



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61N 1/32 (2019.05); A61N 1/18 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2018145200, 19.12.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.12.2018

Дата регистрации:
17.01.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.12.2018

(45) Опубликовано: 17.01.2020 Бюл. № 2

Адрес для переписки:
121354, Москва, ул. Кубинка, 12, корп. 1, кв. 20,
Притыко А.П.

(72) Автор(ы):

Панченков Дмитрий Николаевич (RU),
Астахов Дмитрий Анатольевич (RU),
Иванов Юрий Викторович (RU),
Притыко Альберт Петрович (RU),
Белецкий Игорь Борисович (RU),
Дыдыкин Сергей Сергеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
"Элсим" (RU),
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И.
Евдокимова Минздрава России) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2016090175 A1, 09.06.2016. EP
2059294 A2, 20.05.2009. WO 2011113943 A1,
22.09.2011. US 2013197425 A1, 01.08.2013. WO
2013173481 A2, 21.11.2013. RU 173034 U1,
07.08.2017.

(54) Устройство для электропорации

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицинской технике, а именно к устройствам для электропорации. Устройство содержит генератор электрических импульсов, блок управления, рабочий и экранирующие игольчатые электроды. Генератор электрических импульсов включает в себя два блока электрических импульсов противоположной полярности, синхронизируемых блоком управления. Устройство дополнительно снабжено рабочим электродом для обеспечения пары рабочих электродов с возможностью поочередного подключения пары рабочих электродов к

выходам блоков противоположной полярности. Экранирующие электроды связаны общей шиной и подключены к нейтральным выводам соединенных между собой блоков противоположной полярности. Достигается уменьшение мышечного сокращения при процедуре электропорации, исключение возможности выноса злокачественных клеток за пределы операционного поля при удалении рабочего игольчатого электрода и обеспечение возможности создания эффективных электрических полей, используемых в клинической практике. 4 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61N 1/32 (2019.05); A61N 1/18 (2019.05)

(21)(22) Application: **2018145200, 19.12.2018**

(24) Effective date for property rights:
19.12.2018

Registration date:
17.01.2020

Priority:

(22) Date of filing: **19.12.2018**

(45) Date of publication: **17.01.2020 Bull. № 2**

Mail address:

**121354, Moskva, ul. Kubinka, 12, korp. 1, kv. 20,
Prityko A.P.**

(72) Inventor(s):

**Panchenkov Dmitrij Nikolaevich (RU),
Astakhov Dmitrij Anatolevich (RU),
Ivanov Yuriy Viktorovich (RU),
Prityko Albert Petrovich (RU),
Beletskij Igor Borisovich (RU),
Dydykin Sergej Sergeevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu
"Elsim" (RU),
Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Moskovskij gosudarstvennyj
mediko-stomatologicheskij universitet imeni
A.I. Evdokimova" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii
(FGBOU VO MGMSU imeni A.I. Evdokimova
Minzdrava Rossii) (RU)**

(54) **ELECTROPORATION DEVICE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medical equipment, namely to devices for electroporation. Proposed device comprises electric pulse generator, control unit, working and shielding needle electrodes. Generator of electric pulses includes two units of electric pulses of opposite polarity, synchronized by control unit. Device is additionally equipped with a working electrode for providing a pair of working electrodes with possibility of alternate connection of a pair of working electrodes to outputs of units of opposite

polarity. Shielding electrodes are connected by common bus and connected to neutral outputs of interconnected blocks of opposite polarity.

EFFECT: reduction of muscular contraction is ensured during electroporation procedure, elimination of possibility of malignant cells carrying out beyond the limits of operative field at removal of working needle electrode and creation of effective electric fields used in clinical practice.

1 cl, 4 dwg

RU 2 711 511 C1

RU 2 711 511 C1

Изобретение относится к медицине, а более конкретно к хирургии для нетепловой абляции биологических тканей при лечении преимущественно онкологических заболеваний людей и животных.

5 Абляция - направленное разрушение ткани (опухоли, эктопического водителя ритма сердца) без физического удаления. На сегодняшний день используется тепловая абляция (например, лазерная), при которой нагревается выбранная область; клетки этой области гибнут с образованием некротической ткани. Некротическая ткань является чужеродной для организма, при этом наблюдаются, в частности, воспалительные процессы.

10 Электропорация, пожалуй, является единственным способом, позволяющим производить нетепловую абляцию - клетки гибнут при наложении электрического поля определенной напряженности из-за проникновения в них через внешнюю мембрану ионов, нарушающих обменные процессы между клеткой и окружающей средой. При этом клетки разрушаются, распадаются на отдельные фрагменты, которые обычно быстро (в среднем за 90 минут) поглощаются другими клетками, без воспалительной
15 реакции.

Способ электропорации известен с 80-х годов прошлого столетия. Анализ способа показал, что в медицинской практике используются два направления - электрохимиотерапия и абляция. При наложении на биологическую ткань электрического поля напряженностью до 400 В/см / Workbook of the electroporation-based
20 Technologies and Treatments. Edited by Peter Kramar and Damijan Miklavcic. P.57. Nov.2018, Ljubljana, Slovenia / в виде кратковременных импульсов во внешней мембране возникают поры, через которые могут проходить различные вещества, которые в обычных условиях клетками ткани практически не поглощаются. Это явление используется в электрохимиотерапии.

25 При увеличении напряженности электрического поля клетки разрушаются, распадаясь на отдельные фрагменты, поглощаемые другими клетками без воспалительных реакций. Это явление известно в медицинской практике как нетепловая абляция.

При дальнейшем повышении напряженности электрического поля, более 900 В/см, ткань нагревается, возникает некроз ткани с сопутствующими последствиями, например,
30 воспалительными реакциями.

При этом в электрохимиотерапии используются, в основном, однополярные импульсы электрического тока, а при абляции как одно-, так и биполярные.

Так как способ сопровождается воздействием на биологическую ткань электрического поля, при использовании этого способа на практике возникают сопутствующие
35 нежелательные эффекты. Наиболее значимым является эффект сокращения мышц. Мышцы млекопитающих начинают сокращаться при напряженности электрического поля 5 В/см, что намного меньше значения напряженности электрического поля от 400 до 900 В/см в операционном поле, необходимого для абляции. Определение влияния на конкретные мышцы весьма затруднительно по причине неоднородности
40 проводимости ткани, большому количеству мышц, различным образом ориентированных, индивидуальным различиям ткани, поэтому оценка сокращения мышц производится экспериментальным путем.

Известно устройство для электропорации (SYSTEMS FORTREATING TISSUESITES USING ELECTROPORATION Pub. No.: US 20080132884 A1), в котором импульсы
45 электрического тока используются для воздействия на биологическую ткань с целью ее разрушения.

Устройство включает в себя 6 электродов в виде игл, генератор импульсов электрического тока и блок управления. Генератор выдает однополярные импульсы

электрического тока, напряженность электрического поля при этом может достигать 900 В/см и более в зависимости от выбранного органа) при длительности импульса 70-100 мкс и периоде повторения импульсов, равном 1 секунде.

5 Недостатком данного устройства является значительное сокращение мышц, приводящее к боли, смещению электродов относительно первоначального положения, риску нарушения работы сердечной мышцы и диафрагмы. Сокращение мышц начинает проявляться при напряженности электрического поля порядка 5 В/см.

10 Известен также электропоратор (Bipolar Microsecond Pulses and Insulated Needle Electrodes for Reducing Muscle Contractions during Irreversible Electroporation Chenguo Yao*, Member, IEEE, Shoulong Dong, Student Member, IEEE, Yajun Zhao, Yanpeng Lv, Hongmei Liu, Lingyu Gong, Jianhao Ma, Haifeng Wang, Yinghao Sun), в котором используются биполярные импульсы электрического тока. Показано, что при прочих равных условиях замена однополярного импульса на несколько биполярных с сохранением общей длительности позволяет снизить сокращение мышц в 11,4 раза, что недостаточно для хирургической 15 практики, так как при электрической напряженности около 400 В/см-900 В/см напряженность поля вблизи операционного поля будет равна примерно 35-80 В/см, а мышцы начинают сокращаться при 5 В/см. Уменьшение сокращения мышц вызвано при этом именно формой импульсов.

20 Наиболее близкой к заявленному устройству для электропорации и принятой за прототип является система электропорации (Current cage for reduction of a non-target tissue exposure to electric fields in electroporation based treatment US 20130197425 A1), включающая в себя блок управления, генератор однополярных электрических импульсов, рабочий игольчатый электрод, соединенный с выходом генератора и расположенный в операционном поле, и нескольких экранирующих игольчатых электродов, соединенных 25 между собой и с нейтральным выходом генератора, и расположенных вокруг рабочего игольчатого электрода.

Указанная система имеет следующие недостатки.

30 Как отмечается в работе (Current cage for reduction of a non-target tissue exposure to electric fields in electroporation based treatment US 20130197425 A1), мышечные сокращения уменьшаются на порядок, т.е. в 10 раз по сравнению с электродом без экранных игл, что недостаточно для клинической практики, так как при электрической напряженности 400 В/см-900 В/см напряженность поля вокруг экранирующих электродов будет равна 40-90 В/см, а мышцы начинают сокращаться при 5 В/см. Значительного уменьшения сокращения мышц можно достичь только при большом количестве экранирующих 35 электродов, что нереально в клинической практике. Например, указанное количество экранных игл -25, может быть использовано ограниченно, возможно, для накожных процедур. Рабочий электрод находится в операционном поле. При его удалении после окончания процедуры электропорации возможен вынос злокачественных клеток за пределы операционного поля. Использование одного рабочего игольчатого электрода 40 позволяет получать электрическое поле только одной конфигурации, что не всегда достаточно для клинической практики.

Задачей предлагаемого изобретения является устранение указанных недостатков, уменьшение мышечного сокращения при процедуре электропорации, исключение возможности выноса злокачественных клеток за пределы операционного поля при удалении рабочего игольчатого электрода, и обеспечение возможности создания 45 эффективных электрических полей, использующихся в клинической практике.

Поставленная задача достигается тем, что устройство, содержащее генератор электрических импульсов, соединенный с блоком управления, рабочий игольчатый

электрод и экранирующие игольчатые электроды, расположенные вокруг рабочего электрода и соединенные между собой общей шиной и с нейтральным выходом генератора электрических импульсов, дополнительно снабжено генератором биполярных электрических импульсов противоположной полярности, синхронизируемых блоком управления, и, по меньшей мере, еще одним рабочим электродом, образующим, по меньшей мере, пару рабочих электродов с возможностью поочередного подключения каждой пары рабочих электродов к выходам генератора противоположной полярности.

Такая схема устройства позволяет существенно расширить функциональные возможности электропоратора: практически полностью исключить сокращение мышц при процедуре электропорации, избежать возможности разноса злокачественных клеток за пределы операционного поля благодаря расположению рабочих электродов вне операционного поля и оптимизации построения рабочими электродами электрических полей, использующихся в клинической практике.

Сущность предполагаемого изобретения поясняется фиг. 1-3.

На фиг. 1 представлена функциональная схема устройства. Электропоратор содержит блок 1 управления, блоки 2 и 3 генератора биполярных электрических импульсов противоположной полярности с общей нейтральной точкой, соединенных с блоком 1 управления для синхронной работы, пару или более рабочих 4 игольчатых и экранирующих 5 игольчатых электродов, при этом один из рабочих электродов 4 пары соединен с выходом одного блока генератора, а другой с выходом второго блока генератора, а экранирующие электроды 5 соединены между собой и с общей нейтральной точкой блоков генераторов.

Работа устройства осуществляется следующим образом.

С блоков 2 и 3 генератора электрических импульсов после команд с блока 1 управления на рабочие электроды 4 подаются электрические импульсы, вид и параметры которых приведены на фиг.2. Использование генератора биполярных электрических импульсов противоположной полярности позволяет применять две или более пар рабочих электродов, располагаемых вокруг операционного поля 6, как показано на фиг. 3, например а-б, в-е и т.д.

Все манипуляции с животными проводили в соответствии с санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) №1045-73 от 06.04.1973, Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях (г. Страсбург, Франция, 1986), и Директивой Совета 86/609/ЕЕС от 24.11.86 по согласованию законов, правил и административных распоряжений стран-участниц в отношении защиты животных, используемых в экспериментальных и других научных целях.

Всего проведено 13 экспериментов. Исследования выполняли на 26 белых беспородных крысах, приблизительно одного возраста (2-3 месяца), массой 240-330 грамм, мужского пола. Все животные находились в одинаковых условиях стандартного вивария при постоянной температуре окружающей среды 23-26°C, получали одинаковое питание, были прооперированы в одинаковых временных рамках. За 20 минут до процедуры электропорации производилась анестезия по стандартной методике с использованием ксилазина 2% и золетила (тилетомин). Мониторинг за вхождением животного в наркоз осуществлялся путем наблюдения за исчезновением ряда рефлексов.

Во время наркоза следили за рисунком дыхания (ритм, частота, глубина), тонусом животного. В состоянии наркоза животное фиксировали к операционному столу и помещали в положение на спине на стерильной хирургической подложке. Передняя брюшная стенка рассекалась линейным разрезом по средней линии. Печень

мобилизовывалась в рану стерильной салфеткой подведенной между задней диафрагмальной поверхностью печени и брюшной стенкой.

В открытый сегмент печени вводились 2 рабочих игольчатых электрода на расстоянии 1 см и 8 экранирующих игольчатых электродов, расположенных по окружности диаметром 2 см вокруг рабочих игольчатых электродов, все на глубину 5 мм. Диаметр всех игл составлял 0,7 мм.

Параметры сигнала контролировались постоянно в течение эксперимента стандартным осциллографом PSCU1000. Для понижения напряжения использовался резистивный делитель 100:1.

При испытаниях, проведенных в виварии Московского государственного медико-стоматологического университета в период с 20.02. 2018 г. по 30.05.2018 на лабораторных животных - крысах установлено, что заявленный электропоратор (номер регистрации протокола исследования №15112610026 Московского государственного медико-стоматологического университета) позволил практически полностью исключить сокращение мышц при подаче импульсов. Визуально наблюдались незначительные движения крысы одновременно с поступающими пачками импульсов электрического тока с интервалом в 1 секунду, при этом в эксперименте устанавливалась напряженность электрического поля 1000 В/см, превышающая допустимую 900 В/см. Использовалось 8 экранирующих электродов. Исходя из общих физических закономерностей, при увеличении количества электродов экранирующая способность будет возрастать. В рассматриваемом случае количество использованных экранирующих электродов было определено, исходя из реальных размеров сегмента печени крысы.

Внешний вид электропоратора, используемого в эксперименте, представлен на фиг.4.

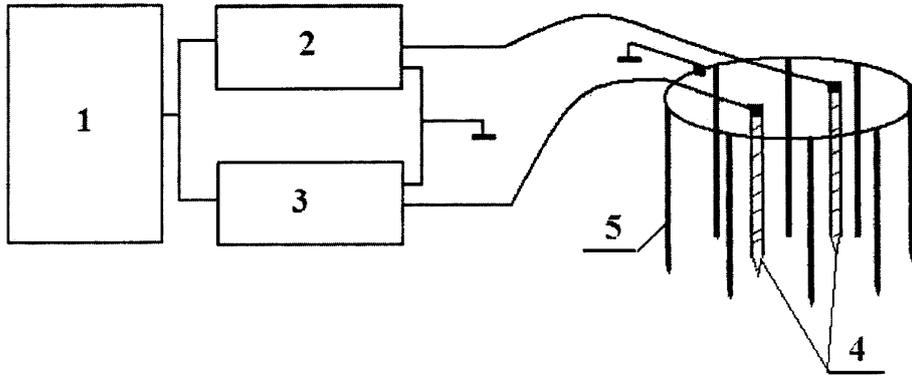
Результаты расчетов практически полностью совпали с полученными экспериментальными результатами. При использовании генераторов, синхронно выдающих биполярные электрические импульсы противоположной полярности, пары рабочих электродов и экранирующих электродов по предлагаемой нами схеме, сокращения мышц уменьшаются в $10 \times 11,4 = 114$ раз. При напряженности операционного поля от 400 В/см до 900 В/см напряженность поля в непосредственной близости за пределами экранирующих электродов составляет от 3,5 В/см до 7,9 В/см.

Особенно следует отметить значимость применения предложенного электропоратора в онкологической практике - при процедурах практически исключается возможность разноса злокачественных клеток за пределы операционного поля из-за расположения рабочих электродов вне операционного поля.

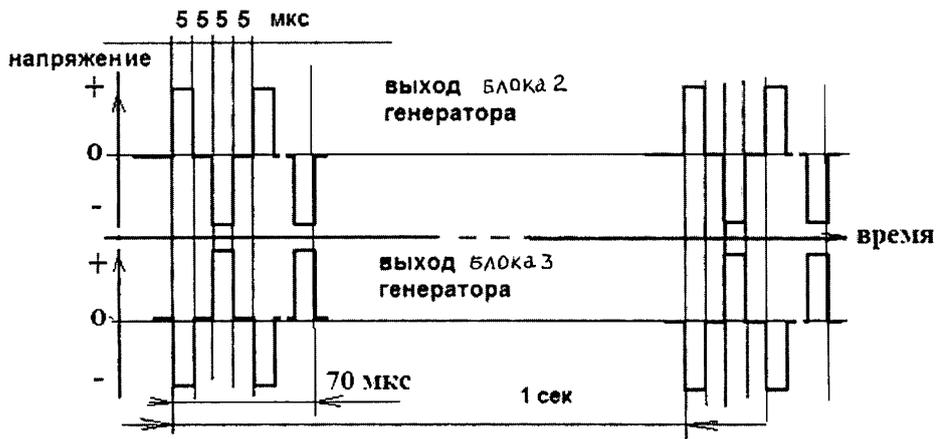
(57) Формула изобретения

Устройство для электропорации, содержащее генератор электрических импульсов, блок управления, рабочий и экранирующие игольчатые электроды, отличающееся тем, что генератор электрических импульсов включает в себя два блока электрических импульсов противоположной полярности, синхронизируемых блоком управления, при этом устройство дополнительно снабжено по меньшей мере еще одним рабочим электродом, образующим по меньшей мере пару рабочих электродов с возможностью поочередного подключения пары рабочих электродов к выходам блоков противоположной полярности, а экранирующие электроды связаны общей шиной и подключены к нейтральным выводам соединенных между собой блоков противоположной полярности.

1

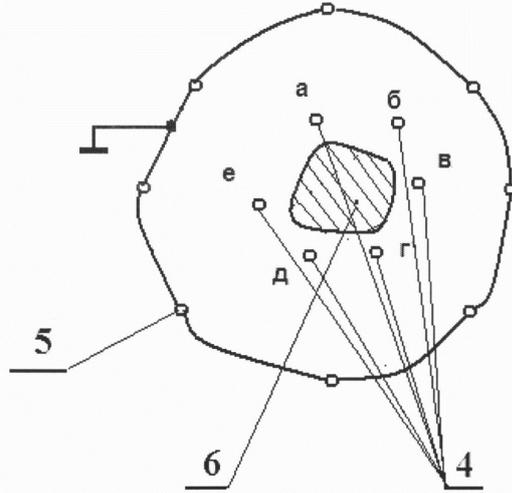


Фиг.1

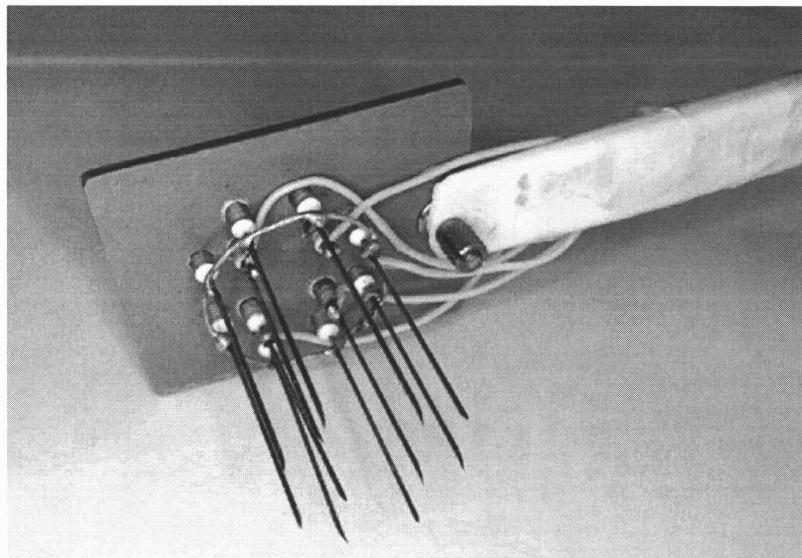


Фиг.2

2



Фиг.3



Фиг.4