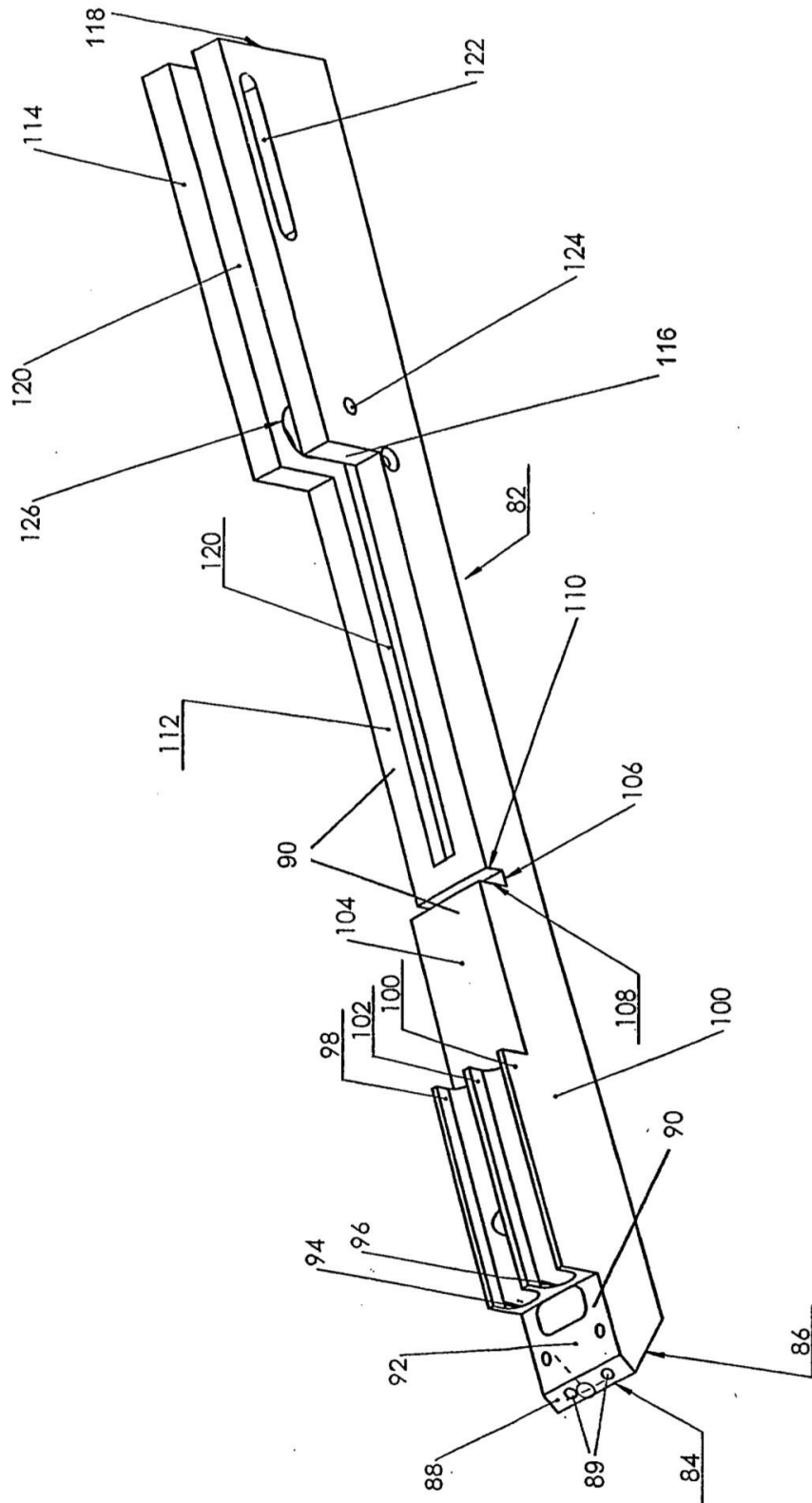
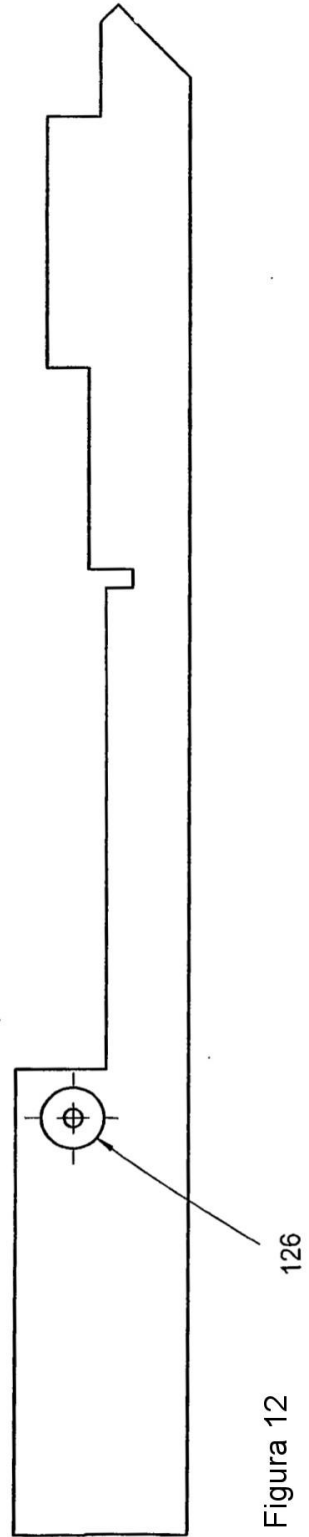
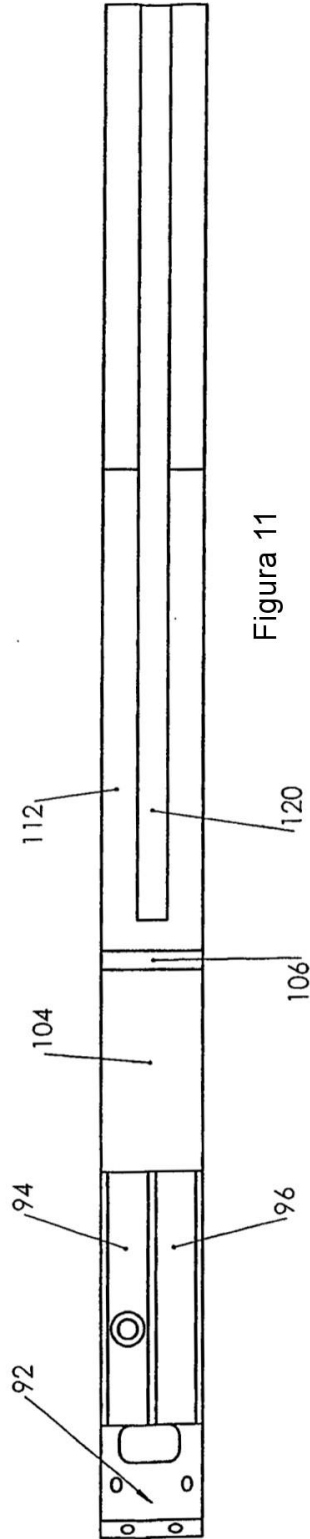
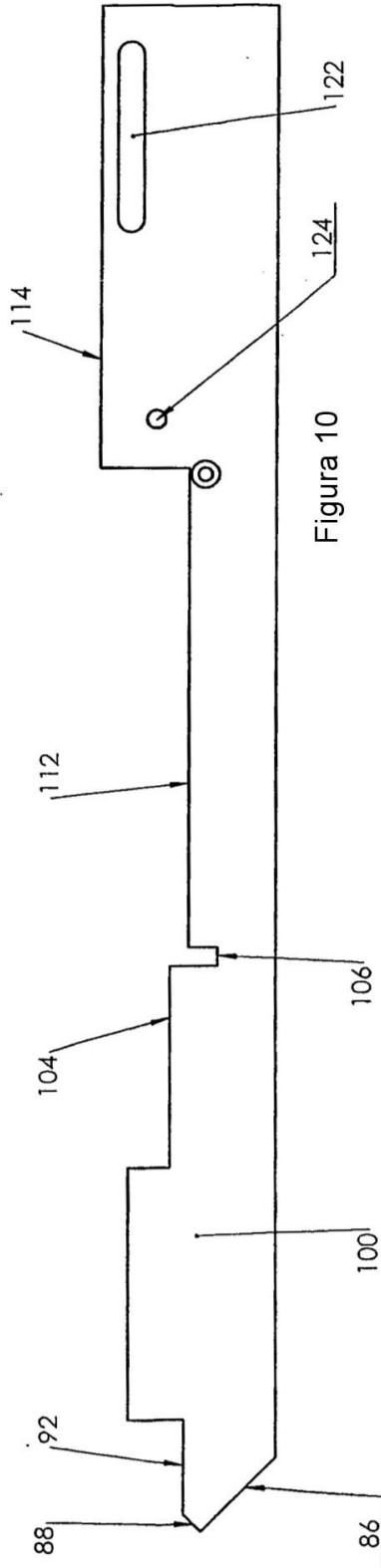


Figura 9



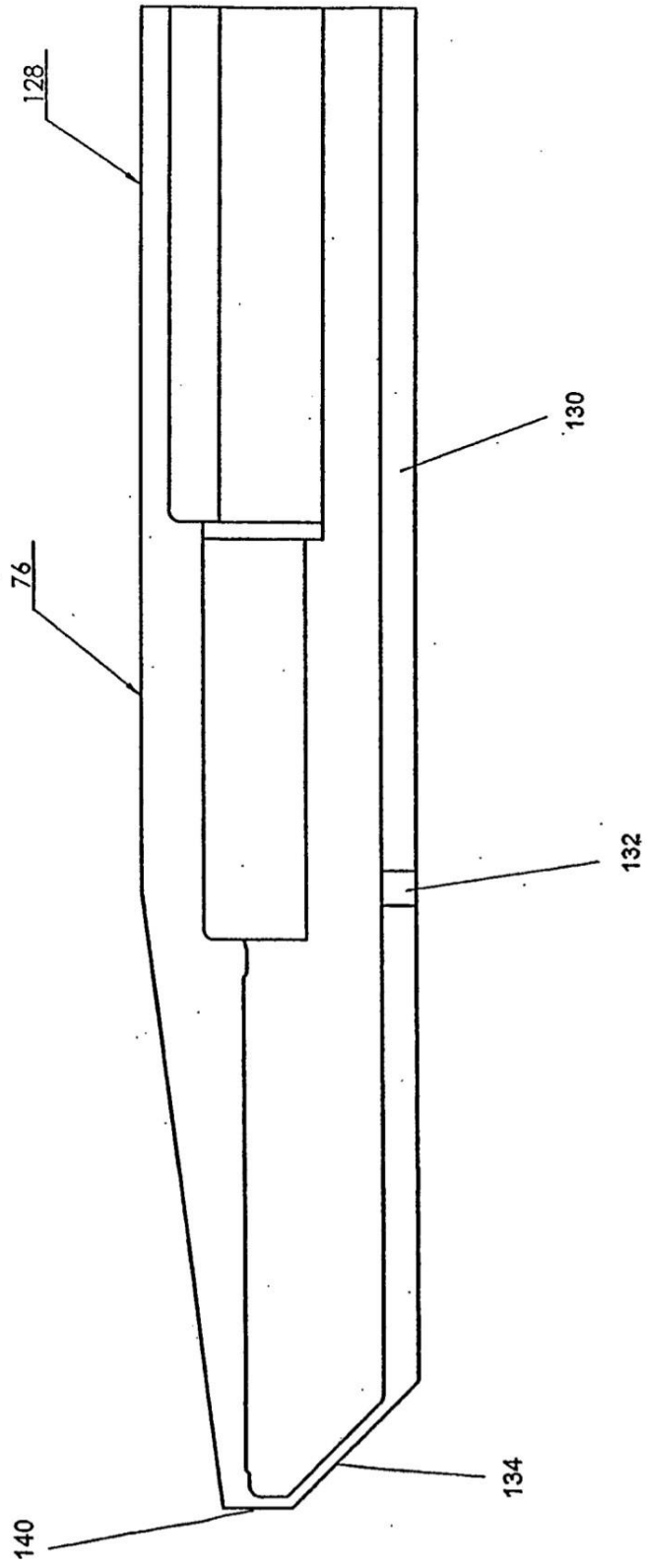


Figura 13

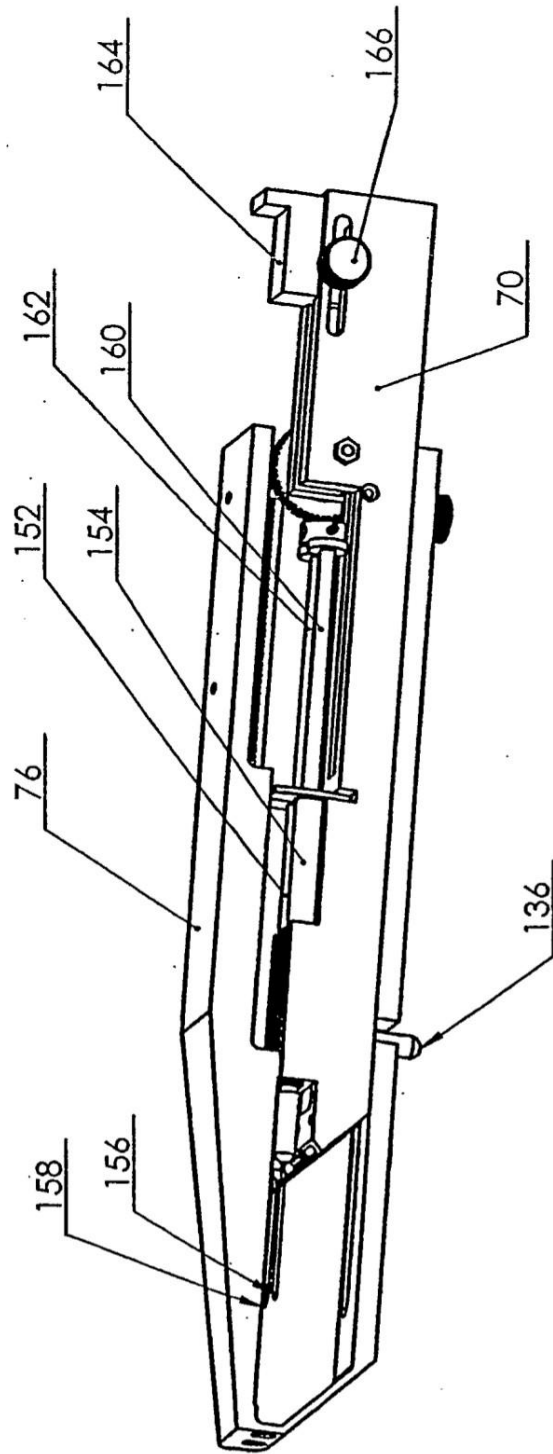


Figura 14

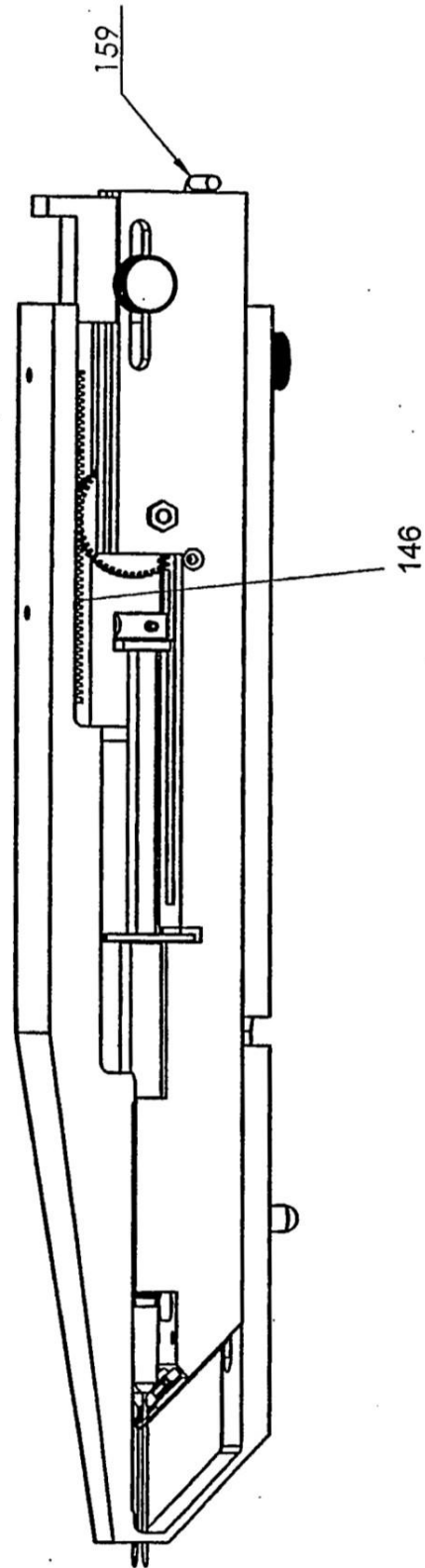


Figura 15

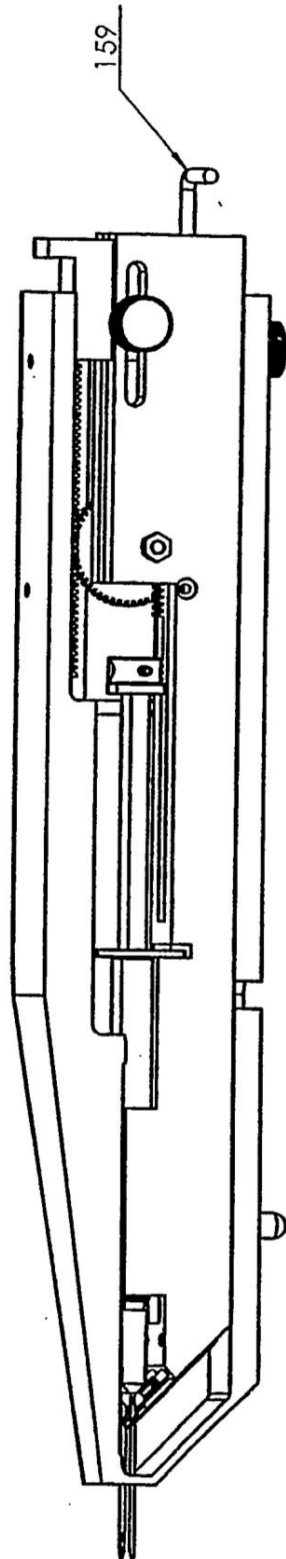


Figura 16

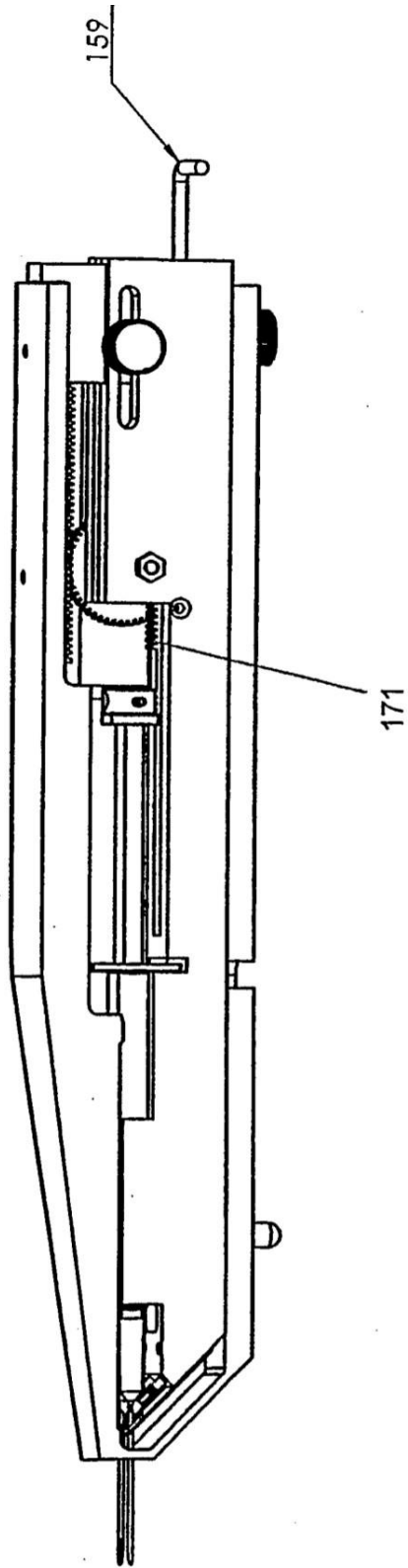


Figura 17

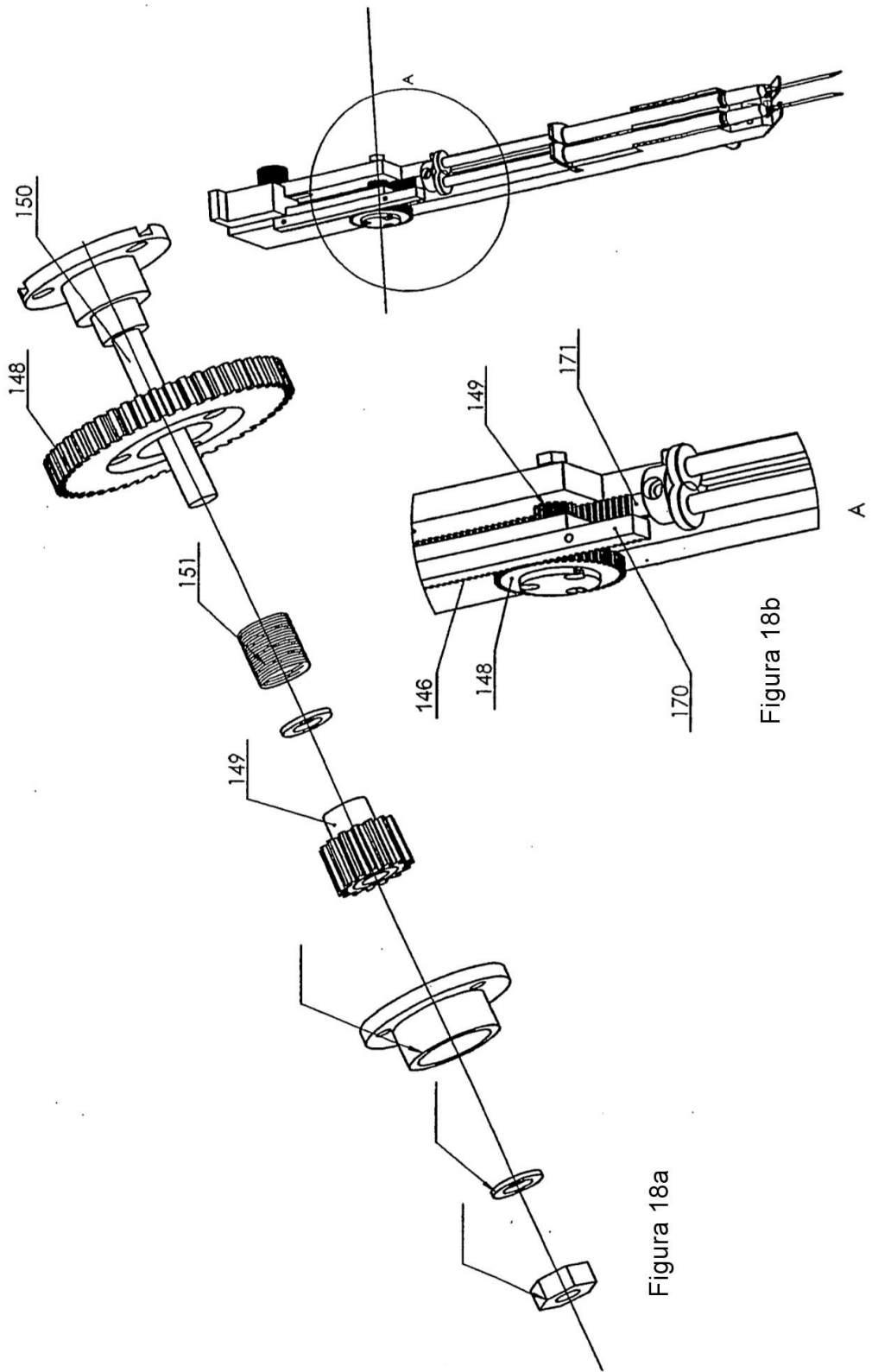


Figura 18a

Figura 18b

Figura 18c

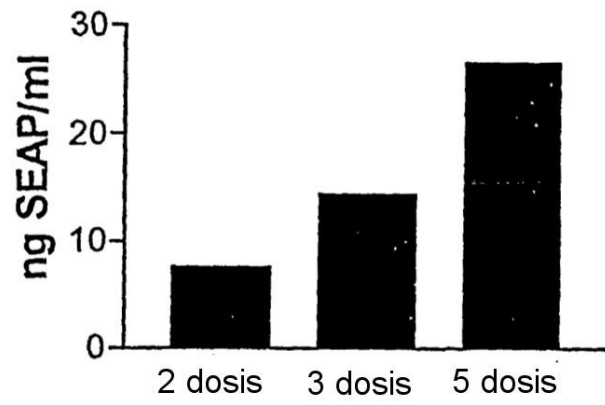


Figura 19



Figura 20a

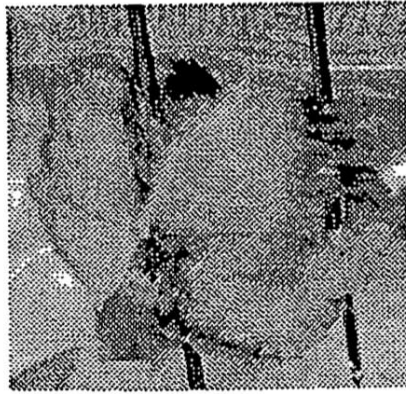


Figura 20b