

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 350

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 1937

(22) Přihlášeno: 21.12.1995

(30) Právo přednosti:
23.12.1994 GB 1994/9426379

(40) Zveřejněno: 12.11.1997
(Věstník č. 11/1997)

(47) Uděleno: 15.05.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.07.2002
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: PCT/GB95/03016

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/20022

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 M 5/30

A 61 M 25/00

(73) Majitel patentu:

POWDERJECT RESEARCH LIMITED, Oxford,
GB;

(72) Původce vynálezu:

Bellhouse Brian John, Islip, GB;
Bell John, Islip, GB;

(74) Zástupce:

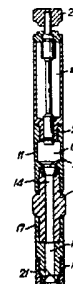
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273, Praha
4, 14021;

(54) Název vynálezu:

Bezjehlová stříkačka

(57) Anotace:

Bezjehlová stříkačka se skládá z částí (13, 17; 28) tělesa obsahujícího dutinu (14, 18; 30), jejíž vstupní, protisměrný konec je upraven pro připojení ke zdroji (10) stlačeného plynu, který může náhle vstoupit do dutiny. Výstupní, ve směru proudu umístěný konec dutiny (14, 18, 30) je ukončen za dvoupolohovou diafragmou (21, 32), která je uložena pohyblivě z obrácené první polohy, v níž tvoří ve směru dovnitř od výstupu z tělesa vydutí pro umístění dávky částíček (23, 33) terapeutického činidla, do druhé polohy, kde diafragma (21, 32) je v obou polohách utěsněně uspořádána na výstupním konci dutiny (14, 18, 30). Při prudkém vniknutí stlačeného plynu do dutiny (14, 18, 30) přeskočí diafragma (21, 32) ze své první polohy vydutí do své opačné, vnějším směrem vypouklé polohy a katapultuje částíčky (23, 33) směrem ven.



CZ 290350 B6

Bezjehlová stříkačka

Oblast techniky

5

Přihlašovaný vynález se týká neagresivního systému pro aplikování léčiv zahrnujícího použití bezjehlové stříkačky, která vpravuje částechky terapeutického činidla v předem stanovených dávkách do tělesné tkáně, a to například skrze neporušenou kůži, nebo vpravuje genetický materiál do živých buněk.

10

Dosavadní stav techniky

15 V našem dřívějším WO 94/24 263 je vyřešen neagresivní systém pro aplikování léčiv zahrnující použití bezjehlové stříkačky, která vpravuje částechky terapeutického činidla v předem stanovených dávkách do tělesné tkáně, a to například skrze neporušenou kůži, nebo vpravuje genetický materiál do živých buněk. Stříkačka, která je popisována v řešení podle WO 94/24 263 obsahuje podlouhlou, trubicovitou trysku, protrhnutelnou membránu prvotně uzavírající průchod tryskou u protisměrného konce trysky, částechky terapeutického činidla nacházející se uvnitř za 20 membránou, aktivizační prostředky vyvíjející na protisměrnou stranu membrány takový tlak, jenž protrhne tuto membránu a vytvoří nadzvukový proud plynu strhávající řečené částechky.

25 Ve zmiňovaném dřívějším řešení je vysvětleno, že částechkami terapeutického činidla mohou být nosné částechky, které jsou povlečeny například genetickým materiálem, nebo to mohou být práškové léky pro všechny druhy terapeutického použití. Stejně tak tato dřívější specifikace uvádí hodnoty velikosti částechek (výhodně od 10 do 40 μm), hustoty (výhodně od 0,5 do 2,0 g/cm^3) a rychlosti (výhodně od 200 do 2500 m/s) a hybné hustoty (výhodně od 4 do 7 kg/s/m), kdy tyto hodnoty byly na základě výzkumu stanoveny jako přijatelné normy pro 30 přiměřené pronikání do daného cíle. Tyto hodnoty se nemění.

Podstata vynálezu

35 Bezjehlová stříkačka podle tohoto vynálezu je tvořena tělesem obsahujícím dutinu, která je opatřena diafragmou a je na svém vstupním, protisměrném konci napojena nebo vytvořena na napojení ke zdroji stlačeného plynu. Podstata vynálezu spočívá v tom, že výstupní, ve směru proudu se nacházející, konec dutiny je ukončen za diafragmou, která je pohyblivá z obrácené první polohy, v níž tvoří ve směru dovnitř od výstupu z tělesa vydutí pro umístění dávky částechek 40 terapeutického činidla, do druhé polohy. Diafragma je v obou polohách svým obvodem utěsněně uspořádána na výstupním konci dutiny, přičemž při použití, kdy stlačený plyn vnikne do dutiny, se diafragma přesune ze své první polohy do druhé, opačné polohy a vymrští částechky směrem ven. Ve výhodném provedení je diafragma vytvořena jako bistabilní.

45 Toto konstrukční řešení má výhodu v tom, že, bude-li, jak to bývá obvyklé, nadzvukový náraz plynu nutný pro vymrštění diafragmy z polohy jejího vydutí ve směru z vnějšku do vypouklé polohy směrem ven, bude diafragma zadržovat plyn v dutině, takže nemusí být prováděna žádná opatření pro tlumení a tišení jakékoli nárazové vlny odražené od cíle. Stejně tak i cílová tkáň není vystavena jakékoli možnosti poškození v důsledku vysoké rychlosti proudu plynu.

50 Ve zmiňovaném dřívějším řešení je uvedeno, že účinek stlačeného plynu může být dosažen hromaděním tlaku za protrhnutelnou membránou to té doby, než tlakový rozdíl působící na membránu bude postačovat k protrhnutí membrány, po čemž plyn náhle vnikne do dutiny. Alternativně může taková stříkačka obsahovat zásobník stlačeného plynu mající ventil, který

může být otevírán tak, aby umožňoval náhlé vniknutí plynu do dutiny. V obou případech je rychlost nárazové vlny zvýšena, je-li plyn, jako například helium, lehčí než vzduch.

- 5 V zájmu vyhnutí se problému úbytku částecek před jejich aplikováním a v zájmu udržení sterility částecek, je vydutí výhodně překryto například zatažitelným krytem nebo tenkou přepážkovou blánou, skrze kterou částecčky snadno při katapultování proniknou.

- 10 Tato stříkačka může být konstruována pro aplikování léků do těla skrze kůži a v tomto případě může být dutina opatřena průchodem procházejícím trubicovou tryskou, přičemž diafragma je umístěna v blízkosti výpustného konce trysky a její čelní plocha směřuje v podstatě v axiálním směru trysky. V jiném případě může být tento vynález použit ve spojení s katétre, jako je arteriální katétr, kdy diafragma může být umístěna v boční stěně tělesa katétru tak, aby po jejím vymrštění byly částecčky vypuzeny z tělesa v příčném směru. Toto by mohlo najít uplatnění při
15 léčení vaskulárních proliferačních chorob tehdy, když je genetický materiál aplikován do stěny rozšířené stenotické cévy krevního oběhu za účelem genetické přeměny endothelních buněk, které se nacházejí na stěně cévy krevního oběhu, což napomáhá prevenci následného opakování problému zužování/uzavírání cévy krevního oběhu.

- 20 Navíc vývoj aplikačního systému na bázi katétru může nalézt další možnosti použití, jako je lokální aplikování kombinace složek (například při chemoterapii) do určitých vnitřních orgánů a do určitých částí orgánů na základě hormonální výměny. Katéetrové zařízení pro lékařské účely by bylo rovněž použitelné při aplikování léků nebo DNA na přístupné povrchy (například při léčení nádorů povrchů sliznic, jako jsou dýchací, zažívací nebo pohlavní a močové trakty).

- 25 Dalším výhodným řešením je výrobek pro terapeutické použití obsahující jednotku s nebo pro bezjehlovou stříkačku. Podstata spočívá v tom, že jednotka obsahuje obvodově utěsněnou diafragmu, v jejímž vnitřním vydutí jsou uspořádány částecčky terapeutického činidla. Diafragma je uzpůsobena pro pohyb směrem ven při náhlé aplikaci stlačeného plynu na její dovnitř směřující stěnu, čímž jsou částecčky katapultovány směrem ven. Ve výhodném provedení jsou
30 částecčky uzavřeny mezi vydutou stěnou diafragmy a překrývající, utěsněně připojenou přepážkovou blánou.

Přehled obrázků na výkrese

- 35 Na obr. 1 až 3 je zobrazena stříkačka pro aplikování částecček terapeutického činidla skrze kůži. Na obr. 4 až 7 je zobrazeno aplikování tohoto vynálezu v cévním katétru pro použití při léčení cévních proliferačních potíží.

Příklady provedení vynálezu

- 40 Na obr. 1 je zřetelně předvedeno, že stříkačka má zdroj 10 tvořený válcovitým zásobníkem, který prvotně obsahuje helium pod tlakem přibližně 80 barů. Tento zdroj 10 je přišroubován a utěsněn k první trubicovité části 11 tělesa stříkačky, obsahující protrhnutelnou komoru 12. Část 11 tělesa stříkačky je přišroubována a utěsněna ke druhé trubicovité části 13 tělesa obsahující průchod tvořený dutinou 14. Část 13 tělesa stříkačky je pak přišroubována a utěsněna ke třetí trubicovité části 17 tělesa stříkačky obsahující průchod tvořený dutinou 18 a ke spodku části 17 tělesa stříkačky je přišroubována trubicovitá koncová část 19.

- 50 Na základě tohoto konstrukčního řešení může být zdroj 10 uchováván zvlášť a může být připevněn ke zbytku stříkačky bezprostředně před použitím. Části 11 a 13 tělesa stříkačky jsou oddělitelné, aby bylo možno mezi ně umístit protrhnutelnou membránu 20. Koncová část 19 je oddělitelná od části 17 tělesa stříkačky, aby bylo možno mezi těmito částmi 17, 19 umístit

vratnou, dvoupolohovou diafragmu 21, která má tvar polokoule a je vyrobena z tuhého a pevného, ale pružného materiálu, jako je Mylar, tepelným formováním ve vhodném přípravku. Části 13 a 17 tělesa stříkačky jsou oddělitelné, takže části 17, 19 a 21 mohou sloužit jako jednorázově použitelná jednotka.

5

Částičky 23 terapeutického činidla se budou prvotně nacházet ve vydutí na povrchu diafragmy 21 směřujícím vně tělesa stříkačky ve směru jejich budoucího aplikování. Tyto částičky 23 mohou být udržovány elektrostatickými silami, jejich přirozenou přilnavou vlastností nebo odpařením ethanolu, v němž se částičky 23 vznášely. Avšak z důvodů sterility je diafragma 21 výhodně přikryta a na svém okraji utěsněna slabou přepážkovou blánou 22, čímž je vytvořena utěsněná kapsle obsahující částičky 23, jak znázorňuje obr. 3. Slabá přepážková blána 22 může být naříznuta nebo nastřížena z důvodu snazšího protržení a omezení roztrhání membrány.

10

Při použití sestavené stříkačky, kdy je dutina 14, 18 předem naplněna heliem v podmínkách blízkých atmosférickému tlaku, je koncová část 19 umístěna do blízkosti kůže, kde má být lék aplikován, nebo se určeného místa na kůži dotýká, po čemž v důsledku stlačení plunžrového pístu 24 dojde k otevření ventilu 25 a následnému vniknutí helia do protrhnutelné komory 12. Tento ventil 25 může být výhodně uspořádán tak, že čelní plocha plunžrového pístu 24 je větší u výpustného vývodu ze zdroje 10 tvořeného válcovitým zásobníkem ve srovnání s čelní plochou plunžru nacházející se proti směru proudu plynu, výsledkem čehož je samootevření (a rychlé otevření) ventilu 25. Když tlak v komoře 12 vystoupí na postačující hodnotu, například přibližně 23 barů, membrána 20 se protrhne a uvolní nárazovou vlnu, která se šíří dutinou 14, 18, tj. tryskou tvořenou průchody, a způsobí náhlé obrácení vyduté diafragmy 21 do tvaru vnějšího vypouknutí ve směru proudu. Toto vymrští částičky 23 prudce ven ze stříkačky při současném protržení přepážkové blány 22.

20

25

Na obr. 3 je nakreslen krátký, trubicovitý nástavec 26, který, je-li namontován, snižuje rychlost částíček 23 před nárazem a umožňuje větší rozptyl částíček v zájmu zvětšení plochy cílového místa na kůži.

30

Obr. 4 až 7 předvádějí aplikaci přihlašovaného vynálezu v cévním katétru pro použití při léčení cévních proliferčních potíží.

35

Obr. 5 předvádí celý katétr, jenž má na protisměrném konci zdroj 10, na který po směru proudu navazuje, podobně jako v prvním příkladě provedení vynálezu, ventil 25. dále protrhnutelná komora 12 a protrhnutelná membrána 20. Katétreem může být třídutinový katétr, kdy první dutina se nachází v obvykle používané vodící lankové sondě, druhá dutina zajišťuje přísun plynu určeného k plnění polohového balonu 27 sloužícího pro přitlačení tělesa 28 ke stěně cévy 29 a třetí dutina 30 slouží pro přivedení nárazové vlny na hrot katétru.

40

U otvoru 31 v boční stěně tělesa 28 katétru je umístěna dvoupolohová diafragma 32. V poloze předvedené na obr. 4 a plnou čarou na obr. 6 má diafragma 32 takovou polohu, že její obrácené vydutí, v němž jsou umístěny částičky 33 terapeutického činidla obsahující nebo vytvořené například z DNA, je namířeno do strany. Aby se zabránilo vyplavení částíček 33 z vydutí účinkem proudění krve v cévě, může být vydutí prvotně přikryto přepážkovou blánou nebo stahovatelným krytem 35, jak je předvedeno na obr. 7.

45

Katétr je používán analogicky jako stříkačka podle obr. 1 až 3. V tomto smyslu helium ze zdroje 10 pronikne do protrhovací komory 12, kde následně protrhne membránu 20 a způsobí nárazovou vlnu, která se rozšíří dutinou 30 a vyvolá náhlou změnu polohy diafragmy 32, jak je předvedeno čerchovanou čarou na obr. 6 výsledkem čehož je vymrštění částíček 33 vnějším směrem po odtažení krytu 35 nebo po protržení přepážkové blány na stěnu cévy 29.

50

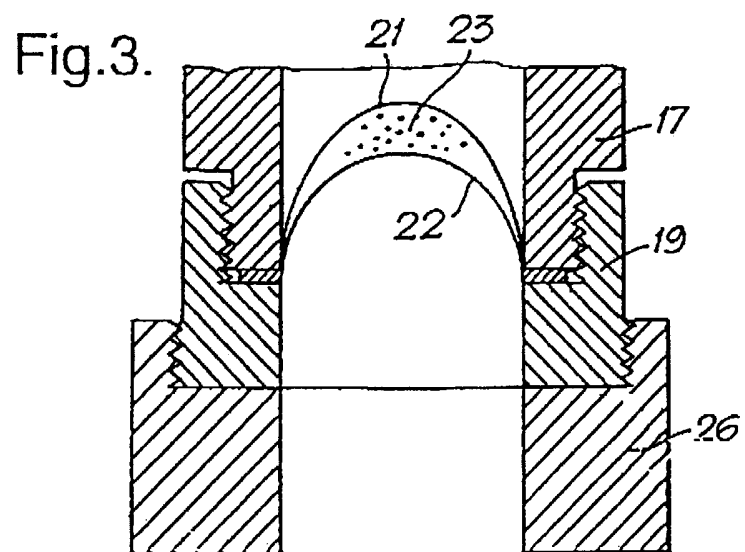
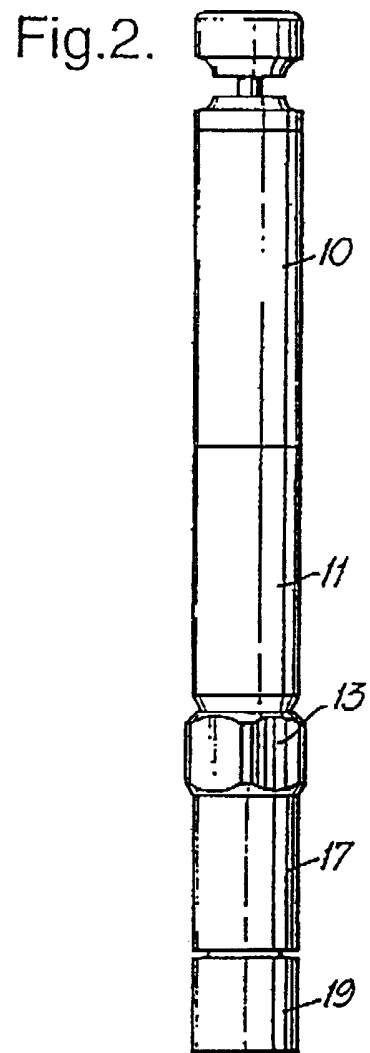
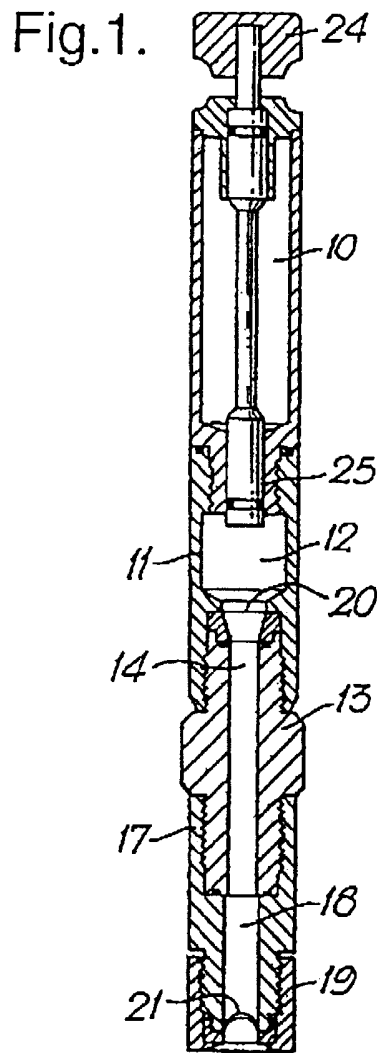
Na rozdíl od toho, co je předvedeno na obr. 6, může být žádoucí, aby diafragma 32 zůstala uvnitř obvodového obalu tělesa katétru nejen ve své dovnitř vyduté poloze před aplikováním terapeutického činidla, aby nedošlo k problémům při zavádění katétru, ale rovněž tehdy, když je ve své, vnějším směrem vypouklé poloze po aplikování terapeutického činidla, aby nedošlo k 5 k potenciálnímu poškození při nárazu na stěnu cévy.

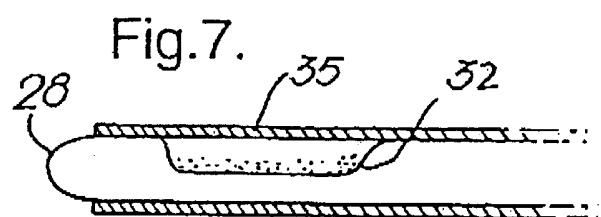
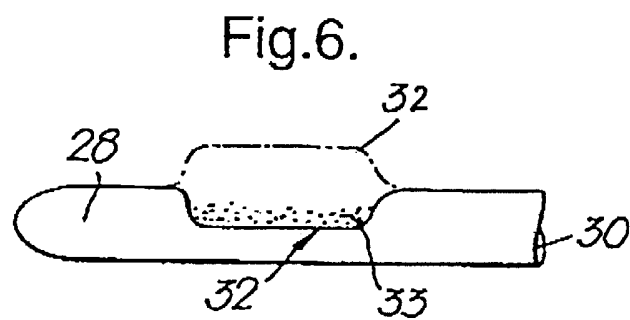
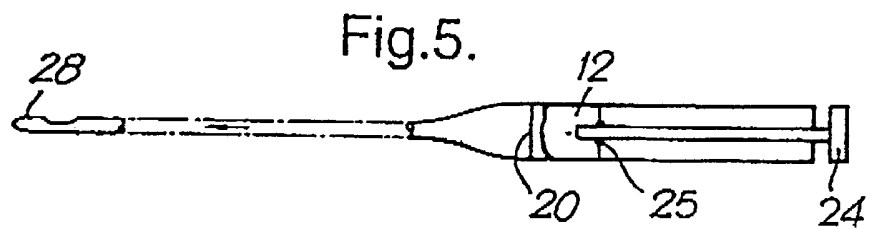
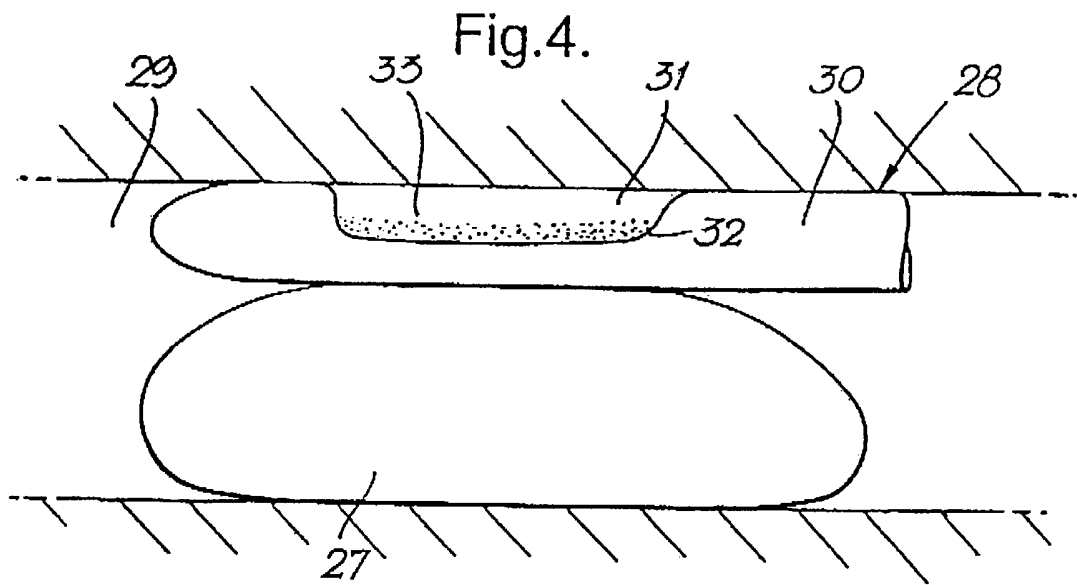
10

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Bezjehlová stříkačka tvořená částmi (13, 17, 28) tělesa obsahujícího dutinu (14, 18, 30), která je opatřena diafragmou (21, 32) a je na svém vstupním, protisměrném konci napojena nebo 15 vytvořena pro napojení ke zdroji (10) stlačeného plynu, **vyznačující se tím**, že výstupní, po směru proudu umístěný konec dutiny (14, 18, 30) je ukončen za diafragmou (21, 32), která je uložena pohyblivě z obrácené první polohy, v níž tvoří ve směru dovnitř od výstupu z tělesa vydutí pro umístění dávky částec (23, 33) terapeutického činidla, do druhé polohy, kde diafragma (21, 32) je v obou polohách utěsněně uspořádána na výstupním konci dutiny (14, 18, 20 30), přičemž při prudkém vniknutí stlačeného plynu do dutiny (14, 18, 30) přeskočí diafragma (21, 32) ze své první polohy vydutí do druhé opačné polohy a vymrští částčky (23, 33) směrem ven.
2. Bezjehlová stříkačka podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že diafragma (21, 32) je 25 vytvořena jako bistabilní.
3. Bezjehlová stříkačka podle nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že diafragma (21, 32) je v druhé poloze konvexní směrem ven.
- 30 4. Bezjehlová stříkačka podle některého z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že diafragma (21, 32) je vytvořena pro své vymrštění a přeskočení z první polohy do druhé při uvolnění plynu do dutiny (14, 18, 30).
5. Bezjehlová stříkačka podle některého z předcházejících nároků, **vyznačující se 35 tím**, že horní konec dutiny (14, 18, 30) je uzavřen protrhnutelnou membránou (20) která je upravena pro prasknutí a náhlé uvolnění plynu do dutiny (14, 18, 30) při jejím vystavení účinku plynu s dostatečným tlakem.
6. Bezjehlová stříkačka podle některého z předcházejících nároků, **vyznačující se 40 tím**, že dutina (14, 18, 30) obsahuje plyn, který je lehčí než vzduch.
7. Bezjehlová stříkačka podle některého z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že částčky (23, 33) terapeutického činidla jsou umístěny uvnitř vydutí dovnitř obrácené diafragmy (21, 32). 45
8. Bezjehlová stříkačka podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že částčky (23, 33) jsou ve vydutí zakryty stahovatelným krytem (35).
9. Bezjehlová stříkačka podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že částčky (23, 33) 50 uvnitř vydutí jsou přikryty tenkou přepážkovou blánou (22), kterou částčky (23, 33) snadno po katapultování prorazí.

10. Bezjehlová stříkačka podle některého z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že částí (13, 17) tělesa obsahujícího dutinu (14, 18) je trubicová tryska, přičemž diafragma (21) je umístěna u výstupního konce trysky a zaujímá polohu v podstatě v axiálním směru trysky.
- 5 11. Bezjehlová stříkačka podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že tryska je opatřena trubicovým nástavcem (26), vyčnívajícím z trysky po směru proudu od diafragmy (21).
12. Bezjehlová stříkačka podle alespoň jednoho z nároků 1 až 9, **vyznačující se tím**, že tělesem obsahujícím dutinu je katétr (28).
- 10 13. Bezjehlová stříkačka podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že diafragma (32) je umístěna v boční stěně tělesa (28) katétru, přičemž při přesunu diafragmy (32) do druhé polohy jsou částčky (33) vymršťeny z tělesa (28) katétru do strany.
- 15 14. Bezjehlová stříkačka podle alespoň jednoho z nároků 1 až 13, **vyznačující se tím**, že dutina (14, 18, 30) je vytvořena pro podélné šíření nadzvukové rázové vlny plynu touto dutinou (14, 18, 30) k diafragmě (21, 32) pro její pohyb směrem ven z první polohy do druhé polohy.
- 20 15. Bezjehlová stříkačka podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14, **vyznačující se tím**, že vydutí diafragmy (21, 32) je konkávní.
16. Výrobek pro terapeutické použití obsahující jednotku pro bezjehlovou stříkačku podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 15, **vyznačující se tím**, že jednotka obsahuje obvodově utěsněnou diafragmu (21), v jejímž vnitřním vydutí jsou uspořádány 25 částčky (23) terapeutického činidla, přičemž diafragma (21) je upravena pro pohyb směrem ven při náhlé aplikaci stlačeného plynu na její dovnitř směřující stěnu, čímž jsou částčky (23) katapultovány směrem ven.
- 30 17. Výrobek podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že částčky (23) jsou uzavřeny mezi vydutou stěnou diafragmy (21) a překrývající přepážkovou blánou (22) těsně dosedající na diafragmu (21).
- 35 18. Výrobek podle nároku 16 nebo 17, **vyznačující se tím**, že diafragma (21) má půlkulový tvar.
19. Výrobek podle kteréhokoliv z nároků 16 až 18, **vyznačující se tím**, že vydutí diafragmy (21) je konkávní.
- 40 20. Výrobek podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že diafragma (21) je uspořádána pro náhlé převrácení rázovou vlnou plynu, aplikovanou na konvexní stranu diafragmy (21).





Konec dokumentu