

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 022775

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2016.02.29

(51) Int. Cl. A61N 1/05 (2006.01)

(21) Номер заявки

201390219

(22) Дата подачи заявки

2011.08.25

(54) УСТОЙЧИВЫЙ К СМЕЩЕНИЮ МИКРОЭЛЕКТРОД, ПУЧОК МИКРОЭЛЕКТРОДОВ
И МАССИВ МИКРОЭЛЕКТРОДОВ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ В МЯГКУЮ ТКАНЬ
ЧЕЛОВЕКА ИЛИ ЖИВОТНОГО

(31) 1000862-1

(56) WO-A1-2009075625

(32) 2010.08.25

US-A1-2003105505

(33) SE

WO-A2-2009149197

(43) 2013.08.30

US-A-4427483

(86) PCT/EP2011/064641

US-A1-2008119711

(87) WO 2012/025596 2012.03.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

НЕУРОНАНО АБ (SE)

(72) Изобретатель:

Шоюнборг Йенс, Линд Густав, Хирст
Кристофер, Клеменц Ларс-Оке (SE)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В. (RU)

(57) Медицинский микроэлектрод имеет задний конец, передний конец и плотность при 20°C от 0,80 до 1,15. Электрод включает электропроводящий трубчатый вывод, содержащий металл и/или электропроводящий полимер или состоящий из них, причем вывод имеет внешнюю поверхность и изолированную полость; или электрод включает электропроводящий проволочный вывод, содержащий металл и/или электропроводящий полимер или состоящий из них, причем вывод имеет поверхность и плавучий элемент плотностью менее чем 1,0, прикрепленный к поверхности.

B1

022775

022775
B1

Область изобретения

Изобретение относится к медицинскому микроэлектроду, пучку микроэлектродов и к массиву микроэлектродов и/или пучков микроэлектродов. Микроэлектрод, пучок микроэлектродов или массив микроэлектродов или пучков микроэлектродов в соответствии с изобретением предназначены для введения в мягкую ткань, такую как головной мозг, спинной мозг, эндокринные органы, мышцы и соединительная ткань. Медицинские микроэлектроды, пучок микроэлектродов и массив микроэлектродов и/или пучков микроэлектродов выполняются с возможностью противостояния смещению в ткани.

Предпосылки к созданию изобретения

Микроэлектроды, которые могут имплантироваться на длительное время в центральную нервную систему (central nervous system, CNS), имеют широкую область применения. В принципе все центры головного мозга могут регистрироваться или стимулироваться с помощью таких электродов, а их функции могут наблюдаться. Особенное значение имеет использование многоканальной схемы стимуляции центров головного мозга. В такой схеме можно обращаться к группам электродов или даже единичным электродам отдельно. Это позволяет пользователю выбирать такие электроды, стимуляция которых производит терапевтический эффект, что является улучшением по сравнению с неселективной стимуляцией. Стимуляция головного мозга или спинного мозга может иметь особое значение в ситуациях, когда центры головного мозга являются дегенеративными или поврежденными. В некоторых ситуациях было бы полезно иметь возможность объединить контролируемую электрическую стимуляцию и локализованный перенос генов. Многоканальная схема может также дать возможность пользователю эффективно изменять воздействия на множество нейронов и других клеток в связи с применением лекарств, относящихся ко всему организму или его части, или переносу генов. Особый интерес представляет возможность одновременного измерения воздействий потенциальных лекарств на функцию нейронов. Мониторинг активности головного мозга посредством имплантированных электродов может также оказаться полезным при использовании с целью контроля доставки лекарственных средств либо локально, либо по всему организму, или также для других терапевтических методов, таких как электрическая стимуляция центров головного мозга. Многоканальные электроды могут также использоваться применительно к конкретным и ограниченным участкам поражения в ткани после того, как аномальная импульсная активность была обнаружена по регистрациям от электродов.

Для регистраций и стимулирования структур головного мозга были разработаны различные формы имплантируемых электродов (US 6253110 B1, US 5957958, US 4573481, US 7146221 B2, US 5741319, US 4920979, US 5215008, US 5031621, US 6993392 B2, US 6032062, US 4852573, US 3995560, US 7041492, US 6421566 B1, US 4379462, US 5417719, US 3822707, US 5501703, US 7099718 B1, US 3724467; US 2007/0197892 A1).

Для работы электродного имплантата важно иметь фиксированную пространственную взаимосвязь между участками регистрации/стимуляции на имплантате и измеряемыми объектами. Тело и значит ткань испытывают значительные смещения в течение дня. Смещения могут быть вызваны, например, дыханием, сердцебиением, движением кишечника, движениями скелета, таким как вращение головы относительно тела. Перемещения могут быть также вызваны воздействием внешних сил на тело. Относительные смещения между тканью и электродами могут привести к изменениям в зарегистрированных биологических сигналах, таких как электрические или химические сигналы, таких как трансмиттерные вещества. Например, потенциал действия соответствует изменению напряжения порядка 100 мВ на нейронной мембране. Это изменение потенциала быстро исчезает с расстоянием от клетки. Таким образом, движения электрода относительно измеренной клетки может привести к значительному отклонению в амплитуде измеренного потенциала действия. Подобным образом, когда электроды используются для электрической стимуляции, смещение в положении электродов относительно ткани может привести к смещению стимулируемых нейронов. Следовательно, очень важно, чтобы участки на медицинском электроде, с помощью которых производят регистрацию или стимуляцию в ткани, могли следовать за смещениями ткани, в которую он внедряется, настолько точно, насколько это возможно. Наряду с ухудшением зарегистрированного сигнала или эффективности стимуляции смещения между имплантатами и тканью могут привести к травмам ткани, что в свою очередь может спровоцировать реакцию ткани и потерю функции имплантата. Механическая стабильность между электродом и тканью особенно важна для внутриклеточных регистраций, поскольку движения электрода относительно клетки могут легко повредить мембрану и вызвать истечение межклеточной жидкости в клетку и наоборот. На сегодняшний день отсутствуют электродные имплантаты, спроектированные или пригодные для внутриклеточных регистраций одновременно во многих нейронах в течение длительных интервалов времени, таких как дни, недели или месяцы, для свободно перемещающихся животных или людей.

Ультратонкие электроды, которые являются гибкими и поэтому преодолевают некоторые проблемы, связанные со смещениями между тканью и электродом, известны в данной области техники (WO 2007/040442). Внедрение таких электродов в растворимую твердую матрицу делает возможным имплантировать их в мягкую ткань без какой-либо дополнительной поддержки, например шприца. Такие ультратонкие электроды должны изготавливаться из материала, который не разлагается тканью или легко не окисляется, так как при окислении создается высокое электрическое сопротивление и значит уменьшает-

ся отношение сигнал/шум. Примерами подходящих проводников тока являются благородные металлы, такие как золото и платина. Обычно сплав, состоящий из платины и иридия, используется в качестве материала для имплантатов, применяемых для стимуляции.

Для достижения физически устойчивого контакта с клетками нервной системы также важно, чтобы электрод был закреплен в ткани вблизи от измеряемой или стимулируемой ткани. Электроды с электропроводными зазубринами и электродные пластины, оборудованные отверстиями, через которые ткань может прорастать и, следовательно, прочно прикрепляется к электроду, известны в данной области техники (WO 2007/040442; WO 2008/091197; WO 2009/075625). Однако имплантаты могут вызвать хроническое воспаление и даже инфекции и могут потребовать извлечения. При извлечении такого электрода из ткани фиксирующие детали, известные в данной области техники, такие как зазубрины или, особенно, отверстия в теле электрода, обеспечивающие прорастание ткани, могут стать причиной обширного повреждения ткани. Таким образом, желательно решить проблему закрепления медицинского электрода в мягкой ткани таким образом, чтобы медицинский электрод являлся физически устойчивым в ткани, и в то же самое время мог быть извлечен из ткани с уменьшенным повреждением ткани.

Цели изобретения

Целью изобретения является разработка электрода, являющегося устойчивым к смещению внутри ткани, в которую он был имплантирован.

Другой целью изобретения является разработка пучка микроэлектродов, содержащего такие электроды.

Еще одной целью изобретения является разработка массива микроэлектродов и массива пучков микроэлектродов, содержащих такие электроды.

Другие цели изобретения станут очевидными из последующего описания изобретения, ряда предпочтительных вариантов осуществления изобретения, проиллюстрированных на чертежах, и приложенной формулы изобретения.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение базируется на понимании того, что для оптимального противостояния смещению внутри мягкой ткани, в которую он имплантируется, микроэлектрод должен приблизительно соответствовать ткани по удельному весу. При таком приблизительном соответствии электрод "плавает" в ткани и может быть назван плавающим микроэлектродом. Способность к плаванию электрода заставляет его следовать за смещением окружающей ткани, когда ткань ускоряется или замедляется. Обеспечение устойчивости в соответствии с изобретением, таким образом, является обеспечением устойчивости к смещению внутри ткани, а не обеспечением устойчивости к извлечению из ткани, создаваемой с помощью механических средств фиксации, таких как зазубрины, острые выступы и тому подобное. Естественно, имеется возможность снабдить электрод в соответствии с изобретением дополнительно такими средствами, препятствующими извлечению из ткани. Обеспечение устойчивости в соответствии с изобретением особенно полезно для электродов, имплантированных в нежную неволокнистую мягкую ткань, такую как ткани головного мозга, позвоночного канала и костного мозга.

Микроэлектрод согласно изобретению предназначен для регистрации электрических сигналов, возникающих в ткани, в частности нервной ткани, но может также использоваться для электрической стимуляции ткани.

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предлагается медицинский микроэлектрод, устойчивый к смещению в мягкой ткани по инерции.

Электрод включает электропроводящий трубчатый вывод, включающий или состоящий из металла и/или электропроводящего полимера. Трубчатый вывод имеет внешнюю поверхность и внутреннюю поверхность. Внешняя поверхность трубчатого вывода может быть пористой, но не такой, которая позволяет водянистой жидкости организма проникать в полость. Таким образом, поры или не проникают через наружную поверхность, или герметизированы на необходимой глубине, например, с помощью полимерного покрытия, наносимого на внутреннюю люминальную поверхность трубчатого вывода. Трубчатый вывод имеет передний, или дистальный, конец и задний, или проксимальный, конец и герметизированную полость между передним концом и задним концом. Полость трубчатого вывода является незаполненной или содержит один или более незаполненных участков и один или более участков, частично или полностью заполненных наполнителем. При 20°C плотность наполнителя составляет предпочтительно 0,8 или меньше, в частности 0,6 или меньше. Предпочтительно наполнитель включает пористый материал или состоит из него, в частности, это пористый материал с закрытыми порами. Предпочтительно наполнитель включает полимер или состоит из него, в частности это полимер с закрытыми порами. Полимер является предпочтительно гибким, в частности упруго гибким.

Альтернативно, электрод представляет собой проволочный вывод. Проволочный вывод может быть пористым или не пористым. В варианте, в котором выводом является проволочный вывод, изоляция на выводе может быть выполнена из пористого полимерного материала, содержащего герметизированные поры, т.е. поры, которые не впитывают жидкость организма. Альтернативно, на тонком непористом изолирующем слое на проволочном выводе размещается пористый полимерный материал, содержащий герметизированные поры. Количество пористого изолирующего материала выбирается таким образом, что-

бы компенсировать высокую плотность металлического проволочного вывода.

Плотность электрода при температуре 20°C составляет предпочтительно от 0,80 до 1,15, более предпочтительно от 0,90 до 1,07, еще более предпочтительно от 0,95 до 1,03, наиболее предпочтительно $0,99\pm0,02$. Опционально часть внешней поверхности электрода является электроизолирующей. Выводы цилиндрического или эллиптического поперечного сечения являются предпочтительными, однако выводы поперечных сечений другого вида, например треугольных, квадратных или шестиугольных, не исключаются из изобретения. В данном применении удлиненный вывод является выводом с соотношением длина/диаметр равным 5 или более, в частности 10 или более, наиболее предпочтительно 20 или более. Предпочтительный диаметр вывода составляет от 1 до 200 мкм. Вывод изготавливают предпочтительно из металла, выбранного из золота, серебра, платины и меди, или из сплава, содержащего один или более из этих металлов. Альтернативно, вывод изготавливают из электропроводящей модификации углерода, такой как углеродные нанотрубки, или из электропроводящего полимера. Вывод может также состоять из комбинации таких материалов.

В соответствии с предпочтительным аспектом изобретения электрод полостью или частично внедряют в матрицу, растворимую или разлагаемую в жидкости организма.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом изобретения электрод содержит электронные усилительное устройство и/или микропроцессорное устройство, при этом комбинация электрода и электронного усилительного устройства/микропроцессорного устройства при 20°C имеет плотность от 0,80 до 1,15, в частности от 0,90 до 1,07, конкретнее от 0,95 до 1,03 и равно $0,99\pm0,02$. Предпочтительно, чтобы электронное усилительное устройство/микропроцессорное устройство располагалось на заднем конце электрода или рядом с ним.

Альтернативно, имеется электронное усилительное и/или микропроцессорное устройство, отдельное от электрода, имплантированного в ткань. Электрическая связь между электродом и электронным усилительным/микропроцессорным устройством обеспечивается изолированным электрическим проводником, например ультратонкой изолированной проволокой, закрепленной на заднем конце электрода или рядом с ним, с одной стороны, и на электронном устройстве/микропроцессорном устройстве, с другой стороны; предпочтительная толщина проволоки составляет 50 мкм или меньше. Предпочтительно, чтобы проводник имел примерно ту же плотность, что и электрод, т.е. плотность примерно 1, в частности от 0,9 до 1,1. Плотность электрического проводника проволочного типа может регулироваться тем, что он снабжается плавучим элементом с плотностью <1 , например изолирующим покрытием из пористого полимера. Также предпочтительно, чтобы электронное усилительное/микропроцессорное устройство, отдельное от электрода, имело примерно ту же плотность, что и электрод, т.е. плотность около 1, в частности от 0,9 до 1,1. Электронное усилительное/микропроцессорное устройство электрода может получать питание, например, от источника питания, например батареи, имплантированной в ткань или находящейся снаружи от нее; электрическая связь между источником питания и электронным усилительным/микропроцессорным устройством электрода обеспечивается электрическим проводником вышеуказанного типа, выполненным плавучим за счет снабжения проводника плавучим элементом.

Микропроцессорное устройство, отдельное от электрода, предпочтительно расположено в мягкой ткани упомянутого человека или животного, но может также быть расположено снаружи по отношению к упомянутым человеку или животному. Усилительное/микропроцессорное устройство может содержать источник электрической энергии, такой как батарея, или быть подключенным к внешнему источнику с помощью электрического проводника. Усилительное/микропроцессорное устройство может также содержать средства для передачи и/или приема излучения к устройству управления/от устройства управления, расположенного снаружи от пациента или животного. Электрод согласно изобретению может иметь электрическую связь с микропроцессором, расположенным на расстоянии от него в ткани человека или животного или снаружи от нее. Микропроцессор может содержать источник электрической энергии, например батарею LiH. Микропроцессор может также содержать средства для передачи и/или приема излучения к устройству управления/от устройства управления, расположенного снаружи от упомянутого пациента или животного.

В соответствии с другим аспектом изобретения электрод может содержать средство фиксации, расположенное у заднего конца или рядом с ним, предпочтительно встроенное в вывод электрода. Поскольку электрод согласно изобретению не так легко смещается при внезапном смещении ткани, в которую он внедрен, необходимость фиксации его в ткани меньше по сравнению с традиционными микроэлектродами, имеющими плотность существенно выше 1. Шероховатая поверхность электрода или шероховатая часть поверхности, например шероховатый кончик электрода, может оказаться достаточным для фиксации.

В соответствии со следующим аспектом электрод может состоять из пористого электропроводящего материала или содержать такой материал. Предпочтительно пористыми электропроводящими материалами являются металлокерамические материалы, в частности из титана, алюминия и их сплавов. Другие пористые электропроводящие материалы включают в себя углеродные нанотрубки, и/или фуллерены, и/или тонкие пластины из графита, вплоть до графитовых монослоев, или состоят из них. Поры таких материалов, открывающиеся у поверхности электрода, могут быть герметизированы с помощью,

например, электроизолирующих материалов, таких как покрытия из полиуретана или полиимида, или у не электроизолированной(ых) части(ей) электрода с помощью электропроводящих материалов, таких как электролитически осажденные слои золота или других благородных металлов.

Альтернативно, электрод может содержать пористый электронепроводящий материал. Предпочтительно пористые электронепроводящие материалы включают в себя пористые органические полимеры, такие как пористый полиуретан, и пористые керамические материалы, такие как спеченный глинозем, на которые электропроводящий слой, включающий в себя металл или сплав металла или состоящий из металла или сплава металла, был осажден, например, ионным распылением.

Поры пористого электропроводящего или непроводящего материала электрода согласно изобретению могут быть открытыми или закрытыми. Если поры открыты, то они защищены от проникновения жидкостей организма герметизацией с помощью, например, непроводящих лаков или тонких слоев металла, осажденных на них ионным распылением, или с помощью других подходящих методов. Для того чтобы обеспечить для всего электрода предпочтительную плотность согласно изобретению при 20°C от 0,80 до 1,15, в частности от 0,90 до 1,07, от 0,95 до 1,03 и 0,99±0,02, пористость пористого электропроводящего или непроводящего материала электрода устанавливается так, чтобы полностью или, по меньшей мере, по существу, полностью компенсировать плотность >1 электродного материала в массе. Для достижения предпочтительной пористости пористые электродные материалы согласно изобретению могут быть скомбинированы с электродами, имеющими изолированную полость и/или содержащими элемент фиксации, прикрепленный к их поверхности.

В соответствии с настоящим изобретением также предлагается пучок электродов, состоящий из двух или более электродов согласно изобретению. Пучок электродов содержит временное средство связывания предпочтительно в виде материала, растворимого или разлагаемого в жидкости организма, в котором два или более электродов заключены, по существу, в параллельную конструкцию. Следовательно, электрод согласно изобретению может быть включен в состав такого пучка электродов. Предпочтительно, чтобы пучок электродов имел плотность при 20°C от 0,80 до 1,15, в частности от 0,90 до 1,07, от 0,95 до 1,03 и 0,99±0,02.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом изобретения предлагается вывод электрода, содержащий множество электропроводящих слоев, разделенных промежутками из непроводящих слоев из полимерного материала низкой плотности; такие выводы могут быть изготовлены электропрядением, например, из золотых нанонитей, спрятанных параллельно с полимерными волокнами низкой плотности или вокруг них. Сплавлением концов вывода с помощью лазерного излучения или любого другого подходящего источника нагревания устанавливается электрический контакт между электропроводящими слоями, что позволяет получить единый вывод электрода.

Электрод согласно настоящему изобретению может также содержать признаки, известные в микроэлектродах известного уровня техники.

В соответствии с настоящим изобретением также предлагается массив электродов, состоящий из двух или более электродов и/или пучков электродов согласно изобретению. В соответствии с аспектом изобретения массив электродов частично или полностью внедряют в материал, растворимый или разлагаемый в жидкости организма. Предпочтительно, чтобы массив электродов имел плотность при 20°C от 0,80 до 1,15, в частности от 0,90 до 1,07, от 0,95 до 1,03 и 0,99±0,02. Таким образом, электрод согласно изобретению может быть включен в состав такого массива электродов.

Внедрение электрода согласно изобретению в материал, предназначенный для растворения или разложения при имплантации электрода, позволяет вводить очень маленькие и гибкие микроэлектроды, а также состоящие из них пучки и массивы в ткань, не подвергая риску их целостность.

Материал для внедрения электрода не учитывают, когда рассматривают определение плотности электрода согласно изобретению.

Согласно другому важному аспекту изобретения помимо того, что электрод в целом выполняется так, что его плотность приближается к плотности мягкой ткани, т.е. примерно 1,0, важно разработать электрод таким образом, чтобы элементы высокой плотности и элементы низкой плотности были распределены по всему электроду с максимально возможной равномерностью. Чаще всего электрод согласно изобретению будет вытянутым; в вытянутой конструкции электрода, таким образом, можно с успехом компенсировать отклонения плотности по длине электрода. Такого рода компенсация предотвращает преимущественную ориентацию частей электрода в ткани под действием силы тяжести, такую как, например, характерную для электрода согласно изобретению, имеющего передний концевой участок относительно высокой плотности, направленный вниз в плавающем состоянии в ткани, и задний участок относительно низкой плотности, направленный вверх в том же состоянии, или наоборот. Элементы высокой плотности представляют собой металлические электродные выводы, усилители микросигналов или другие электронные устройства, соединенные с задним концом электрода и т.п.; элементы низкой плотности представляют собой элементы плавучести, размещенные на электродном выводе, или пустоты в электродном выводе. Большое значение также имеет надлежащий выбор материалов, в частности металлических материалов, включая композиты, содержащие металлы, для электродных выводов. Таким обра-

зом, предпочтительно, чтобы электрод согласно изобретению был сбалансированным по плотности. Под "сбалансированностью по плотности" следует понимать, что не только участки высокой плотности электрода уравновешиваются участками низкой плотности для того, чтобы получить электрод необходимой плотности в целом, но также и то, что балансирование плотности локализовано на участках электрода, которые нуждаются в балансировке. Мерой балансировки электрода согласно изобретению является расстояние между центром тяжести (C_g) данного электрода и центром тяжести ($C_{g'}$) электрода идеальной формы с однородной плотностью. В сбалансированном электроде согласно изобретению, имеющем передний конец и задний конец, разнесенные на расстояние L , расстояние между упомянутыми центрами тяжести C_g , $C_{g'}$ составляет менее 25% от расстояния L , предпочтительно менее 15%, наиболее предпочтительно менее 10%.

В соответствии с настоящим изобретением также предлагаются пучок электродов и массив электродов, состоящие из одного или более электродов согласно изобретению. Пучок электродов содержит два или более электродов согласно изобретению, объединенных в пучок средством связывания, которое может быть постоянным или времененным. "Постоянное" или "временное" относится к состоянию пучка электродов при имплантации. Постоянное связывание означает такое связывание, которое предназначено для сохранения целостности пучка в течение времени использования электродов в ткани, в то время как временное связывание означает связывание, которое предназначено для сохранения такой целостности во время введения пучка в ткань, но не во время использования электродов в ткани. Постоянное средство связывания представляет собой, например, обвязку или манжету, охватывающую два или более электродов согласно изобретению, расположенных параллельно, поблизости от их задних концов, причем обвязка или манжета не является легко растворимой или разлагаемой жидкостью организма. Временное средство связывания представляет собой, например, клей, соединяющий, по меньшей мере, задние участки электродов, расположенный поблизости от их задних концов, при этом клей растворяется в жидкости организма.

Для легкой имплантации пучок электродов и массив электродов согласно изобретению могут быть частично или полностью заключены в материал, растворимый или разлагаемый в жидкости организма. Такого рода оболочка может также выполнять функцию временного средства связывания электродов согласно изобретению. Частичная оболочка выполняет, по меньшей мере, охват передних участков электродов пучка электродов или массива пучков электродов.

Изобретение будет теперь описано подробно со ссылками на ряд предпочтительных вариантов, проиллюстрированных на чертежах. Фиг. 1-11 выполнены не в масштабе и предназначены только для иллюстрации основных признаков изобретения.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлен первый вариант электрода согласно изобретению в осевом (A-A) сечении; на фиг. 2-8 - разновидности варианта, показанного на фиг. 1, в том же виде; на фиг. 9 - второй вариант электрода согласно изобретению в осевом (B-B) сечении; на фиг. 10 - разновидности варианта, показанного на фиг. 9, в том же виде; на фиг. 11 - электрод, показанный на фиг. 10, внедренный в растворимое тело матрицы; на фиг. 12a-12f - примеры электродных выводов согласно изобретению в радиальном сечении.

Описание предпочтительных вариантов

Первый вариант медицинского микроэлектрода 1, изображенного на фиг. 1, содержит электропроводящий трубчатый вывод 2 из сплава серебра с 20% меди. На переднем конце 3 вывод 2 закрыт и имеет острие 11. На заднем конце 4 полость 5 вывода 2 изолирована полиэтиленовой пробкой 6, расположенной в полости 5 у заднего конца 4. Тонкий изолированный (не показан) металлический провод 9 электрически соединен посредством припоя 10 с внешней поверхностью вывода 2 у заднего конца 4 электрода. Провод 9 соединяет электрод 1 с устройством управления электродом (не показано), содержащим микропроцессорное устройство.

В первой разновидности 101 микроэлектрода, показанного на фиг. 1, изображенной на фиг. 2, полиэтиленовая пробка 106 расположена в полости 105 на расстоянии от заднего конца 104 заостренного 111 вывода 102 из алюминиевого сплава таким образом, чтобы делить полость 105 в соотношении примерно 2:1 на изолированную часть, простирающуюся от пробки 106 по направлению к переднему концу 103, и открытую часть, простирающуюся от пробки 106 по направлению к заднему концу 104. Открытая часть полости 105 заполнена уплотненным порошком 107 глюкозы. При введении электрода 101 в мягкую ткань жидкость организма на водной основе входит в контакт с порошком 107 и медленно растворяет его. Заполнение открытой части полости 105 материалом, растворимым в жидкости на водной основе, предотвращает образование воздушного пузыря в открытой части полости 105.

Во второй разновидности 201 микроэлектрода, показанного на фиг. 1, изображенной на фиг. 3, вся полость заостренного 211 электродного вывода 202 из сплава золото/серебро, простирающаяся от закрытого переднего конца 203 к открытому заднему концу 204, заполнена полиуретановой пеной 208 с закрытыми порами.

Третья разновидность 301 микроэлектрода, показанного на фиг. 1, изображенная на фиг. 4, отличается от разновидности на фиг. 3 тем, что только задняя концевая часть 304 полости 305 заполнена поли-

уретановой пеной 308. Передняя концевая часть полости 305 является тем самым изолированной и остается пустой. По-прежнему электродный вывод 302 является заостренным (остроконечным) 311 на переднем конце 303 и открытый на заднем конце 304.

Четвертая разновидность 401 микроэлектрода, изображенная на фиг. 5, отличается от микроэлектрода на фиг. 1 передним концом 403 вывода 402, имеющим тупой кончик 411. На заднем конце 404 полость 405 закрыта полиэтиленовой пробкой 406. Тонкий изолированный (не показан) провод 409, припаянный (в точке 410) к внешней поверхности вывода 402, обеспечивает электрическую связь между электродом 401 и устройством управления электродом (не показано).

Пятая разновидность 501 микроэлектрода, показанного на фиг. 1, изображенная на фиг. 6, отличается от микроэлектрода на фиг. 2 тем, что его кончик 511 снабжен средством фиксации в форме зазубрин 512 для предохранения электрода после его введения в мягкую ткань от случайного извлечения. Ссыльные номера 502, 503, 504, 506, 507 идентифицируют элементы, которые соответствуют элементам, пронумерованным цифрами 202, 203, 204, 206, 207 на фиг. 2.

Шестая разновидность 601 микроэлектрода, показанного на фиг. 1, изображенная на фиг. 7, представляет собой трубчатый вывод 602 из сплава платины, закрытый на переднем конце 603 заостренным кончиком 611 и открытый на заднем конце 604. Полость заполнена полимерной пеной. На заднем конце вывод 602 снабжается усилителем 613 сигналов, из которого выходит изолированный ультратонкий провод 609. Провод 609 обеспечивает электрическую связь усилителя 613 сигналов с устройством управления электродом (не показано). За исключением заостренного кончика 603 переднего конца вывод 602 и усилитель 613 сигналов заключены в капсулу с помощью электроизолирующего лака 615.

Седьмая разновидность 701 микроэлектрода, показанного на фиг. 1, изображенная на фиг. 8, представляет собой трубчатый вывод 702, который является вращательно симметричным, за исключением заостренного кончика 711 его переднего конца 603. Полость 702 частично заполнена полимерной пеной, при этом первый участок 708 с пеной простирается от заднего конца 704 вывода 702 по направлению к переднему концу 703 и второй участок 708' с пеной простирается от переднего конца 703 по направлению к заднему концу 704 так, чтобы определять границы незаполненной центральной части 705 полости вывода.

Второй вариант 801 медицинского микроэлектрода согласно изобретению, изображенный на фиг. 9, представляет собой цельный электродный вывод 802 из титана, имеющий передний конец 803 и задний конец 804, причем передний конец 803 выполнен с заостренным кончиком 811. За исключением кончика 811 вывод 802 окружен плавучим слоем 814 из полимерной пены с закрытыми порами, который примыкает к выводу 802 и прочно сцепляется с ним. Плавучий слой 814 имеет, по существу, форму манжеты на выводе 802. На заднем конце вывода 802 размещается усилитель 813 сигналов электрода, который герметизируется тонким слоем 815 лака. Усилитель 813 имеет электрическую связь с устройством управления электродом (не показано) с помощью изолированного ультратонкого металлического провода 809.

Разновидность 901 второго варианта медицинского микроэлектрода согласно изобретению показана на фиг. 10. Плавучий слой состоит из двух участков 914, 914', отделенных друг от друга, причем первый участок 914 располагается возле переднего конца 903, а второй участок 914' располагается возле заднего конца 904 электродного вывода 902 из вольфрама. Поверхность вывода 902, простирающаяся между участками 914, 914', изолируется лаком 915. Таким образом, только вращательно асимметричный кончик 911 является неизолированным. На заднем конце электрод 901 имеет ультратонкий электроизолированный провод 909, припаянный к нему, который обеспечивает электрическую связь с устройством управления электродов (не показано), расположенным на расстоянии от электрода 901 интра- или экстракорпорально.

На фиг. 11 показан электрод, показанный на фиг. 10, внедренный в тело углеводной матрицы 920, с помощью которой очень маленький электрод 901 может быть введен в мягкую ткань без угрозы для его физической целостности. После введения тело 902 матрицы растворяется жидкостью организма на водной основе, так что устанавливается физический контакт электрода с тканью. Тело 902 матрицы является вращательно симметричным и так выполнено вокруг электрода 901, что его ось вращения совпадает с осью вращения электрода 901. У его переднего конца тело 902 матрицы имеет заостренный кончик 903.

Определение размеров электродов согласно изобретению.

Определение радиальных размеров электродов согласно изобретению так, чтобы их плотность приближалась к 1,0, иллюстрируется ниже в ряде примеров. Внешний диаметр электродов устанавливается равным 100 мкм. Радиальные размеры более толстых или более тонких электродов получают умножением толщины электродных слоев на необходимый масштабный множитель. В примерах аксиальная длина кончика электрода предполагается незначительной относительно общей длины электродного вывода.

Пример 1.

Трубчатый серебряный вывод, фиг. 12a; $d_{Ag} = 10,4$. Внутренний (полость) диаметр: 95 мкм. Плотность (расчетная): 1,01.

Пример 2.

Трубчатый золотой вывод, фиг. 12b; $d_{Au} = 19,3$. Внутренний (полость) диаметр: 97,3 мкм. Плотность (расчетная): 1,03.

Пример 3.

Трубчатый двухслойный вывод, фиг. 12с. Внешний слой золота, $d_{Au} = 19,3$, внутренний слой титана, $d_{Ti} = 4,5$. Внутренний (полость) диаметр: 92 мкм; толщина слоя титана: 7 мкм; толщина слоя золота: 1 мкм. Плотность (расчетная): 0,986.

Пример 4.

Трубчатый двухслойный вывод, фиг. 12d. Внешний слой золота, $d_{Au} = 19,3$, внутренний слой титана, $d_{Ti} = 4,5$. Внутренний (полость) диаметр: 92 мкм; толщина слоя титана: 7,5 мкм; толщина слоя золота: 0,5 мкм. Полость наполнена полиуретановой пеной, $d_{PUF} = 0,20$. Плотность (расчетная): 0,963.

Пример 5.

Золотой проволочный вывод, покрытый полиуретановой пеной с закрытыми порами, фиг. 12е. $d_{Au} = 19,3$; $d_{PUF} = 0,24$. Диаметр золотой проволоки: 40 мкм. Плотность (расчетная): 1,00.

Пример 6.

Трубчатый титановый вывод, покрытый полиуретановой пеной с закрытыми порами, фиг. 12f. $d_{Ti} = 4,5$; $d_{PUF} = 0,20$. Внешний диаметр титанового вывода: 70 мкм, внутренний (полость) диаметр: 53 мкм. Плотность (расчетная): 1,04.

Пример 7.

Пористый никелевый вывод, изготовленный методом гальванопластики согласно US 7393446 B2 с использованием полистирола в гранулах диаметром около 60 мкм. Внешний диаметр вывода: 500 мкм. Вывод с плотностью около 1,1 был изготовлен как один из серии выводов, изготовленных путем изменения длительности гальванопластики. При образовании ячеистой структуры металла с открытыми порами полистироловая матрица удаляется путем замачивания в ацетоне. Цилиндрический пористый никелевый вывод тщательно промывается ацетоном, высушивается и затем покрывается гальваническим покрытием из золота с толщиной покрытия около 10 мкм для того, чтобы поры остались открытыми. Вывод тщательно промывается водой, затем ацетоном и высушивается. Один конец вывода осторожно нагревается ацетиленовой горелкой так, чтобы сжать его для образования тупого кончика. К другому концу вывода прикрепляется пайкой тонкая изолированная медная проволока. За исключением сжатого участка кончика электродный вывод погружается в раствор полиуретана (Tecoflex® раствор марки SG-85A, The Lubrizol Corporation, Cleveland, OH) в THF (тетрагидрофуран) (20 вес.%) для закрытия пор и изоляции основной части электродного вывода. Другие материалы покрытия, наносимого погружением, такие как Thoralon®, для использования в изобретении включают в себя полизифируретановый карбамид, содержащий мягкие сегменты, полученные из политетраметиленоксида, и твердые сегменты, полученные из 4,4'-дифенилметандиизоцианата и этилендиамина (BPS-215, Thoratec Corporation, Pleasanton, CA).

Изготовление электродов согласно изобретению.

Трубчатые электроды согласно изобретению могут быть изготовлены из соответствующих металлических микротрубок. Микротрубки из благородных металлов могут быть получены, например, электролитическим покрытием менее благородного металла, такого как алюминий или железо, благородным металлом, таким как серебро, золото, платина и т.п., а также медью, за которым следует растворение менее благородного металла сильной кислотой, не являющейся окислителем, такой как соляная кислота. Передние концы микротрубок могут быть закрыты следующим образом: короткий участок заготовки трубки нагревают до значения, немного ниже ее точки плавления, затем ее концы тянут в противоположных направлениях при этой температуре, а затем поднимают температуру до точки плавления так, чтобы тонко вытянутая часть разрывалась. Трубка затем раздвигается, и получаются две заостренные микротрубки с острым или закругленным концом в зависимости от материала и рабочих условий, которые могут быть отрезаны на необходимую длину. Альтернативно, микротрубка может быть закрыта с одного конца сваркой, дополнительно после уплощения конечной части перед сваркой. Задний конец микротрубки, закрытой с переднего конца, может быть герметизирован с помощью, например, слегка конической полистиленовой или полипропиленовой пробки, которая с усилием вводится в открытый конец на нужное расстояние. Заполнение полости микротрубки полимерной пеной выполняется путем инъекции раствора или сuspензии преполимера в легколетучем испарителе, таком как пропан или бутан, за которым следует легкий нагрев заполненной микротрубки. Наполнители из твердых частиц могут быть насыпаны внутрь полости и уплотнены там с помощью поршня подходящего диаметра, если это необходимо.

Электропроводящие полимеры, пригодные для применения в изобретении, включают в себя полиэтилендиокситиофен, полианалин, полиацетилен и полипиррол.

Проволочные электроды могут быть покрыты полимерной пеной путем, например, размещения их в закрытой камере, содержащей сосуд, заполненный раствором или супензией преполимера из вышеуказанных, погружения их в раствор или супензию, извлечения их из раствора или супензии, закрытия сосуда, выпускания воздуха, в частности влажного воздуха, в камеру, выдерживания покрытых таким образом электродов во влажной атмосфере до тех пор, пока полимер полностью не отвердеет. Толщина слоя полимера с закрытыми порами на проволоке может контролироваться путем контроля вязкости раствора или супензии преполимера, и/или температуры раствора или супензии в сосуде, и/или типа растворителя.

Ультратонкие изоляционные слои могут быть получены путем наложения электроизолирующих лаков на требуемую часть электрода. Альтернативно или дополнительно, могут использоваться, например, изоляционные покрытия из парилена-С.

Электроды согласно изобретению, представляющие собой пористые металлические структуры, могут быть изготовлены, например, способами, описанными в US 7393446 B2.

Электроды согласно изобретению могут быть сгруппированы в пучки или пакеты, по существу, тем же самым образом, как это описано в WO 2007/040442 A1. Электроды согласно изобретению могут быть также включены в состав массивов, подобно тем, что описаны в WO 2008/091197 A1. Подходящие процедуры для внедрения электродов согласно изобретению, и пучков электродов, и массивов пучков электродов согласно изобретению в твердые тела матриц, растворимых в жидкости организма, описаны в WO 2009/075625 A1.

Способы внедрения микроэлектродов согласно изобретению в растворимую матрицу.

Способ внедрения микроэлектрода согласно изобретению включает обеспечение наличия средства закрепления, фиксирующего электрод, и, дополнительно, дополнительных элементов для внедрения, таких как оптические волокна, сжимающие элементы и т.д., в средстве закрепления в необходимой конфигурации, применение оболочки, покрывающей зафиксированный таким образом электрод и аксессуары, за исключением его проксимального соединительного участка, применение раствора или супензии первого материала матрицы на электроде таким образом, чтобы покрыть те участки электрода, которые предназначаются для внедрения, предоставление возможности растворителю/диспергатору раствора или супензии матрицы, соответственно, испаряться или затвердевать, удаление оболочки и освобождение электродов от средства закрепления. Для внедрения электрода в матрицу из двух материалов так, чтобы сформировать соответствующие отделения, заключающие в себе части электрода, соответствующая часть электрода, зафиксированного средством закрепления, как описано выше, покрывается раствором или супензией первого материала матрицы, растворитель/диспергатор которого далее испаряется, за этим следует покрытие части электрода, оставшейся для покрытия, раствором или супензией второго материала матрицы, последующее испарение растворителя/диспергатора второго материала матрицы и освобождение электрода от средства закрепления. В упомянутом способе электрод предпочтительно размещается в оболочке из гладкого материала с низкой смачиваемостью, такого как полимер из полифторированного углеводорода или силиконовая резина, и фиксируется в нем. Для облегчения испарения материала оболочки является пористым, в частности микропористым. После применения и высушивания материала или материалов матрицы электрод извлекается из оболочки. В матрицу может быть введено лекарство или комбинация лекарств.

Альтернативный способ внедрения электрода согласно изобретению в матрицу из двух материалов, образующих четко выраженные отделения матрицы, включает внедрение всего электрода в первый материал матрицы, растворение части первого материала матрицы, предпочтительно дистальной части, простирающейся от дистального конца, покрытие уже непокрытой дистальной части электрода вторым материалом матрицы с помощью, например, использования оболочки, примененной на непокрытой дистальной части, заполнение оболочки раствором или супензией из второго материала матрицы, испарение растворителя для того, чтобы высушить/отвердить второй материал матрицы, и удаление оболочки.

Электрод согласно изобретению может быть покрыт с использованием единого способа покрытия или комбинации способов покрытия, таких как покрытие погружением, покрытие распылением, процессов плавки, включая экструзию, компрессионное прессование и литьевое формование, или комбинации различных способов.

В характерном примере пошаговой процедуры электрод сначала покрывается методом погружения способным к рассасыванию полимером или смесью полимеров, в частности коллагеном, желатином, поливиниловым спиртом и крахмалом, растворяющимися в соответствующем растворителе. Другие полимеры могут также использоваться. Толщина полимерного слоя контролируется способом, известным специалисту в данной области техники. Покрытие затем подвергается шагу высушивания. Шаги нанесения покрытия погружением и высушивания могут быть выполнены однократно или могут быть повторены, в зависимости от требуемой толщины конечного покрытия. На следующем шаге полимер наполняется лекарством. Электрод погружается в раствор, содержащий лекарство. Используемый растворитель должен быть таким, в котором полимер набухает и в котором лекарство растворяется. Спустя соответствующее время контакта, такое как от менее чем 1 с до 5 мин или более, электрод вынимается из раствора и матрица высушивается за счет испарения растворителя, возможно, при пониженном давлении.

В однореакторной процедуре электрод погружается в раствор полимера и лекарство по выбору в оптимальной концентрации для получения требуемой толщины покрытия и, дополнительно, требуемого наполнения лекарством. Затем электрод извлекается из раствора, и растворитель испаряется, возможно, при пониженном давлении.

Альтернативно, покрытие создается распылением, при котором раствор полимера, дополнительно содержащий лекарство или комбинацию лекарств в подходящем растворителе, наносится распылением на тело электрода. Толщина покрытия может контролироваться числом циклов распыления и высушивания и количеством полимера и лекарства в растворе.

Изобретением также охватываются гидрогельные покрытия из частично гидролизованных водорасстворимых полимеров, таких как поливиниловый спирт, полиакриловая кислота и производные полиакриловой кислоты, например поли(Н-изопропилакриламид). Рост температуры заставляет эти гидрогели сжиматься, тем самым вытесняя лекарство или комбинацию лекарств, введенных в покрытие. Альтернативно, чувствительный к температуре гидрогель представляет собой взаимопроникающую гидрогельную сетку поли(акриламида) и поли(акриловой кислоты), и рост температуры заставляет гидрогель сжиматься, тем самым давая возможность лекарству диффундировать из геля.

Изобретением также охватывается использование полимера или полимерных смесей для электрически управляемого освобождения, таких как поливиниловый спирт/хитозан.

Пучки электродов и массивы электродов и пучков электродов согласно изобретению могут быть внедрены в матрицу, по существу, тем же самым способом, как описано выше для отдельных электродов.

Применения.

Изобретение также предлагает использование внедренного в матрицу электрода, внедренного в матрицу пучка электродов или массива внедренных в матрицу пучков электродов для долговременной нервной стимуляции, многоканальных регистраций электрической нейронной активности и уровней трансмиттерного вещества посредством измерений окислительно-восстановительных реакций и поражений ткани для научных, медицинских целей и ухода за животными.

В соответствии с предпочтительным аспектом изобретения микроэлектродов, пучок микроэлектродов и массив микроэлектродов или пучков микроэлектродов согласно изобретению используются в человеке или животном для регистрации сигналов от нейронов, оставшихся после повреждения головного мозга и/или спинного мозга; стимулирования нейронов для компенсации утерянных функций; обеспечение обезболивания путем стимуляции противоболевых центров ствола головного мозга; обеспечения устранения или уменьшения трепора и других моторных симптомов болезни Паркинсона; устранения или уменьшения хореатических и других непроизвольных движений путем стимуляции внутри базальных ядер или соответствующих центров; усиления памяти путем стимуляции холинергических и/или моноаминергических ядер в случае болезни Альцгеймера или других дегенеративных заболеваний; контроля настроения, агрессии, тревоги, фобии, аффекта, сексуальной сверхактивности, импотенции, расстройств принятия пищи путем стимуляции лимбических структур или других областей головного мозга; обеспечения реабилитации после инсульта или повреждения головного мозга и/или спинного мозга путем стимуляции сохранившихся связей в коре головного мозга или нисходящих двигательных путях; обеспечения восстановления контроля спинальных функций, таких как опорожнение мочевого пузыря и кишечника после травмы спинного мозга путем стимулирования соответствующих частей спинного мозга; обеспечения контроля спастичности путем стимуляции центров нисходящего супраспинального торможения или соответствующих мозжечковых областей; обеспечения восстановления соматосенсорного, слухового, зрительного, обонятельного ощущений путем стимуляции соответствующих ядер в спинном мозге и головном мозге.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом изобретения микроэлектродов, пучок микроэлектродов и массив микроэлектродов или пучков микроэлектродов согласно изобретению используются в человеке или животном для комбинированного мониторинга и стимуляции, в частности для мониторинга эпилептических припадков с помощью электродов, имплантированных в эпилептический фокус, связанных с системой подачи противоэпилептических лекарств или электрических импульсов; компенсации потерянной связи в двигательной системе путем регистраций центральных двигательных команд, за которыми следует стимулирование исполнительных путей двигательной системы, дистальных к поражениям; регистраций уровней глюкозы в крови для контроля высвобождения гормонов.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом изобретения микроэлектродов, пучок микроэлектродов и массив микроэлектродов или пучков микроэлектродов согласно изобретению используются в пациенте или животном для локального повреждения ткани, в частности опухоли или аномально активной или эпилептогенной нервной ткани путем пропускания тока достаточной величины через упомянутые электрод, пучок электродов или массив пучков электродов.

В биомедицинских исследованиях использование микроэлектрода, пучка микроэлектродов и массива микроэлектродов или пучков микроэлектродов согласно изобретению могут быть применены для изучения нормальных и патологических функций головного мозга и спинного мозга, в частности, в течение длительного времени.

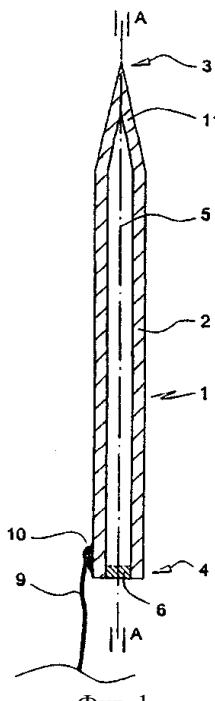
В пациенте, имеющем нейропротезное устройство, микроэлектрод, пучок микроэлектродов и массив микроэлектродов или пучков микроэлектродов согласно изобретению могут использоваться для формирования интерфейса между нервом и упомянутым устройством.

В пациенте или животном микроэлектрод, пучок микроэлектродов и массив микроэлектродов или пучков микроэлектродов согласно изобретению могут использоваться для управления функцией эндокринного или экзокринного органа, такой как управление секрецией гормонов.

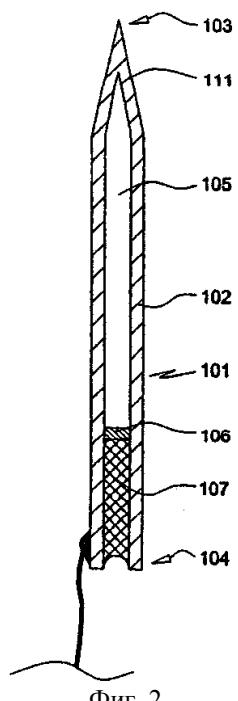
В пациенте или животном микроэлектрод, пучок микроэлектродов и массив микроэлектродов или пучков микроэлектродов согласно изобретению могут использоваться для управления функцией одной или более скелетных мышц или сердечной мышцы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

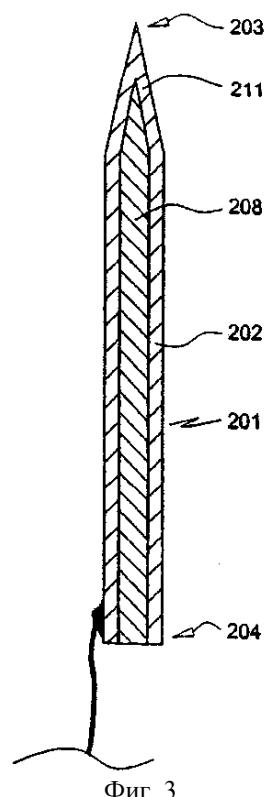
1. Медицинский микроэлектрод для имплантации в мягкую ткань человека или животного, устойчивый к смещению в ткани по инерции, причем электрод представляет собой проволочный вывод, который имеет передний конец, задний конец и относительную плотность при 20°C от 0,80 до 1,15, предпочтительно от 0,90 до 1,07, более предпочтительно от 0,95 до 1,03, и содержит металл и/или электропроводящий полимер или состоит из металла и/или электропроводящего полимера, при этом вывод имеет плавучий элемент с относительной плотностью менее 1,0, прикрепленный к поверхности; при этом часть упомянутой поверхности является электроизолированной.
2. Электрод по п.1, в котором относительная плотность электрода равна $0,99 \pm 0,02$.
3. Электрод по п.1, в котором плавучий элемент включает полимер, содержащий закрытые поры.
4. Электрод по п.3, в котором относительная плотность полимера при 20°C составляет менее 0,8, предпочтительно менее 0,6.
5. Электрод по п.3, в котором полимер является гибким, в частности упруго гибким.
6. Электрод по п.1, частично или полностью внедренный в матрицу, растворимую или разлагаемую в жидкости организма.
7. Электрод по п.1, включающий электронное усилительное устройство и/или микропроцессорное устройство, при этом комбинация электрода и электронного усилительного/микропроцессорного устройства при 20°C имеет относительную плотность от 0,80 до 1,15, предпочтительно от 0,90 до 1,07, более предпочтительно от 0,95 до 1,03.
8. Электрод по п.1, присоединенный задним концом или вблизи заднего конца к ультратонкому изолированному проводу для электрической связи с электронным усилительным/микропроцессорным устройством, расположенным на расстоянии от него.
9. Электрод по п.7, в котором упомянутое электронное усилительное/микропроцессорное устройство содержит источник электрической энергии.
10. Электрод по п.7, в котором упомянутое электронное усилительное/микропроцессорное устройство содержит средства для передачи и/или приема излучения к устройству управления/от устройства управления, которое расположено вне упомянутого пациента или животного.
11. Электрод по п.1, содержащий средства фиксации, расположенные на его переднем конце или вблизи его переднего конца.
12. Пучок электродов, содержащий два или более электродов по любому из пп.1-11.
13. Пучок электродов по п.12, частично или полностью заключенный в материал, растворимый или разлагаемый в жидкости организма.
14. Массив электродов, содержащий два или более пучков электродов по п.12 или 13.
15. Массив электродов по п.14, частично или полностью заключенный в материал, растворимый или разлагаемый в жидкости организма.



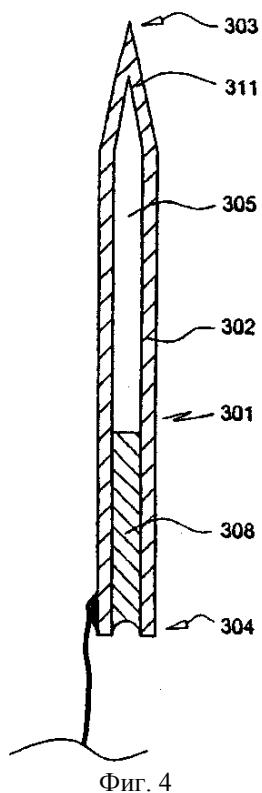
Фиг. 1



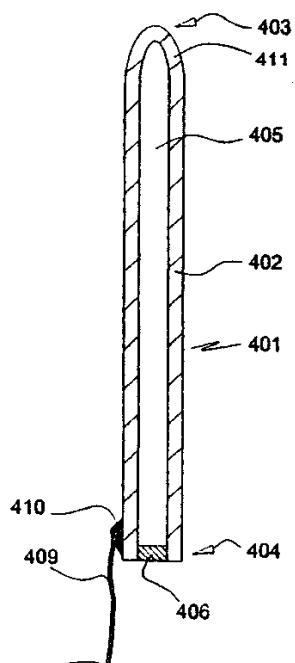
Фиг. 2



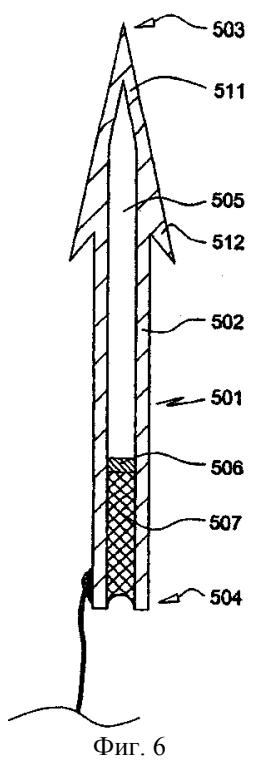
Фиг. 3



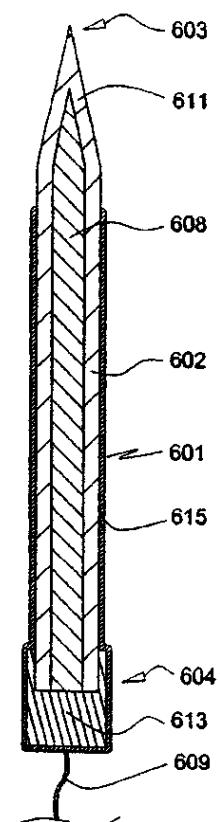
Фиг. 4



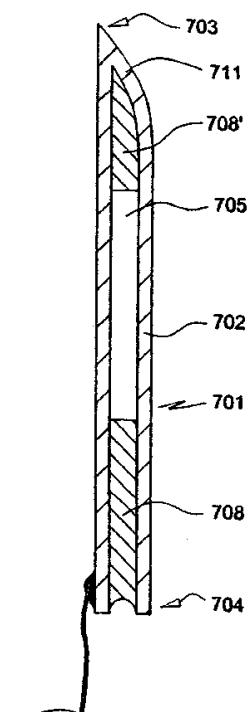
Фиг. 5



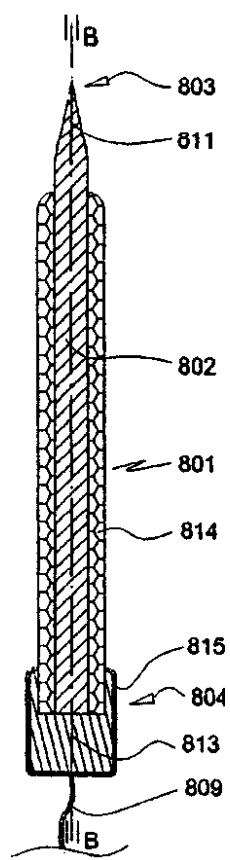
Фиг. 6



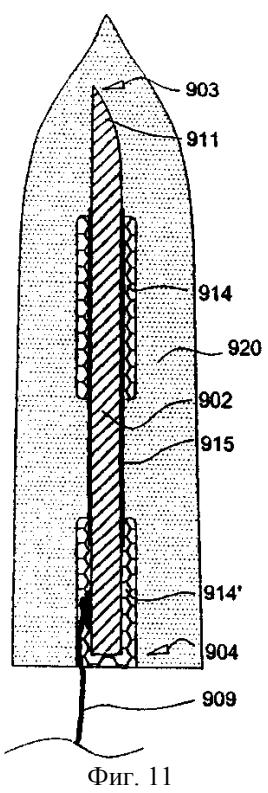
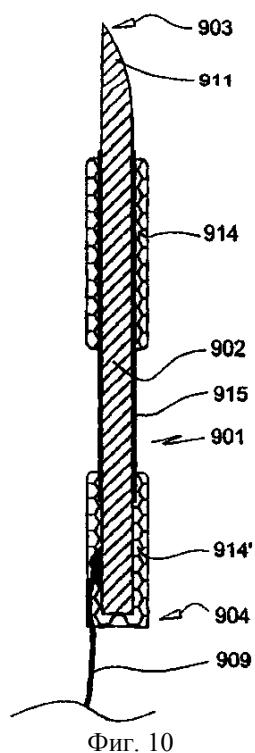
Фиг. 7

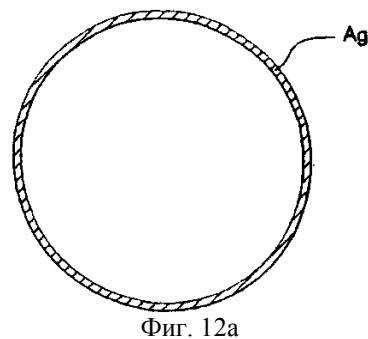


Фиг. 8

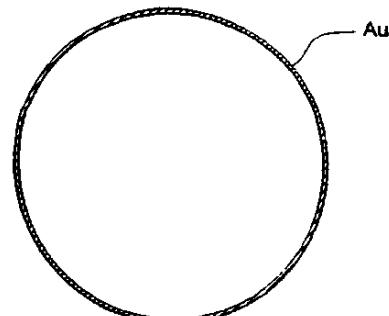


Фиг. 9

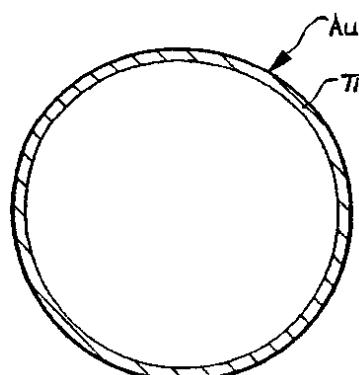




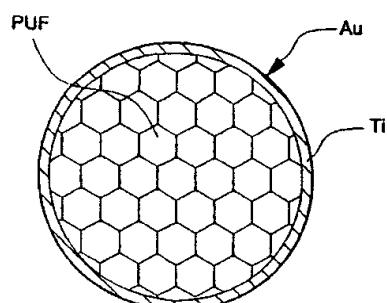
Фиг. 12а



Фиг. 12б



Фиг. 12с



Фиг. 12д

