

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 290 476

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLICA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 2608

(22) Přihlášeno: 08.04.1994

(30) Právo přednosti:

08.04.1993 GB 1993/9307459

06.09.1993 GB 1993/9318407

15.10.1993 GB 1993/9321356

21.12.1993 GB 1993/9326069

(40) Zveřejněno: 15.05.1996

(Věstník č. 5/1996)

(47) Uděleno: 03.06.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.07.2002

(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: PCT/GB94/00753

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 94/24263

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

C 12 M 3/00

A 61 M 5/30

A 61 M 5/31

A 61 M 5/46

A 61 M 11/06

B 05 B 7/14

(73) Majitel patentu:

POWDERJECT RESEARCH LIMITED, Oxford,  
GB;

(72) Původce vynálezu:

Bellhouse Brian John, Islip, GB;  
Sarphe David Francis, Witney, GB;  
Greenford John Christopher, Abingdon, GB;

(74) Zástupce:

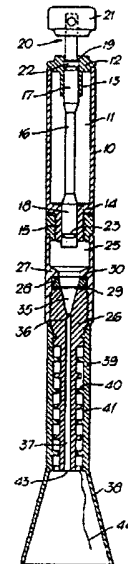
PATENTSERVIS PRAHA, a.s., Jivenská 1/1273,  
Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

**Injekční stříkačka bez jehly**

(57) Anotace:

Injekční stříkačka obsahuje jednak zásobník (11) tlakového plynu, jednak hubici (26) s vnitřní divergentní částí (37) na její výstupní straně a s kapslí (28) částic (32), které jsou zcela vytvořeny z práškového terapeutického prostředku, na její vstupní straně, a jednak prostředky k uvolnění tlakového plynu ze zásobníku (11) a zajištění protržení membrán (33, 34) kapsle (28) a nesení částic (32) práškového terapeutického prostředku, jejichž velikost je alespoň 10 μm a měrná hustota mezi 0,5 a 2,0 g/cm<sup>3</sup>, rychlostí alespoň 200 m/s směrem k cílovým buňkám. Hubice (26) má u svého výstupního konce upravenou opěrku (38), orientovanou souhlasně se směrem proudu tlakového plynu a vytvořenou pro zajištění mezery mezi výstupním koncem hubice (26) a povrchem s cílovými buňkami, přičemž opěrka (38) je tvořena plnoplášťovým trubkovitým tělesem, které navazuje na tlumič, tvořený prstencovitým prostorem mezi hubicí (26) a ji obklopující válcovou částí (39), pro zachycení tlakové vlny od povrchu s cílovými buňkami odraženého tlakového plynu a zvukového efektu, vyvolaného protržením membrány (34) a průchodu tlakové vlny hubicí (26).



CZ 290476 B6

## Injekční stříkačka bez jehly

### Oblast techniky

5

Vynález se týká injekční stříkačky bez jehly, pro injektování částic terapeutického prostředku proudem plynu s nadzvukovou rychlostí do cílových buněk.

10

### Dosavadní stav techniky

Je známo používat nosné částice s velkou měrnou hmotností při genetické transformaci rostlinných buněk. Tímto biolistickým způsobem jsou mikroprojektily s velkou měrnou hmotností (dále jen "hustotou"), vyrobené např. z wolframu, pokryty genetickým materiálem a vstřelovány do cílových buněk. Z dokumentu WO-A-92/04439 je známo, že tyto mikroprojektily lze vstřelovat pomocí přístroje zahrnujícího jednak podlouhlé trubkovité zařízení, jednak zásobník tlakového plynu, připojený k jednomu konci tohoto zařízení, jednak prostředky mezi konci tohoto zařízení pro držení nebo zavedení částic, které mají být plynem vháněny do cílových buněk a jednak membránu, uzavírající průchod tímto zařízením do okamžiku jejího protržení, při aplikaci předem stanoveného tlaku plynu ze zásobníku, kterým jsou částice vyháněny proudem plynu z trubkovitého zařízení.

Částice mohou být zpočátku znehybněny, například elektrostaticky, a to buď na protržitelné membráně, nebo v místech před ní proti proudu plynu. Membrána může být protržena před začátkem proudění plynu, přičemž může být stejná jako membrána, protržitelná tlakem proudícího vzduchu. Částice též mohou být do proudu vzduchu injektovány dutou jehlou.

Aplikace takto vytvořených částic proudem vzduchu do cílových buněk v pokožce však způsobuje poškození pokožky a její krvácení, takže neposkytuje před aplikací jehlou žádnou výhodu v prevenci šíření krví přenášených nemocí.

Cílem tohoto vynálezu je tudíž vytvořit takový aplikační prostředek terapeutických částic, který bude odstraňovat riziko infekce, bude rychlejší a výhodnější při používání.

35

### Podstata vynálezu

Výše uvedených cílů se dosahuje injekční stříkačkou bez jehly, sestávající jednak z podlouhlé trubkové hubice, mající na straně obrácené proti směru proudu tlakového plynu upravenou protržitelnou membránu, uzavírající průchod hubicí a opatřenou částicemi nesoucími terapeutický prostředek, a jednak z nabuzovací části, uspořádané na trubkové hubici na straně protržitelné membrány, pro vytvoření proudu plynu s nadzvukovou rychlostí a tlakem dostatečným k protržení membrány k aplikaci částic do cílových buněk, podle tohoto vynálezu, jehož podstatou je to, že částice jsou zcela vytvořeny z práškového terapeutického prostředku a jsou uspořádány mezi dvěma protržitelnými membránami, probíhajícími napříč vnitřkem hubice, přičemž v nabuzovací části je na straně přilehlé k hubici upravena komora, která má svůj konec odvrácený od hubice uzavřen sterilní bariérou, jež je tvořena polopropustnou membránou, která je průchozí pro plyn a neprůchozí pro bakterie.

50

Podstatné pro injekční stříkačku bez jehly podle tohoto vynálezu je pak dále to, že plynem k protržení membrán a aplikaci částic do cílových buněk je plyn lehčí než vzduch, a že vnitřek hubice je, v prostoru mezi výstupní stranou Protržitelné membrány a výstupním koncem hubice, jenž je uzavřen odstranitelným těsněním, jednak vyplněn plynem, jenž je za atmosférického tlaku

lehčí než vzduch, a jednak je tvořen konvergentní částí s navazující divergentní částí nebo konvergentní částí s navazující válcovou částí.

5 Pro injekční stříkačku bez jehly je též podstatné to, že hubice má u svého výstupního konce upravenou opěrku, orientovanou souhlasně se směrem proudu tlakového plynu a vytvořenou pro zajištění mezery mezi výstupním koncem hubice a povrchem s cílovými buňkami, přičemž opěrka je tvořena plnoplášťovým trubkovitým tělesem, které navazuje na tlumič, tvořený prstencovitým prostorem mezi hubicí a jí obklopující válcovou částí, pro zachycení tlakové vlny od povrchu s cílovými buňkami odraženého tlakového plynu a zvukového efektu, vyvolaného  
10 protržením membrány a průchodu tlakové vlny hubicí.

Za podstatné pro injekční stříkačku bez jehly podle tohoto vynálezu je též nutné považovat to, že je tvořena dvěma částmi, z nichž jednou je jednorázová výstupní část, která obsahuje alespoň hubici a membrány s mezi nimi uspořádanými částicemi práškového terapeutického prostředku  
15 a druhou je horní část, která obsahuje alespoň nabuzovací část, a že obsahuje prostředek pro vyvinutí energie, udělující aktivovaným částicím, majícím velikost v rozmezí od 0,1 do 250  $\mu\text{m}$  a měrnou hustotu v rozmezí od 0,1 do 25  $\text{g}/\text{cm}^3$ , při průchodu hubicí rychlost v rozsahu od 200 do 2500 m/s.

20 Dále je třeba za podstatné považovat jednak to, že injekční stříkačka podle tohoto vynálezu obsahuje zásobník tlakového plynu, hubici s vnitřní divergentní částí na její výstupní straně, a prostředky k uvolnění tlakového plynu ze zásobníku a zajištění protržení membrány a nesení částic práškového terapeutického prostředku, jejichž velikost je alespoň 10  $\mu\text{m}$  a měrná hustota mezi 0,5 a 2,0  $\text{g}/\text{cm}^3$ , rychlostí alespoň 200 m/s směrem k cílovým buňkám, a jednak to, že  
25 částice práškového terapeutického prostředku jsou před aplikací do cílových buněk uzavřeny uvnitř kapsle, která je pro aktivaci částic a jejich nesení tlakovým plynem porušitelná uvolněným tlakovým plynem.

30 Ve výhodném provedení pak má hubice na vstupní straně tlakového plynu upravenou vnitřní konvergentní část a u svého výstupního konce má upravenou opěrku, orientovanou souhlasně se směrem proudu tlakového plynu a vytvořenou pro zajištění mezery mezi výstupním koncem hubice a povrchem s cílovými buňkami, přičemž opěrka je tvořena plnoplášťovým trubkovitým tělesem, které navazuje na tlumič, tvořený prstencovitým prostorem mezi hubicí a jí obklopující  
35 válcovou částí, pro zachycení tlakové vlny od povrchu s cílovými buňkami odraženého tlakového plynu a zvukového efektu, vyvolaného protržením membrány a průchodu tlakové vlny hubicí.

Podstatné pro tuto injekční stříkačka je pak konečně též to, že tlakovým plynem je helium.

40 Injekční stříkačka podle vynálezu může být použita pro běžnou aplikaci léků, jako inzulínu k léčbě diabetu, v programech masového očkování, či k dodávce pomalu se uvolňujících léků, jako jsou léky proti bolestem a antikoncepční prostředky. Stříkačka může být rovněž použita k dodávání genetického materiálu do živých buněk pokožky, s dlouhodobým záměrem zajištění genetické terapie pro stabilní léčbu nemocí jako hemofilie nebo kožní melanom. Může být též  
45 použita k dodávání genetického materiálu do kůže, svalů, krve, lymfy a pomocí malého chirurgického zákroku i do povrchů orgánů.

50 Aplikací systém s užitím této nové injekční stříkačky snižuje riziko rozšiřování přenosných nemocí a nemocí imunitního systému, jež jsou dosud běžně šířeny, mimo jiné též opětovným používáním jehel. Aplikace léku tryskem tekutiny způsobuje poškozování pokožky a krvácení, takže nenabízí žádnou výhodu před klasickými jehlami v prevenci šíření krví přenášených nemocí. Hlavními přednostmi plynoucími z tohoto vynálezu je to, že neobsahuje žádnou jehlu, má menší bolestivost, odstraňuje riziko šíření infekce, dodává léky v přirozené stabilní formě, je

bezpečnější a rychlejší při používání než aplikace tekutých léků pomocí stříkačky s jehlou, a nezanechává žádné kosmetické jizvy.

Pokusy potvrdily teoretický model a účinnost nové techniky, zvláště v oblasti transdermálního injektování práškových léků. Teoretický model předpokládá, že jako rezistivní médium se pokožka chová velmi podobně jako voda. Při malých hodnotách Reynoldsova čísla se unášecí síla řídí Stokesovým zákonem, ale při vyšších hodnotách Reynoldsova čísla je odporový součinitel konstantní. Důkaz této formy chování unášecí síly na hladkém povrchu jednotného média jako je voda, je uveden v "Mechanice tekutin", jejímž autorem je B.S. Massey. Výpočty ukazují, že adekvátní průnik (dále jen "penetrace"), např. do vzdálenosti mezi 100  $\mu\text{m}$  až 500  $\mu\text{m}$  pod kůži, je možný při použití malých částic práškovitého léku bez toho, aby byly buňky pokožky poškozeny, nesených plynem rychlostí 1 až 8 Mach, přednostně 1 až 3 Mach, kterých lze snadno dosáhnout při protržení membrány. Průnik závisí jednak na velikosti částic, to je jmenovitým průměru částic, při předpokladu, že částice jsou zhruba kulové, mají určitou hustotu a počáteční rychlost při dopadu na kůži a jednak na měrné hustotě a kinematické viskozitě pokožky. V závislosti na tkáni, např. epidermis nebo sval, do níž mají být částice dodány k optimálnímu ošetření, bude potřeba různých vzdáleností penetrace, přičemž parametry tuto vzdálenost určující budou zvoleny podle toho, o jakou tkáň se v daném případě jedná. Charakteristické pro tento vynález je to, že hloubka penetrace může být přísně řízena, čímž se zajišťuje specifická aplikace do žádaného místa. Tedy může být např. zvolena penetrace menší než 1 mm pro intradermálně aktivní prostředek, 1 až 2 mm pro podkožně aktivní prostředek a 10 mm nebo více pro prostředek aktivní při intramuskulární aplikaci. Prostředek sám bude podle toho vybrán. Příklady prostředků, jež mohou být použity, jsou viry nebo proteiny pro očkování, analgetika jako ibuprofen, hormony jako např. růstový hormon a léky jako inzulin a kalcitonin. Prostředek může být aplikován bez jakéhokoli nosiče, ředidla či jiného prostředku zlepšujícího hustotu. Za jistých okolností, např. aby se zajistila částice určité velikosti obsahující vysoce aktivní lék, může být přítomen nějaký nosič, ale v množství obvykle mnohem menším než u konvenčního farmaceutického složení, např. méně než 75 % a často méně než 50 % objemu daných částic. Inzulin a kalcitonin např. budou obvykle aplikovány podkožně. Lidský růstový hormon (HGH) může být podáván podkožně nebo, méně často, intramuskulárně. Imunogens žloutenky A, meningitidy a BCG může být podáván intramuskulárně, podkožně a intradermálně.

V prvním případě budou inzulinové částice se jmenovitým průměrem 10  $\mu\text{m}$  injektovány v počáteční rychlosti 750 m/s do pokožky. Předpokládá se, že inzulinové částice mají hustotu blízkou pokožce, tj. přibližně 1 a že kinematická viskozita pokožky se předpokládá jako rovnající se té, již má voda při  $10^{-6}$  m<sup>2</sup>/s, bude hloubka penetrace částic před jejich usazením v kůži asi okolo 200  $\mu\text{m}$ . K dosažení hlubšího průniku může být velikost částic zvýšena na 20  $\mu\text{m}$  a počáteční rychlost na 1500 m/s, v kterémžto případě se hloubka průniku částic zvýší na asi 480  $\mu\text{m}$ .

Ve druhém případě použití nové techniky, ne pro transdermální injektování, ale pro genetickou transformaci buněk, například injekce DNA pokrytých wolframových nosných částic do buněk kukuřice, bude srovnatelná penetrace do tkáně vyžadovat zmenšení velikosti částic kvůli jejich zvýšené hustotě. Tudíž, když budou takto pokryté částice se jmenovitým průměrem 1 mikrometr a hustotou řádu 20 g/cm<sup>3</sup> injektovány do kukuřičných buněk při rychlosti 500 m/s, bude hloubka penetrace okolo 200 mikrometrů.

Je výhodné, je-li rychlost částic aktivovaných hubicí v rozsahu mezi 200 a 2500 m/s, mají-li částice velikost v rozmezí 0,1 až 250 mikrometrů a měrnou hustotu v rozmezí 0,1 až 25 g/cm<sup>3</sup>. U transdermálního injektování práškové drogy budou mít částice velikost přednostně mezi 1 a 50 mikrometry, zejména mezi 10 a 20 mikrometry, hustotu přednostně v rozmezí 0,5 až 2,0 g/cm<sup>3</sup>, zejména 1,0 g/cm<sup>3</sup> a rychlost přednostně mezi 500 a 1500 m/s, zejména mezi 750 a 1000 m/s.

Práškový terapeutický prostředek se obvykle rozemele a proseje k dosažení přesného průměru částic. Podle výhodného provedení vynálezu mohou být částice práškovitého terapeutického prostředku před aktivací uzavřené uvnitř kapsle, která je pro uvolnění částic a jejich nesení tlakovým plynem porušitelná uvolněným tlakovým plynem.

5

Pokud nabuzovací část obsahuje komoru, umístěnou vhodně v držáku stříkačky a prostředek pro řízené vytvoření tlaku plynu v komoře, pak prostředek tvorby tlaku v ní může obsahovat zdroj stlačeného plynu připojený ke komoře. Alternativně je stříkačka přenosná a obsahuje svůj vlastní zásobník stlačeného plynu, jenž může být znovu doplňovatelný.

10

V praktickém použití jsou typické provozní hodnoty tlaků pro protržení membrány v rozmezí 20 a  $75 \cdot 10^{10}$  MPa v tlakové komůrce s objemem mezi 1 a 5 ml, generující nadzvukovou tlakovou vlnu o rychlostech mezi Mach 1 a Mach 8, přednostně mezi Mach 1 a Mach 3.

15

Rychlost plynu/částic, opouštějících hubici a tudíž hloubka penetrace, závisí na pevnosti membrán v lomu, ale pokusy ukázaly, že tato rychlost je rovněž kriticky závislá na geometrii dané hubice. To je užitečné, protože to umožňuje řídit hloubku průniku pomocí měnění hubice spíše než tloušťky dané membrány. Hubice má přednostně sbíhající se konvergentní část, vedoucí do válcovité nebo přednostně rozbíhavé divergentní části. Nadzvuková tlaková vlna je pak produkována ve spojovacím hrdle. Divergentní část významně ovlivňuje rychlost plynu, který expanduje do pseudo-stálého stavu nadzvukových rychlostí. Přírůstky v této pseudostálé rychlosti mají za následek, že se zvyšuje penetrace daných částic, což je překvapující u jevu, který byl dosud považován za převážně přechodný. Divergentní část rovněž transformuje přechodný model proudění, na základě prasknutí membrány, do hladkého výstupního proudu z hubice, čímž se uděluje jednotný pohyb částicím. Navíc, tato divergence trubice způsobuje i rozptyl částic na daném cíli.

20

25

35

V jedné sérii pokusů, používajících jako nosného plynu helia a měnících jen tlakovou odolnost membrány, byla měřena penetrace do stejného cíle. Roztržení membrány tlakem  $42.61$  a  $100 \cdot 10^{-1}$  MPa produkovalo hloubky penetrace 38, 50, respektive 70 jednotek. V kontrastu s tím, stejné pokusy, kde byla měněna jen vnitřní geometrie divergentní části hubice, vedly též k odlišné penetraci. Takto tři hubice stejné délky a výstupního průměru, ale různých vnitřních geometrií, zvolených k produkci rychlostí o hodnotách Mach 1, Mach 2 a Mach 3, za podmínek teoreticky stálého stavu, vedly k penetraci cíle do hloubek 15, 21, respektive 34 jednotek.

30

40

Druh použitého plynu k aplikaci částic není rozhodující, přičemž vhodné jsou zejména srovnatelně levné plyny, jako helium, dusík a oxid uhličitý. Avšak plyn, použitý k protržení membrány, by měl být sterilní, protože to kladně přispívá k ochraně částic, penetrovaných do pacientovy pokožky, anebo jiného cíle, před bakteriemi. Pro tento účel je praktické helium, protože je k použití v inertní a sterilní formě.

45

V této souvislosti byly zjištěny ještě další výhody používání helia k protržení membrány. Zdá se, že většina částic se pohybuje na rozhraní kontaktu mezi plyny, jež byly původně odděleny membránou, těsně následujícím tlakovou vlnu. Zdá se, že čím je použitý plyn k protržení membrány lehčí, tím větší je rychlost tlakové vlny (a rozhraní kontaktu) v hubici pro daný tlakový rozdíl na stranách membrány v době jejího prasknutí a pro danou geometrii hubice. Z toho plyne, že je-li použit lehký plyn, může být dosaženo požadované rychlosti tlakové vlny pomocí menšího tlakového rozdílu za předpokladu, že membrána v tomto tlakovém rozdílu praskne. Obecně tedy plyn použitý k protržení membrány je lehčí než vzduch.

50

Toto zjištění vedlo k dalšímu poznatku, že rychlost tlakové vlny hubicí je tím větší, čím lehčí plyn je uvnitř hubice. Bylo navrhováno použít alespoň částečného vakua, ale toho je v praxi obtížné dosáhnout a udržet. Tedy, aby se dále minimalizoval tlak k protržení membrány a k dosažení potřebné rychlosti tlakové vlny (a rozhraní kontaktu) v hubici, obsahuje vnitřek hubice za

membránou přednostně plyn jako je helium, jenž je lehčí než vzduch, v podstatě o atmosférickém tlaku. Tento lehký plyn je zadržován v hubici pomocí snadno odstranitelného uzavření, jako je odstranitelná zátka, či čepička nebo odloupnutelná fólie, upravená na výstupním konci hubice. Při použití bude uzávěr odstraněn bezprostředně před aplikací stříkačky, takže lehký plyn  
5 nebude mít dost času se rozptýlit z hubice před jejím použitím.

Utěsnění výstupního konce hubice má též dodatečnou výhodu, že vnitřní prostor hubice zůstává sterilní, takže je zde minimální šance vstupu jakýchkoli cizích částic do hubice, po například  
10 otevření sterilního balení a před odpálením stříkačky, protože tato cizí tělesa by byla nevyhnutelně vtažena proudem plynu nesoucím částice léku do pacientovy pokožky, anebo jiného cíle.

Zdroj částic by měl obsahovat přesnou dávku léku (drogy, suroviny) a schopnost, aby se s ním mohlo zacházet jako se sterilní jednotkou. Udržení absolutní sterility se pak dosáhne tím, že alespoň soubor trubkovité hubice, zbytky ze zdroje částic, roztržitelná membrána a možná též  
15 tlakovatelná komůrka, jsou jednorázové a zaměnitelné za novou jednotku ze zapečetěného sterilního balení. Je zcela možné, že celé zařízení, včetně nabuzujícího mechanismu, tlakovatelné komůrky, hubice, membrány a částic, bude na jedno použití a všechny zbytky zařízení budou po užití odhozeny do odpadků. Tato jednorázová montáž by měla přirozeně být vyráběna co nejlevněji, s výhodou např. z plastického materiálu. Alternativně, stříkačka může být snadno  
20 rozdělitelná do dvou částí, části na jedno použití, zahrnující alespoň sterilní hubici a membránu s částicemi, a do části zahrnující alespoň nabuzovací prostředek. Avšak v této jednotlivé konfiguraci by zdroj tlakovaného plynu a jeho připojení k tlakovatelné komůrce nemělo být na jedno použití, protože jde o drahé kovové části. Protože exponovaný konec a vnitřní povrchy těchto částí vejdou do styku s vnitřkem tlakovatelné komůrky a tudíž během aplikace drogy s vnitřkem trubkovité hubice, je zde nebezpečí kontaminace bakteriemi a jinými kontaminanty,  
25 usazenými na nejednorázových částech.

Přednostně je tedy konec komůrky uzavřen sterilní bariérou, jako např. polopropustnou membránou, umožňující průchod plynu, ale nikoli bakteriím. V alternativním nenárokovaném  
30 provedení může být komora cylindrická a sterilní bariérou je píst, s prostředky pro posun pístu v cylindrické komoře ke stlačení plynu uvnitř. Prostředkem pro posun pístu může být zdroj stlačeného vzduchu, aplikovaného na zadní stranu pístu. Stříkačka může být též samostatná a přenosná a obsahovat v sobě vlastní zásobník stlačeného plynu a ventil, jenž může být otevírán ručně k vystavení pístu tlaku plynu. Alternativně může prostředek pro posun pístu obsahovat  
35 pružinu, uspořádanou tak, aby byla ručně zmáčknutelná a pak povolitelná k posunutí pístu.

Vybavení pístem zajišťuje, že je zde původně počátečně stanovený objem plynu v předem stanoveném tlaku, jenž může být zvýšen pohybem pístu podél vnitřku cylindrické komory, avšak pomalu, dokud nebude tlak v komůrce dostatečný k protržení membrány a dodání částic. Objem  
40 plynu proudícího trubkovým zařízením je tudíž přesně předem stanoven a vytváří pouze malý hluk. Zdvihový objem válce, nezbytný ke zvýšení tlaku plynu na 2 a 4 MPa, dostatečného k protržení membrány, může být minimalizován, je-li helium či jiný plyn v cylindrické komoře předtlakován do vyššího tlaku než je atmosférický, řekněme na hodnotu 0,2 MPa, před posunem pístu. Též, aby došlo k vyhnutí se neúčinnému prostoru mezi předním koncem pístu  
45 a membránou, když se tato vydouvá ven od pístu bezprostředně před prasknutím, nos pístu je přednostně konvexní, aby se mohl přiblížit těsněji ke středu membrány.

Když má být použita stříkačka klinicky pro aplikaci drogy, očekává se, že soubor trubkové hubice, membrány, částic, cylindrické komory, nabuzovacího prostředku a pístu, budou dodávány  
50 v zapečetěném sterilním balení a po použití znehodnotitelné. V alternativním uspořádání, obsahujícím jednorázovou a nejednorázovou část, bude vyloučena kontaminace od prostředků pro pohyb pístu, ať pérka, ručního plunžru, anebo zdroje tlakované tekutiny za pístem, protože píst udržuje během celé doby aplikace drogy sterilní bariéru, izolující nejednorázové části od vnitřku jednorázových částí.

Jednorázový soubor bude přirozeně vyroben co nejlevněji, nejlépe z plastického materiálu. Poněvadž během aplikace vzniká v cylindrické komoře vysoký tlak s tendencí rozšiřovat stěny komory směrem ven, s nebezpečím zpětného úniku plynu okolo pístu, stěny cylindrické komory  
 5 mohou být vyrobeny z plastického materiálu tuhé konstrukce. Alternativně a levněji, může být cylindrická komora při použití obsažena uvnitř tuhého pouzdra, do kterého těsně zapadá. Toto pouzdro nemusí být jen na jedno použití.

Další použití nové stříkačky je v laboratoři k dodávání genetického materiálu do živých buněk  
 10 pro genetickou transformaci. V tomto případě, předpokládá se sterilní podmínky v laboratoři, nemusí být nutné, aby byly jednorázové části předem sestavovány ve sterilním stavu a může postačovat, aby byla stříkačka sestavena v laboratoři, například z komponentů obsahujících samostatnou (eventuálně jednorázovou) trubkovou hubici a komponentů cylindrické komory, jež jsou oddělitelné k umožnění náhrady protržené membrány, přičemž komponent odděleného pístu  
 15 bude do cylindrické komory vsunut po nadávkování genetického materiálu na membránu.

Různé prostředky umístění částic před protržením membrány, uvedené ve WO-A-92/04439, jsou vhodné, když jsou částice vyrobeny z kovu s vysokou hustotou a/nebo pro genetickou transformaci rostlinných buněk, kde není kritické, jaké množství částic se dostane na cíl.  
 20 Nicméně, předchozí přístroj není vhodný pro práškovité léky (drogy), protože práškové částice jsou tak lehké, že je obtížné učinit je nehybnými před propulzí a musí být aplikovatelné v předepsané dávce a udržovány sterilními před aplikací. Pro tento účel jsou částice práškovitého terapeutického prostředku umístěny mezi dvě roztržitelné membrány, protažené napříč vnitřkem hubice.

25 Jedna z membrán, či obě, mohou zformovat hlavní protržitelnou membránu, jejíž protržení iniciuje proud vzduchu. Alternativně, tato jednotka může být umístěna v jakékoli vhodné pozici uvnitř hubice.

30 Membrány mohou být stálým zařízením ve stříkačce na jedno použití nebo v jednorázové části stříkačky, či mohou být uchyceny v jejich koncích mezi spojitelnými částmi hubice, například mezi dohromady sešroubovanými sekcemi.

Přednostně jsou okraje membrán spolu přímo spojeny k vytvoření obyčejného balíčku nebo kapsle, obsahující dané částice, nebo jsou spojeny nepřímě, například utěsněny k protilehlým  
 35 osovým čelním plochám prstencového kroužku. V obou případech mohou být okraje utěsněné jednotky uchopeny mezi oddělitelnými díly hubice.

Daný balíček, kapsle, či jiná uzavřená jednotka může obsahovat tři anebo více diafragm  
 40 k zajištění, aby byly spolu injektovány mnohonásobně izolované komponenty obsahující práškovité terapeutické prostředky. To by bylo užitečné pro aplikaci směsí drog, jež by jinak mohly nepříznivě reagovat, i když jsou suché. S uzavřenou jednotkou se může zacházet jako se sterilním souborem, který obsahuje přesnou dávku drogy (léku). Uspořádáním toho, aby diafragma praskla, když praskne membrána, může být zajištěno, že daný lék je k dispozici ve  
 45 správné dávce a když je potřeba. Obzvláštní výhodou této nové techniky injektování suchých práškovitých léků (materiálu) je, že může být použita pro aplikaci stabilní směsi prostředků, jež jsou, jsou-li smíchány zamokra, nestálé.

Uzavřená jednotka obsahuje předem stanovenou dávku léku a je důležité, aby v podstatě tato  
 50 dávka celá byla dodána do pacientovy kůže. Je tedy důležité, aby skutečně žádné částice nezůstaly po jejím protržení zachyceny mezi diafragmami u jejich okrajů. Z tohoto důvodu je aspoň jedna diafragma přednostně pokrytá důlky směrem od druhé diafragmy k zajištění dostatečného oddělení a k umístění většiny částic radiálně směrem dovnitř okrajů dané diafragmy.

Uzavřená jednotka tedy např. zahrnuje dvě diafragmy, jež jsou přímo nebo nepřímo k sobě utěsněné podél svých okrajů a jež obsahují částice práškového terapeutického prostředku k transdermálnímu injektování.

5 Mohlo by se očekávat, že čím blíže je pokožce hubice, tím hlubší bude penetrace částic. Ač je to pravda, když je mezera redukována ze vzdálenosti několika desítek mm, pokusy ukazují, že existuje určitá optimální mezera pro maximální průnik. Ten se prudce omezuje s dalším přiblížením hubice k pokožce, pravděpodobně v důsledku odrazu tlakové vlny interferující s kontaktním povrchem.

10

Může být tudíž žádoucí zajistit opěrku na výstupním konci hubice k zajištění pozitivní mezery mezi hubicí a pokožkou pacienta až do 35 mm, přednostně mezi 5 a 15 mm. Další potřeba zajištění této mezery mezi hubicí a pokožkou je nutná proto, aby se tryskající proud, opouštějící hubici, rozšiřoval směrem ven a následně působil dopad částic na daleko větší plochu pacientovy pokožky, než je plocha průřezu výstupního otvoru dané hubice. Například, když má hubice na 15 svém konci po proudu výstupní otvor o průměru asi 2,5 mm, žádoucí rozbíhavost proudu by měla být taková, aby proud dopadal v podstatě jednotně na plochu pokožky, řádově o průměru 20 až 30 mm. Následně se proto dává přednost tomu, aby měla hubice trubkovitou opěrku dostatečně velkou a tvarovanou a nebránící proudu plynem unášených částic, aby se rozšiřoval do plochy alespoň pětkrát a přednostně aspoň desetkrát větší, než je plocha při jeho výstupu z hubice.

20

Tato opěrka může být sdružena s nějakým tlumičem, anebo zvuk oslabujícím médiem, jako např. bavlněnou vatou. Perforovaná opěrka může též poskytnout adekvátní tlumicí efekt. Přednostně je 25 trubkovitá opěrka neperforovaná a tlumič je umístěn v prstencovém prostoru uvnitř válce obklopujícího hubici. Tlumič může mít labyrintové sestavení a zajišťovat např. šroubovicový průchod mezi vzájemnými prstencovými přírubami, rozšířenými radiálně směrem ven od povrchu hubice a radiálně směrem dovnitř od pracovního válce a průchod vedoucí alespoň do jednoho výstupu do atmosféry skrze stěnu tohoto válce. Bylo shledáno, že takové vytvoření tlumiče je výjimečně účinné při redukci jinak nepříjemného zvuku, vznikajícího při prasknutí 30 membrány a při opouštění tlakové vlny, nesoucí částice do kontaktu s pokožkou pacienta, vnitřního prostoru hubice.

Následující příklad dokumentuje užitečnost bezjehlové injekční stříkačky podle tohoto vynálezu.

35 Osm zdravých samců albino krys (Wistar, prům. váha: 250 g) bylo anestetikováno injekcemi 0,25 ml Sagatalu (panthathol barbiton sodný, 60 mg/ml). Každé kryse byla v peritoneálním regionu odstraněna kožesina komerčně dostupným depilačním krémem. Zvířatům 1 až 4 byl pak injektován 0,1 mg skotového inzulínu (prášková forma) bezjehlovou stříkačkou, jež je na obr. 1 40 doprovodných výkresů. Zvířata 5 až 6 obdržela 1 mg téhož inzulínu (práškové formy) za identických podmínek. Průměrná velikost inzulínových částic byla asi 10  $\mu\text{m}$  a rychlost dodání 750 m/s. Pro srovnání bylo zvířatům 7 a 8 injektováno 0,1 mg inzulínu, rozpuštěného v 0,9 % vodném roztoku NaCl, použitím tradiční stříkačky přes jehlu.

Před injekcí byly odebrány vzorky každému pokusnému zvířeti (jako kontrola) a pak 4 hodiny po 45 injekci. Ve všech případech byly odejmuty 3 kapky krve (asi 50  $\mu\text{l}$ ) z jejich ocasu a smíchány se 2  $\mu\text{l}$  heparinu, aby se zabránilo tvoření sraženin. Směs pak byla smíchána se 100  $\mu\text{l}$  6 % kyseliny chloristé k zastavení glukózového metabolismu. Směs pak byla odstředěna a zkoušena na krevní glukózu.



Úrovně glukózy v krvi (BGL) zvířat 1 až 6 jsou uvedeny v následující tabulce:

Zvíře	BGL(mM)	
	Výchozí	po 4 hodinách
5		
1	5,30	2,22
2	5,40	1,29
3	7,22	1,51
10		
4	5,64	2,87
5	5,07	0,91
6	5,36	2,63

Výsledky od zvířat 7 a 8 vykazaly hodnoty BGL 2,2 až 3,3 mM a 2,0 až 2,4 mM po 1, respektive 2 hodinách. Z výsledků je zřejmé, že inzulín byl bezjehlovým injektováním dodán v dostatečných množstvích k produkci dostatečného terapeutického účinku, jehož úroveň je srovnatelná s výsledky tradiční injektáže jehlou. Porovnání těchto výsledků po čtyřech hodinách ukazuje, že omezení provozního tlaku a omezení inzulínového "nákladu" nevedlo k žádným rozdílům v BGL. To je důležité proto, že provozní zmenšený tlak jednak omezuje strukturální požadavky na konečný design masově vyráběných příslušných klinických zařízení a jednak zajišťuje eliminaci jakýchkoliv nepříznivých účinků, které by mohly nastat v cílové pokožce. Dále je prostřednictvím zmenšené dávky léků potvrzeno, že tento způsob aplikace je velmi účinný, zajišťující dostatečnou bio-použitelnost spojenou s touto aplikační technikou.

25

#### Přehled obrázků na výkresech

V souladu s vynálezem je na výkresech zobrazeno několik příkladů provedení injekčních stříkaček bez jehly. Na obr. 1 je znázorněn osový průřez prvním příkladem provedení injekční stříkačky, na obr. 2 nárys prvního příkladu provedení a na obr. 3 rozdělená verze prvního příkladu provedení z obr. 1. Obr. 4, 5, 6 představují řezy podobné řezům z obr. 1, ale druhého, třetího a čtvrtého příkladu provedení injekční stříkačky. Na obr. 7 je pak znázorněn řez podle linie VII-VII z obr. 6 a na obr. 8 osový průřez kapslí použité ve znázorněných provedeních injekční stříkačky.

35

#### Příklady provedení vynálezu

Injekční stříkačka podle prvního provedení vynálezu, znázorněná na obr. 1 až 3, je 18 cm dlouhá a uspořádaná tak, aby mohla být držena v dlaní ruky s palcem překrývajícím její horní konec. Stříkačka zahrnuje horní díl cylindrického pracovního válce, tvořící nabuzovací část 10 pro vytvoření tlakového proudu plynu a obsahující zásobník 11 plynu. Horní konec nabuzovací části 10 je uzavřen koncovou zátkou 12 s vnitřním nátrubkem 13. Dolní konec nabuzovací části 10 je uzavřen integrální koncovou stěnou 14, opatřenou vnějším nátrubkem 15 se závitem. Plunžr 16 má cylindrická horní a dolní rozšířená vedení 17, 18, která kloužou uvnitř nátrubků 13, 15. Pohyb plunžru 16 směrem nahoru je omezen dosednutím horního rozšířeného vedení 17 na osazení 19 v koncové zátkě 12. Plunžr 16 se může pohybovat směrem dolů z této pozice po dráze ekvivalentní mezeře (zobrazené na obr. 1), a to tlakem dolů na knoflík 21 na horním konci plunžru 16. Během tohoto pohybu zůstává horní rozšířené vedení 17 utěsněno vůči nátrubku 13 pomocí těsnicího kroužku 22. Ve zvednuté poloze plunžru 16 je dolní rozšířené vedení 18 utěsněno v nátrubku 15 pomocí těsnicího kroužku 23, pro utěsnění zásobníku 11. Když je ale plunžr 16 stlačen dolů, opouští dolní rozšířené vedení 18 dolní konec nátrubku 15 k zajištění výstupu plynu ze zásobníku 11 ve vůli vytvořené mezi nátrubkem 15 a dolním rozšířeným vedením 18. Dolní díl 24 cylindrického válce, přišroubovaný ke spodku horního dílu, tvořícího

nabuzovací část 10, obsahuje komoru 25 tlakového plynu. K dolnímu konci dolního dílu 24 je přišroubována hubice 26. Přišroubovaná a utěsněná mezi horním koncem hubice 26 a dolní stranou prstencového žebra 27, zformovaného integrálně s dolním dílem 24, je kapsle 28, vytvořená jako uzavřená jednotka, obsahující částice 32 k injektování. Kapsle 28 je utěsněna k hubici 26 a v kapsli 28.

Jak znázorňuje obr. 8, kapsle 28 obsahuje prstencový kroužek 31, mající komolo-kónický vnitřní obvod, obklopující prostor obsahující částice 32 k injektování. Vršek tohoto prostoru je uzavřen poměrně slabou membránou 33 a spodek je pak uzavřen silnější membránou 34, které mohou být utěsněny k horním a dolním čelům prstencového kroužku 31 pomocí stlačení mezi hubicí 26 a žebrem 27, ale jsou přednostně tepelně nebo jinak spojeny s čely prstencového kroužku 31 tak, že kapsle 28 vytváří samostatnou utěsněnou jednotku. Membrána 34 může mít směrem dolů důlky, jak je znázorněno čerchovanou čarou, k zajištění toho, že při použití praskne membrána 34 a všechny částice 32 jsou vyneseny ven. Kroužek 31 může být rozdělen do dvou částí se třetí slabou membránou mezi nimi, aby se zajistily dva oddělené prostory.

Průchodná hubice 26 má konvergentní část 35, přecházející hrdlem 36 do divergentní části 37. Konvergentní část 35 je pokračováním komolo-kónického tvaru prstencového kroužku 31. Hubice 26 je obklopena trubkovitým dílem, sestávajícím z opěrky 38 a válcové části 39 tlumiče, vytvořeného ze dvou polovin a rozděleného podélnou diametrální rovinou. Vnitřní povrch válcové části 39 je integrálně formován pomocí množství osově od sebe vzdálených, radiálně směrem dovnitř vyčnívajících vnitřních přírub 40. Vnější povrch hubice 26 je komplementárně opatřen řadou radiálně směrem ven vyčnívajících vnějších přírub 41, osově stejně vzdálených mezi příslušnými páry přírub 40. Vnější průměr vnějších přírub 41 je přitom nepatrně větší než vnitřní průměr vnitřních přírub 40. Prstenec výfukových otvorů 42 je zformován ve válcové části 39, přilehle k jejímu hornímu konci.

Důležité je, aby nabuzovací část 10 byla znovu použitelná a tedy vyrobená z kovu nebo plastického materiálu a části přišroubované k nabuzovací části 10 byly hlavně z plastického materiálu a znehodnotitelné po jednom použití. V alternativním provedení je celé zařízení vyrobeno z plastického materiálu a zajištěno ve sterilním balení a je znehodnotitelné po jednom použití.

Při použití je zásobník 11 plynu v nabuzovací části 10 naplněn plynem jako je helium pod tlakem. To se provede našroubováním přírodního kanálku plynu do nátrubku 15 a zmáčknutím plunžru 16. Zásobník 11 se naplní plynem směřujícím nahoru okolo dolního rozšířeného vedení 18. Když se knoflík 21 uvolní, plunžr 16 uzavře zásobník 11.

Zbývající část stříkačky bude normálně dodávána v uzavřeném sterilním balení s kapslí 28, s hubicí 26 zaplněnou lehkým plynem jako je helium, v podstatě za atmosférického tlaku a s těsněním 43, odstranitelně upevněným adhezivem k dolnímu čelu hubice 26 a opatřeným poutkem 44. Tato část je přišroubována k nabuzovací části 10.

Aby se provedlo injektování, širší konec opěrky 38 se přitiskne proti pokožce pacienta a po předchozím odstranění těsnění 43 zatažením za poutko 44 se zmáčkne knoflík 21. Plyn uvolněný ze zásobníku 11 do komory 25 vytvoří v komoře 25 dostatečný tlak k protržení membrány 33 a 34 a umožní plyn, aby se pohyboval hubicí 26, strhávaje s sebou částice 32 do pacientovy pokožky. Tlaková vlna, odražená od pokožky, se pohybuje nahoru labyrintovým průchodem mezi hubicí 26 a obklopující válcovou částí 39, tj. dráhou mezi přírubami 40, 41, působící jako tlumič a zeslabující zvuk od uvolnění plynu a nakonec ven otvorem 42.

Dávka plynu v zásobníku 11 by mohla stačit na pět nebo deset injekcí, ačkoli současný prototyp umožňuje jen jedno injektování, protože je nezbytné zásobník 11 znovu naplnit. Po injektování je normální, že se alespoň jednorázové části připojené ke dnu nabuzovací části 10 odhodí do odpadu. Je však myslitelné, že v určitých situacích by mohla být odšroubována hubice 26 z dolní

části dolního dílu 24 a usazena nová kapsle 28 před provedením nové injekce. Pokud by měl zásobník 11 plynu obsahovat dost plynu pro mnoho injekcí, plunžr 16 by byl směrem nahoru přednostně natahován pérkem tak, že dolní konec zásobníku 11 plynu se opět uzavře uvolněním knoflíku 21, jakmile byla injekce odpálena.

5

Obr. 4 znázorňuje modifikaci, v níž má horní nabuzovací část 10 otevřený horní konec a je upevněna svým dolním koncem ke spojovací části 45, jež je přišroubována k hornímu konci dolního dílu 24 a má objímku s těsnicím kroužkem 46 k přijetí a utěsnění v sobě krčku 47 kovové baňky 48, obsahující tlakový plyn jako helium a volně uložené uvnitř dílu 10. Dolní stěna spojovací části 45 je opatřena vzpřímeným výčnělkem 49 s průchozím otvorem 50, ústícím do komory 25. Pár ramen 51, protažených po stranách nabuzovací části 10, je pomocí čepů 52 upevněn k nabuzovací části 10 a pomocí čepu 53 k páčce 54, mající vačkovitý nos 55, uspořádaný k záběru s horním koncem baňky 48. Krček 47 baňky 48 obsahuje ventil s pérkem, jenž se otevírá směrem dovnitř krčku 47 dutým výčnělkem 49, když se páčkou 54 otočí ve směru hodinových ručiček (jak ukazuje obr. 4) a dochází k tlačení baňky 48 dále do spojovací části 45.

Části pod komorou 25 jsou znázorněny jen schematicky, ale mohou obsahovat všechny charakteristické rysy jako opěrku 38, tlumič a těsnění 43, uvedené na obr. 1 až 3. Ovládání je analogické jako v prvním příkladu provedení v tom, že když má být komora 25 natlakována k injektování, použije se páčka 54 k uvolnění plynu z baňky 48 do komory 25. V tomto případě mohou být některé nebo všechny části po každé injekci znehodnotitelné.

V prvních dvou příkladech provedení může být na okrajích dolního dílu 24 připevněna polopropustná membrána, filtrující jakékoli bakterie nebo cizí tělesa v dávce plynu, a to například mezi dvěma částmi dílu 24, jež jsou spojeny šroubovým spojením (viz obr. 3).

Obr. 5 představuje další modifikaci prvního příkladu provedení injekční stříkačky, která může též obsahovat tlumič, opěrku 38 a těsnění 43 jako v prvním příkladu provedení. Podstatným rozdílem je, že dolní díl 24 je delší a je opatřen pístem 56, tvořícím sterilní bariéru a utěsněným k vnitřní stěně dolního dílu 24 těsnicím kroužkem 57. Píst 56 je upraven v horní části komory 25 dolního dílu 24 a dosedá na prstencový doraz 58.

V tomto případě může být komora 25 předem naplněna plynem jako je helium, více než za atmosférického tlaku, například o tlaku 0,2 až 0,4 MPa, eventuálně až 1 MPa.

35

Při použití bude stlačen knoflík 21 k zatažení pístu 56 na krátkou vzdálenost směrem dolů v dolním dílu 24, po čemž plyn uvolněný ze zásobníku 11 plynu vstoupí do dolního dílu 24 za píst 56 a bude nutit píst 56 k pohybu dolů v komoře 25, dokud tlak mezi pístem 56 a kapslí 28 nebude dostatečný, aby prorazil kapsli 28. V tomto příkladě se zamýšlí, aby dolní díl 24 byl oddělen od nabuzovací části 10 pro jeho odhození spolu s pístem 56.

Injekční stříkačka na obr. 6a má jednorázové části podobné těm, co má injekční stříkačka z obr. 5 s výjimkou toho, že píst 56, tvořící sterilní bariéru, má nepatrně odlišný tvar a obsahuje talířový ventil 59, kterým může být komora 25 předplněna plynem za většího než atmosférického tlaku. V tomto případě obsahuje nabuzovací část 10 klouzající plunžr 60 s prstencovým koncem 61, který je uspořádaný k záběru s pístem 56 okolo talířového ventilu 59. Plunžr 60 je původně držen zatažený, proti akci páru paralelních, šroubovitě vinutých pružin 62, pomocí děrované šterbinové destičky 63, jež je bočně posuvná v horním konci nabuzovací části 10 a jež zabírá s komplementárním prstencovým žlábkem v horním konci táhla 64 plunžru 60. Vinuté pružiny 62 jsou zachyceny na osazených vložky 66 upravené uvnitř nabuzovací části 10. Šterbinová destička 63 je bočně posuvná pomocí palcem ovladatelné páčky 67.

Počátečně je při zataženém plunžru 60 a pístu 56 tvořícím sterilní bariéru v horním konci komory 25 aplikována opěrka 38 na dolním konci stříkačky na pokožku pacienta, jak bylo popsáno výše.

Stlačením páčky 67 se uvolňuje táhlo 64 a plunžr 60, který pohání píst 56 směrem dopředu pro dosažení takového tlaku v komoře 25, který je dostatečný k protržení membrán 33, 34 kapsle 28.

V každém případě je přítom důležitá geometrie vnitřního průchodu hubicí 26 a pláště opěrky 38.  
 5 Následující rozměry jsou typické pro dosažení jmenovité rychlosti Mach 2 v hubici 26. Konvergentní část 35 hubice 26 je dlouhá 10 mm a sbíhá se z průměru 6 mm do průměru 1,5 mm v hrdle 36. Divergentní část 37 hubice 26 je 50 mm dlouhá a průměry v intervalech 5 mm směrem od hrdla 36 k výstupnímu konci hubice 26 jsou 1,74; 1,95; 2,03; 2,10; 2,16; 2,19; 2,20; 2,21; 2,22; 2,23. Plášť opěrky 38 má osovou délku 30 mm a rozbíhá se z průměru 12 mm do 30 mm.

10 Příklady na obr. 5 až 7 mohou být pro laboratorní použití upraveny tak, že ve stěně dolního dílu 24 je osazen vstupní port, připojený ke zdroji plynu, například helia, přes nějž může být občasné komora 25 napumpována na původní tlak 0,2 až 0,4 MPa. V tomto případě nemusí být nezbytné pro dolní části, aby byly jednorázové, ani dodávané předsestavené. Nabuzovací část 10 může být  
 15 tuhé konstrukce a držena v zajištěné poloze. Materiál částic 32 může být zajištěn mezi membránami 33, 34 kapsle 28, mezi nabuzovací částí 10 a hubicí 26. V laboratoři však stačí, aby byla použita jediná membrána, na níž je materiál částic 32 dávkován vrchem nabuzovací části 10, před usazením sterilní bariéry, tvořené pístem 56, do vrchu nabuzovací části 10 a zvýšením tlaku v komoře 25 přes vstupní port. Pak je aplikován poháněcí plunžr 60 ke stlačení plynu v komoře  
 20 25 pístem 56.

## 25 PATENTOVÉ NÁROKY

1. Injekční stříkačka bez jehly, sestávající jednak z podlouhlé trubkové hubice (26), mající na straně obrácené proti směru proudu tlakového plynu upravenou protržitelnou membránu (34),  
 30 uzavírající průchod hubicí (26) a opatřenou částicemi (32) nesoucími terapeutický prostředek, a jednak z nabuzovací části (10), uspořádané na trubkové hubici (26) na straně protržitelné membrány (34), pro vytvoření proudu plynu s nadzvukovou rychlostí a tlakem dostatečným k protržení membrány (34) k aplikaci částic (32) do cílových buněk, **vyznačující se tím**, že částice (32) jsou zcela vytvořeny z práškového terapeutického prostředku a jsou  
 35 uspořádány mezi dvěma protržitelnými membránami (34, 33), probíhajícími napříč vnitřkem hubice (26).

2. Injekční stříkačka podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že v nabuzovací části (10) je na straně přilehlé k hubici (26) upravena komora (25).  
 40

3. Injekční stříkačka podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že komora (25) má svůj konec odvrácený od hubice (26) uzavřen sterilní bariérou.

4. Injekční stříkačka podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že sterilní bariéra je  
 45 tvořena polopropustnou membránou, která je průchozí pro plyn a neprůchozí pro bakterie.

5. Injekční stříkačka podle jakéhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že plynem k protržení membrán (33, 34) a aplikaci částic (32) do cílových buněk je plyn lehčí než vzduch.  
 50

6. Injekční stříkačka podle jakéhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že vnitřek hubice (26) je v prostoru mezi výstupní stranou protržitelné membrány (34) a výstupním

koncem hubice (26), jenž je uzavřen odstranitelným těsněním (43), vyplněn plynem, jenž je za atmosférického tlaku lehčí než vzduch.

5 7. Injekční stříkačka podle jakéhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že vnitřek hubice (26) je, v prostoru od výstupní strany protržitelné membrány (34) k výstupnímu konci hubice (26), jenž je uzavřen odstranitelným těsněním (43), tvořen konvergentní částí (35) s navazující divergentní částí (37) nebo konvergentní částí (35) s navazující válcovou částí.

10 8. Injekční stříkačka podle jakéhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že hubice (26) má u svého výstupního konce upravenou opěrku (38), orientovanou souhlasně se směrem proudu tlakového plynu a vytvořenou pro zajištění mezery mezi výstupním koncem hubice (26) a povrchem s cílovými buňkami.

15 9. Injekční stříkačka podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že opěrka (38) je tvořena plnoplášťovým trubkovitým tělesem, které navazuje na tlumič, tvořený prstencovitým prostorem mezi hubicí (26) a jí obklopující válcovou částí (39), pro zachycení tlakové vlny od povrchu s cílovými buňkami odraženého tlakového plynu a zvukového efektu, vyvolaného protržením membrány (34) a průchodu tlakové vlny hubicí (26).

20 10. Injekční stříkačka podle jakéhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že je tvořena dvěma částmi, z nichž jednou je jednorázová výstupní část, která obsahuje alespoň hubici (26) a membrány (33, 34) s mezi nimi uspořádanými částicemi (32) práškového terapeutického prostředku, a druhou je horní část, která obsahuje alespoň nabuzovací část (10).

25 11. Injekční stříkačka podle jakéhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že obsahuje prostředek pro vyvinutí energie, udělující aktivovaným částicím (32), majícím velikost v rozmezí od 0,1 do 250  $\mu\text{m}$  a měrnou hustotu v rozmezí od 0,1 do 25  $\text{g}/\text{cm}^3$ , při průchodu hubicí (26) rychlost v rozsahu od 200 do 2500 m/s.

30 12. Injekční stříkačka podle jakéhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že obsahuje zásobník (11) tlakového plynu, hubici (26) s vnitřní divergentní částí (37) na její výstupní straně, a prostředky k uvolnění tlakového plynu ze zásobníku (11), zajištění protržení membrány (34) a nesení částic (32) práškového terapeutického prostředku, jejichž velikost je alespoň 10  $\mu\text{m}$  a měrná hustota mezi 0,5 a 2,0  $\text{g}/\text{cm}^3$ , rychlostí alespoň 200 m/s směrem  
35 k cílovým buňkám.

40 13. Injekční stříkačka podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že částice (32) práškového terapeutického prostředku jsou před aplikací do cílových buněk uzavřeny uvnitř kapsle (28), která je pro aktivaci částic (32) a jejich nesení tlakovým plynem porušitelná uvolněným tlakovým plynem.

14. Injekční stříkačka podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že hubice (26) má na vstupní straně tlakového plynu upravenou vnitřní konvergentní část (35).

45 15. Injekční stříkačka podle kteréhokoli z nároků 12 až 14, **vyznačující se tím**, že hubice (26) má u svého výstupního konce upravenou opěrku (38), orientovanou souhlasně se směrem proudu tlakového plynu a vytvořenou pro zajištění mezery mezi výstupním koncem hubice (26) a povrchem s cílovými buňkami.

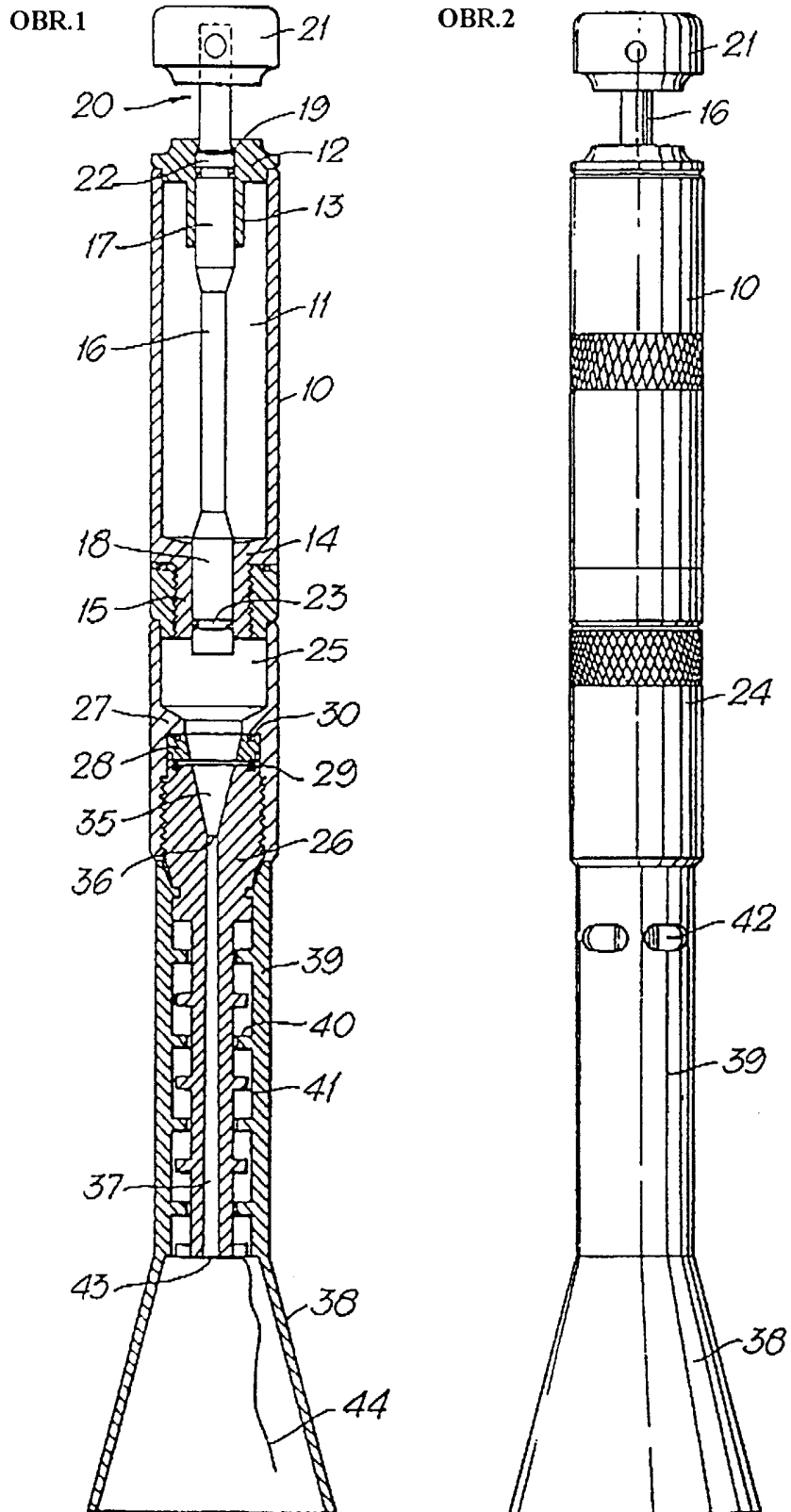
50 16. Injekční stříkačka podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že opěrka (38) je tvořena plnoplášťovým trubkovitým tělesem, které navazuje na tlumič, tvořený prstencovitým prostorem mezi hubicí (26) a jí obklopující válcovou částí (39), pro zachycení tlakové vlny od povrchu

s cílovými buňkami odraženého tlakového plynu a zvukového efektu, vyvolaného protržením membrány (34) a průchodu tlakové vlny hubicí (26).

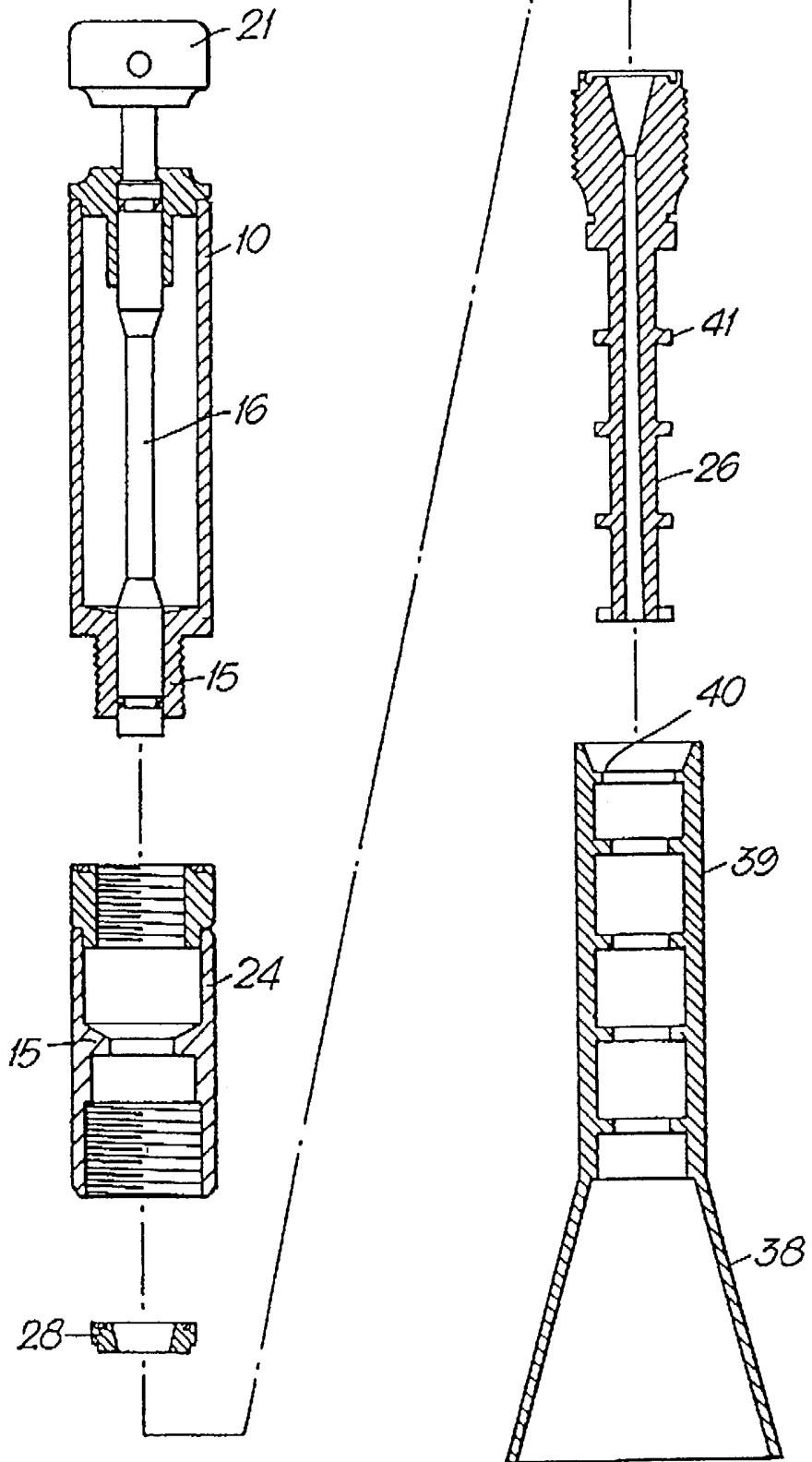
5 17. Injekční stříkačka podle kteréhokoli z nároků 12 až 16, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že tlakovým plynem je helium.

10

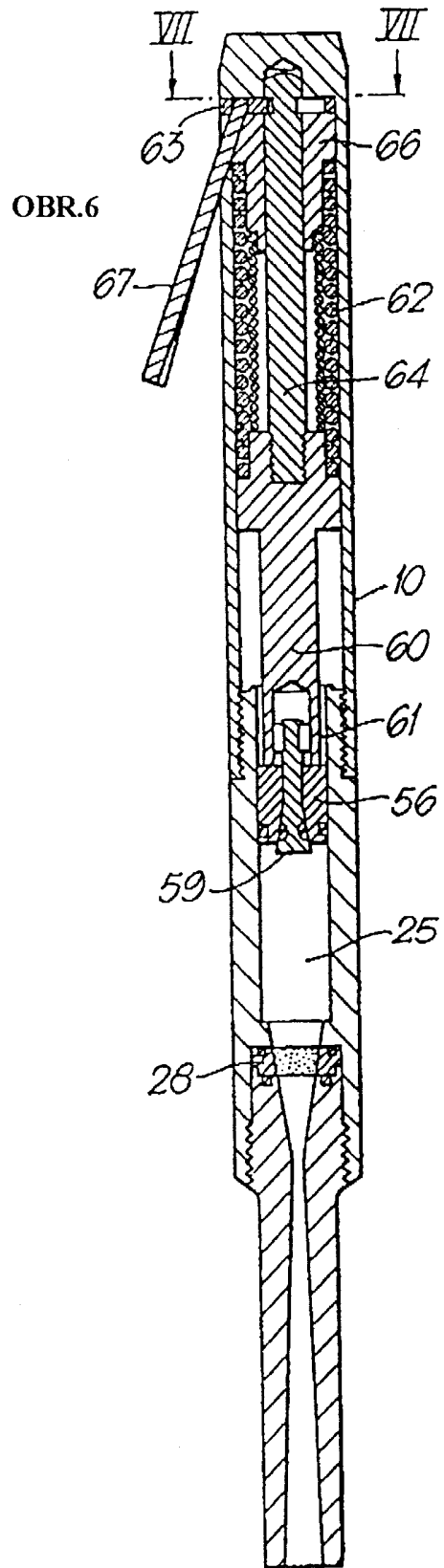
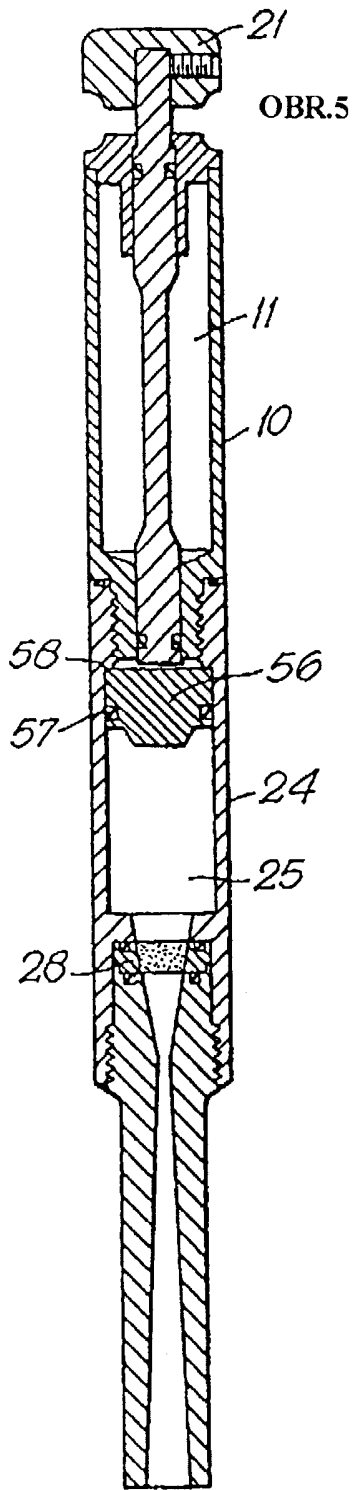
4 výkresy



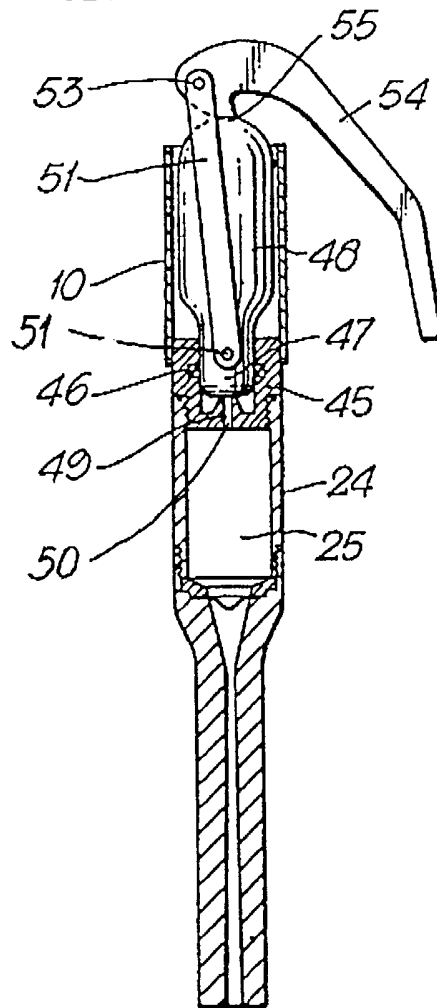
OBR.3



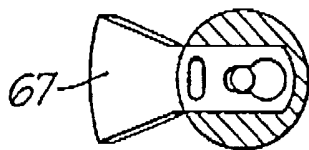




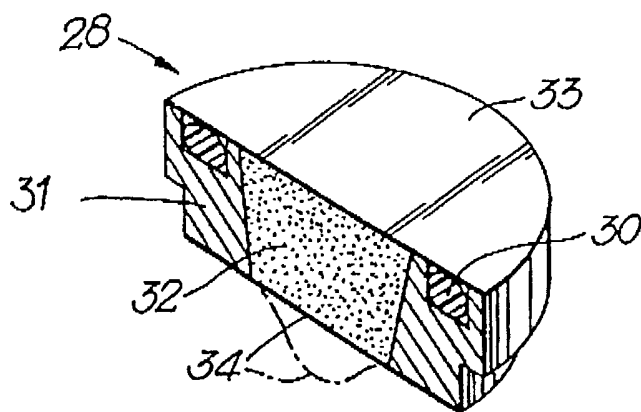
OBR.4



OBR.7



OBR.8



Konec dokumentu