

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第1部門第2区分  
 【発行日】平成22年2月18日(2010.2.18)

【公表番号】特表2003-529392(P2003-529392A)  
 【公表日】平成15年10月7日(2003.10.7)  
 【出願番号】特願2000-611982(P2000-611982)  
 【国際特許分類】  
     A 6 1 M 5/30 (2006.01)  
 【FI】  
     A 6 1 M 5/30

【誤訳訂正書】

【提出日】平成21年12月4日(2009.12.4)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】無針注射器

【特許請求の範囲】

【請求項1】 粒子が脊椎動物被験体の標的組織に入るのを加速するための無針注射器装置であって、該注射器は、

細長管状ダクトであって、該粒子を該標的組織の方へと送達する管腔を有し、そして上流末端および下流末端を有する、ダクト；

レセプタクルであって、加速される該粒子を保持する、レセプタクル；および

気体排出チャンバであって、該レセプタクルの上流にあり、そこから加圧気体を制御排出して、該粒子が、該レセプタクルから、該ダクト管腔に下がり、該標的組織の方へと入るのを加速する、気体排出チャンバ；

を含み、

前記無針注射器装置は、該気体排出チャンバから該加圧気体を制御排出して該粒子を加速して該排出気体が10バール以下の最大全圧を有するようになっており、

ダクト管腔を流れる気体が、定常状態の超音波速度を達成するようには拡大できない、装置。

【請求項2】 前記レセプタクルが、前記制御気体排出時に破裂する膜を含まない、請求項1に記載の装置。

【請求項3】 前記粒子が、前記制御気体排出を行う際、前記粒子の大部分が10 $\mu$ mと500 $\mu$ mとの間の深さまで前記標的組織を貫通するようなサイズおよび密度を有する、請求項1または2に記載の装置。

【請求項4】 前記装置が、前記制御気体排出を行う際、前記管腔内での前記加圧気体の質量流速が前記ダクト管腔のチュード質量流速以下である、請求項1～3に記載の装置。

【請求項5】 前記気体排出チャンバが、シリンダを含み、該シリンダが、第一位置と第二位置との間で、その中で移動可能なピストンを含み、ここで、前記制御気体排出を行うために、該ピストンが、該シリンダに沿って、その第一位置からその第二位置へと駆動される、請求項1～4のいずれかに記載の装置。

【請求項6】 前記気体排出チャンバが、さらに、バネを含み、該バネが、前記シリンダに沿って、その第一位置からその第二位置へと該ピストンを駆動する、請求項5に記載の装置。

【請求項 7】 前記気体排出チャンバが、さらに、プライミング配置を含み、該プライミング配置が、前記ピストンを、その第二位置からその第一位置へと引き戻し可能にして、前記バネを圧縮し、それにより、前記気体排出チャンバを準備するためにある、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 8】 前記気体排出チャンバが、さらに、起動引き金を含み、該起動引き金が、一旦、前記気体排出チャンバが準備されると、前記ピストンを、その第一位置から解放する、請求項 7 に記載の装置。

【請求項 9】 前記気体排出チャンバが、前記ピストンのその第一位置からその第二位置への移動の大部分に対して、実質的に不変の圧力で、加圧気体を送達するように配列されている、請求項 6、7 または 8 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 10】 前記気体排出チャンバが、気体で予め充填したキャニスターを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 11】 前記気体が、 $\text{CO}_2$  である、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 12】 前記気体が、 $\text{He}$  である、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 13】 前記気体が、空気である、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 14】 前記気体キャニスターが、前記装置から除去可能であり、そして交換可能である、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 15】 前記ダクト管腔が、いずれの狭窄部も含まない、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の装置。

【請求項 16】 前記気体キャニスターが、1 回の前記制御気体排出を行う際に、部分的にのみ排出されるように配列されている、請求項 10 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 17】 前記ダクト管腔が、収束せず、次いで、発散する、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の装置。

【請求項 18】 前記ダクト管腔が、下流方向で、実質的に発散していない、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の装置。

【請求項 19】 前記ダクト管腔の前記下流末端が、その遠位に、発散スペーサを備え付けている、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の装置。

【請求項 20】 前記ダクト管腔が、下流方向で、実質的に収束していない、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の装置。

【請求項 21】 前記ダクト管腔が、その長さに沿って、実質的に一定の直径である、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の装置。

【請求項 22】 前記装置が、モジュラー構成であり、そして前記ダクトおよび気体排出チャンバが、前記レセプタクルを粒子で充填することを加速可能にするために分離される、請求項 1 ~ 21 のいずれかに記載の装置。

【請求項 23】 前記加速する粒子を含有する前記レセプタクルが、内蔵式カプセルの形態をとる、請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の装置。

【請求項 24】 前記カプセルが、前記制御気体排出を行う際、前記粒子を放出するように破裂する必要がある膜を含まない、請求項 23 に記載の装置。

【請求項 25】 前記レセプタクルが、少なくとも一部において、前記ダクト管腔により規定される、請求項 1 ~ 24 のいずれかに記載の装置。

【請求項 26】 前記レセプタクルが、前記ダクト管腔の前記上流末端の上流に位置している、請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の装置。

【請求項 27】 前記装置が、前記制御気体排出を行う際、前記粒子を、 $50 \sim 300 \text{ m/s}$  の範囲の最大速度まで加速するように配列されている、請求項 1 ~ 26 のいずれかに記載の装置。

【請求項 28】 前記装置が、前記粒子を、 $50 \sim 150 \text{ m/s}$  のオーダーの最大速度まで加速するように配列されている、請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の装置。

【請求項 29】 前記装置が、前記粒子を、 $50 \sim 100 \text{ m/s}$  のオーダーの最大速度まで加速するように配列されている、請求項 28 に記載の装置。

【請求項 30】 前記気体排出チャンバが、4 ml 未満の気体を排出するように配列されている、請求項 1 ~ 29 のいずれかに記載の装置。

【請求項 31】 前記気体排出チャンバが、2 ml 未満の気体を排出するように配列されている、請求項 30 に記載の装置。

【請求項 32】 前記レセプタクルが、前記ダクト管腔に直接に隣接した下流部分とほぼ類似した断面積を有する、請求項 1 ~ 31 のいずれかに記載の装置。

【請求項 33】 さらに、少なくとも 1 個の破裂可能膜を含み、該破裂可能膜が、前記制御気体排出の際に破裂する、請求項 1、3 - 23、25 - 32 のいずれかに記載の装置。

【請求項 34】 前記破裂可能膜が、その表面を横切って 8 パールの圧力差をかけるとき、破裂するように構成されている、請求項 33 に記載の装置。

【請求項 35】 前記破裂可能膜が、その表面を横切って 6 パールの圧力差をかけるとき、破裂するように構成されている、請求項 33 に記載の装置。

【請求項 36】 前記レセプタクルが、複数の管路を含み、該管路が、前記管状ダクトと縦方向に整列されており、該管路の少なくとも一部が、それらの内面に粒子を付着させた、請求項 1 ~ 35 のいずれかに記載の装置。

【請求項 37】 前記複数の管路が、複数の波形シートから形成されており、該波形シートが、共に付着されて、ほぼ蜂の巣構造を有する構造体を形成する、請求項 36 に記載の装置。

【請求項 38】 前記波形シートが、共に付着されて前記複数の管路を形成する前に、粒子を装填されている、請求項 37 に記載の装置。

【請求項 39】 前記波形シートが、共に付着して前記複数の管路を形成した後、粒子を装填されている、請求項 37 に記載の装置。

【請求項 40】 前記複数の管路を形成する前記波形シートが、前記粒子が該管路を通してその内面に付着するように、該粒子の流れと縦方向に整列させることにより、該粒子で装填される、請求項 39 に記載の装置。

【請求項 41】 請求項 1 ~ 40 のいずれかに記載の装置で使用する使い捨てダクト/レセプタクルアセンブリであって、ここで、該アセンブリは、前記粒子含有レセプタクルと一体化された前記ダクトを含み、そして該アセンブリは、前記気体排出チャンバから連絡切断可能であり、それにより、前記制御気体排出が行われて該レセプタクルおよび該ダクトからの該粒子を加速した後、該アセンブリは、該気体排出チャンバから分離でき、そして該装置を新たな使い捨てアセンブリと交換できる、アセンブリ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、一般に、脊椎動物被験体の標的組織へと粒子を送達するのを加速する無針注射器装置に関する。

【0002】

(背景)

皮膚表面を通して薬剤を送達する(経皮送達)性能は、経口送達技術または非経口送達技術よりも、多くの有利な点がある。特に、経皮送達は、伝統的な薬剤投与システムに対して、安全で便利で非観血的な代替法を提供し、好都合には、経口送達に付随した主要な問題(例えば、可変速度の吸収および代謝、消化器の刺激および/または苦いまたは不快な薬剤風味)または非経口送達に付随した主要な問題(例えば、注射針の痛み、治療した患者に感染を呼び込む危険、偶発的な針の突き刺しにより起こる医療従事者の汚染または感染の危険、および使用済み針の廃棄)をなくす。それに加えて、経皮送達によれば、投与した薬剤の血液濃度を高度に制御することが可能となる。

【0003】

最近では、制御用量で無傷の皮膚中にまたはそこを通して粉末(すなわち、固形薬剤含有粒子)を発射するために無針注射器を使用することを伴う新規な経皮薬剤送達システムが記述されている。特に、Bellhouseらの米国特許第5,630,796号は、超

音速気体流れに取り込まれた薬剤粒子を送達する無針注射器を記述している。この無針注射器は、粉末化した薬剤化合物および組成物の経皮送達、遺伝物質の生体細胞への送達（例えば、遺伝子治療）および生物薬剤の皮膚、筋肉、血液またはリンパ液への送達に使用されている。この無針注射器はまた、手術に関連して、臓器表面、固形腫瘍および/または外科的空洞（例えば、腫瘍の切除後の腫瘍床または空洞）に薬剤および生物薬剤を送達するのに使用できる。理論上は、実用的には、実質的に固形の微粒子形状で調製できる任意の薬剤は、このような装置を使用して、安全かつ簡単に送達できる。

【0004】

Bel l h o u s eらで記述された1本の無針注射器は、細長管状収束-発散ノズルを含み、これは、破裂可能膜を有し、この膜は、最初は、このノズルを通る通路を閉じ、そしてノズルの上流末端に実質的に隣接して配列されている。送達する治療剤の粒子は、この破裂可能膜に隣接して配置されており、そしてエネルギー付加手段を使用して送達され、この手段は、この膜を破裂してその下流末端から送達用ノズルを通して超音波気体流（これは、薬剤粒子を含有する）を生成するのに十分な気体圧力を、この膜の上流側に加える。これらの粒子は、それゆえ、マッハ1とマッハ8の間の送達速度で、この無針注射器から送達でき、これらの速度は、この破裂可能膜の破裂時に、容易に得ることができる。このノズルを通る通路は、上流収束部分を有し、喉部を通して、下流発散部分に至る。この収束-発散通路は、この気体を超音波速度に加速するのに使用される。この気体は、まず、この喉部でマッハ1にされ、この下流発散は、それを、定常状態の超音波速度に加速する。

【0005】

Bel l h o u s eらで記述された無針注射器を使用する経皮送達は、一般に、 $0.1\ \mu\text{m}$ と $250\ \mu\text{m}$ の間の範囲の概算サイズを有する粒子を使って、実行される。薬剤送達に最適な粒径は、通常、少なくとも $10\sim 15\ \mu\text{m}$ （典型的な細胞サイズ）である。遺伝子送達に最適な粒径は、一般に、実質的に、 $10\ \mu\text{m}$ 未満である。約 $250\ \mu\text{m}$ より大きい粒子もまた、この装置から送達でき、その上限は、これらの粒子のサイズが皮膚細胞に不都合な損傷を引き起こす点である。送達した粒子が貫通する実際の距離は、粒径（例えば、ほぼ球形の粒子形状を呈する名目粒子直径）、粒子密度、これらの粒子が皮膚表面に衝突する初期速度、および皮膚の密度および動粘度に依存している。このことに関して、この無針注射器で使用するのに最適な粒子密度は、一般に、約 $0.1\ \text{g}/\text{cm}^3$ と $25\ \text{g}/\text{cm}^3$ の間の範囲、好ましくは、約 $0.8\ \text{g}/\text{cm}^3$ と $1.5\ \text{g}/\text{cm}^3$ の間の範囲であり、そして注入速度は、一般に、約 $100\ \text{m}/\text{sec}$ と $3000\ \text{m}/\text{sec}$ の間の範囲である。これらの粒径および密度の範囲はまた、本発明に相当であるが、それより大きいおよび/または密な粒子は、その粒子-皮膚の衝撃速度が、一般に、著しく低い（例えば、 $50\ \text{m}/\text{s}$ 程度に低い）ために、本発明で使用できる。

【0006】

（発明の要旨）

本発明の1局面によれば、粒子が脊椎動物被験体の標的組織に入るのを加速する無針注射器装置が提供され、この注射器は、以下の部分を含む：細長管状ダクトであって、このダクトは、この粒子をこの標的組織の方へと送達する管腔を有し、そして上流末端および下流末端を有する；

レセプタクルであって、このレセプタクルは、加速されるこの粒子を保持する；および気体排出チャンバであって、この気体排出チャンバは、このレセプタクルの上流にあり、そこから加圧気体を制御排出して、この粒子が、このレセプタクルから、このダクト管腔に下がり、この標的組織の方へと入るのを加速する；

ここで、この気体排出チャンバから排出されるこの加圧気体は、約10バール以下の最大全圧を有する。

【0007】

1実施形態では、前記気体排出チャンバは、シリンダを含み、このシリンダは、第一位置と第二位置との間で、その中で移動可能なピストンを含む。前記制御気体排出を行うため

に、このピストンは、このシリンダに沿って、その第一位置からその第二位置へと駆動される。プライミング装置が提供され、このプライミング装置は、前記ピストンを、その第二位置からその第一位置へと引き戻し可能にして、前記バネを圧縮し、それにより、前記気体排出チャンバを準備するためである。起動引き金が提供され、この起動引き金は、一旦、前記気体排出チャンバが準備されると、前記ピストンを、その第一位置から解放するためである。

【0008】

本発明のさらに他の実施形態では、前記気体排出チャンバは、気体で予め充填したキャニスターを含む。前記気体は、 $\text{CO}_2$ 、 $\text{He}$ または空気である。

【0009】

前記装置の両方の好ましい実施形態では、前記ダクト管腔は、必ずしも、収束せず、次いで、発散する。

【0010】

本発明の第二の局面によれば、本発明の第一の局面で上で枚挙した構造を有する装置で使用する使い捨てダクト/レセプタクルアセンブリが提供され、ここで、このアセンブリは、前記粒子含有レセプタクルと一体化された前記ダクトを含み、そしてこのアセンブリは、前記気体排出チャンバから連絡切断可能であり、それにより、前記制御気体排出が行われてこのレセプタクルおよびこのダクトからのこの粒子を加速した後、このアセンブリは、この気体排出チャンバから分離でき、そしてこの装置を新たな使い捨てアセンブリと交換できる。

【0011】

本発明の第三の局面によれば、粒子を脊椎動物被験体の標的組織に加速するのに適当な無針注射器からこの粒子を排出する方法が提供され、この方法は、以下の工程を包含する：

この粒子を無針注射器に供給する工程；および この注射器のダクトから下がって気体の制御放出を行う工程であって、この気体は、10バール未満の最大全圧を有し、それにより、この粒子をこのダクトから下に加速して、脊椎動物被験体の標的組織を貫通するのに十分なエネルギーで、このダクトから出す。

【0012】

(詳細な説明)

第一実施形態の装置は、空気出力の再利用可能な装置である。

【0013】

この装置は、細長管状ダクト1を含み、これは、標的組織(図示せず)の方へと粒子を送達するための管腔2を有する。このダクトは、上流末端および下流末端を有する。このダクトの下流末端は、図示しているように、発散スเปーサ3を備え付けている。この第一実施形態では、このダクト管腔は、約6mmの直径であり、実質的に一定の断面積である。

【0014】

この装置は、さらに、気体排出チャンバ4を含む。このチャンバ4は、シリンダ5(例えば、約18mmの内径)を含み、その中には、ピストン6が滑り可能に収容されている。ピストン6は、密封リング12が存在しているために、シリンダ5のバレルに対して密封されており、第一位置(図示)と第二位置(図示せず)との間で、シリンダ5内を直線的に移動可能である。その第一位置からその第二位置へとシリンダ5に沿ってピストン6を駆動するために、バネ7が提供される。気体排出チャンバ4を準備可能にするために、プライミングレバー8が提供され、ピストン6を、バネ7の曲げ力に抗して、その第一位置へと引き戻し可能にする。ピストン6をその第一位置で保持するために、起動引き金9が提供される。この起動引き金は、シリンダ5の外壁に旋回的に装着されているように、概略的に示されており、それにより、引き金9の左側末端を(描写されているように)上方に圧搾すると、引き金9の対向末端は、ピストン6のスカートに設けられた陥凹部との係合から取り外され、ピストン6を解放して、バネ7に蓄えられた圧縮エネルギーにより、その第一位置からその第二位置へと駆動する。その第一位置からその第二位置へと急速に移動させる際、ピストン6は、シリンダ5の内部容量の少なくとも一部を掃き集めて、こ

のシリンダから、その中に先に含まれていた任意の気体を移動させる。

【0015】

この気体排出チャンバを構成する要素は、金属材料および/またはプラスチック材料から製造できると予想される。

【0016】

図示された好ましい配列では、レセプタクル10は、ダクト1の本体と気体排出チャンバ4との間に設けられる。このレセプタクルは、図示しているように、ダクト1の上流末端で段差領域の形状をとるか、またはシリンダ5の下流末端で段差領域の形状をとる。有利なことに、ダクト1およびレセプタクル10は、組合せダクト/レセプタクルアセンブリとして、一体的に形成され、そしてシリンダ4から取り外し可能である。このようにして、気体をチャンバ4から排出して、(下記のように)、レセプタクル10およびダクト1からの粒子を加速した後、このアセンブリは、気体排出チャンバ4から分離して廃棄できる。次いで、この再準備気体排出チャンバ4には、新たなダクト/レセプタクルアセンブリ(これは、新たな粒子充填物を含有する)が連結でき、この装置を再使用可能にする。

【0017】

図示した実施形態では、レセプタクル10は、レセプタクル10およびダクト1が識別可能であるように、ダクト管腔2の上流末端の上流に位置付けられているものの、このレセプタクルは、ダクト管腔2により、部分的または全体的のいずれかで規定できると予想される。例えば、ダクト管腔2の一部または全部は、送達する粒子で満たされ得る。

【0018】

薬剤カプセル11は、図1にて、レセプタクル10内で概略的に示されている。この薬剤カプセル11は、この装置で標的組織へと加速する粒子を保持しており、これは、これらの粒子を含有するか、またはこれらの粒子から構成されている。通常、多数の粒子が共に集められて、カプセルを形成する。好ましくは、カプセル11は、Bellhouseらで記述された種類の破裂膜を含まない。破裂膜は、しかしながら、これらの粒子を含有するように使用され得る。あるいは、これらの粒子は、固めていない粉末としてレセプタクル10に装填できるか、および/またはレセプタクル10の環状壁に緩く付着できる。

【0019】

この装置を準備し、次いで、起動引き金9を作動させるとき、その第一位置から第二位置へと向かうピストン6の急速な移動は、シリンダ5の内部を10バール未満のピーク圧力まで加圧することが分かる。この加圧空気の制御排出により、薬剤カプセル11の左側で、より高い圧力の空気が蓄積され、これにより、任意の粒子保持膜が破裂して、薬剤カプセル11内で保持された粒子は、ダクト1の管腔2から下に加速され、このダクトの下流末端から高速で追い出される。その最大粒子駆出速度は、50~300m/s、さらに好ましくは、50~150m/sまたは50~100m/sのオーダーである。

【0020】

チャンバ4からの加圧空気の制御排出を行う際には、その管腔直径および加圧空気圧力は、その空気流速が任意の保持時間にわたってダクト管腔のチョークド(choked)質量流速を超えることができないことを保証する。収束-発散ダクトがないことは、ダクト管腔2を通過して流れる空気が、Bellhouseらの装置の収束-発散ダクトを通過して移動する空気と同じ程度までは加速されないことを意味する。これにもかかわらず、適当なサイズおよび密度の粒子は、脊椎動物被験体の標的組織を所望深さ(例えば、10μmと500μmの間)へと貫通可能にするのに十分なエネルギーで、ダクト管腔2から下に加速されて、ダクト1を出ていくことが分かった。

【0021】

このダクト管腔の好ましい構成は、円筒形またはほぼ円筒形である。このダクトは、有利には、プラスチック材料から成形され得、製造が簡単なために、通常、僅かなテーパを使用することだけが必要である。このダクト管腔の好ましい構成は、図1で図示したダクト管腔が収束され、次いで、発散されて、喉部を形成するという点で、Bellhouseらで開示されたノズル管腔とは異なる。

## 【0022】

Bellhouseらで開示されたノズル管腔では、その収束により、この喉部での定常状態気体流は、絞られて、最小断面の喉部に於て、マッハ1の速度が得られる。この喉部での速度は、マッハ1を超えることができない。この喉部から下流の発散は、この気体を超音波速度まで拡大する。

## 【0023】

「定常状態」とは、この気体流の速度が、(このダクトの任意の地点において)、時間と共に比較的ゆっくりと変わることの意味する。また、形成される任意の衝撃波は、静止しているか、またはゆっくりと移動する傾向にある。

## 【0024】

本発明の装置のダクト管腔は、発散部分を有することができることが分かる。このダクト管腔の形状が、たとえ、この流れ速度に影響を与えても、重要なのは、このダクト管腔を通して流れる気体が、この結果を達成するのに使用される特定のダクト管腔設計よりもむしろ、定常状態の超音波速度を達成するには拡大できないことである。

## 【0025】

Bellhouseらで記述された超音波無針注射器と比べて、図1で図示された第一実施形態の無針注射器装置は、より安価に製造し操作できる性能を有する。単発ヘリウムキャニスターが必要な一部の超音波装置とは異なり、この装置は、空気出力であり、加圧空気の内蔵式カプセルを必要としない。その代わりに、その空気出力は、バネ負荷ピストンおよびシリンダ配列(これは、何回も再使用できる)を使用することにより、誘導される。さらに、この装置は、これらの粒子を破裂可能膜間に含ませる必要がない。それに加えて、その空気流れが定常状態で超音波速度に達しないという事実は、この装置がエネルギー効率が高いこと、および超音波無針注射器を使うよりも少ない気体しか必要としないことを意味し、この装置は、さらに小さくでき、さらに分離して使用できるようになる。さらに、超音波流れ場に付随した衝撃波が存在しないので、超音波装置を操作すると聞こえる「衝撃音」は起こらず、消音器を必要としなくなるか、またはその必要性が少なくなる。このダクト管腔において、非常に高速の気体流状態がないにもかかわらず、これらの粒子は、このダクト管腔内に於て、十分なエネルギーでそこから出して必要な深さ(例えば、10~500 $\mu\text{m}$ )まで標的組織へと貫通させるのに十分に、加速されることが分かった。

## 【0026】

(実施例1)

本実施例の目的は、手の裏および肘の反対側の窪み(antecubital fossa)にリドカイン(局所麻酔剤)を送達するために、非限定的な様式で、図1で図示した無針注射器の実施形態の使用を記述する。

## 【0027】

1. 方法 各ボランティアの右腕または左腕を無作為に選んで、選んだ腕の方向から目を反らすように求めた。手の裏および肘の反対側の窪みを、22ゲージの皮下針で刺しが、この穿刺は、研究者が静脈カニューレ挿入法に必要な穿刺と同程度であると考えたものであった。次いで、ボランティアに、1~10の尺度で、感じた苦痛を採点するように求めたが、1は、苦痛なしであり、そして10は、針の穿刺から想像できる最大の苦痛であった。次いで、本発明の装置を発射し、ボランティアに、感じた苦痛を、時間の経過に伴う変化と共に、採点するように求めた。

## 【0028】

II. 結果 本発明の治療なしでは、手の裏の苦痛の平均値は、8であり、そして肘の反対側の窪みは、9であった。本発明の装置の起動の1分後、直径約10mmの明瞭な紅斑が見られた。粉末は、おそらくリドカインであるが、皮膚の表面に明瞭に見え、これは、この装置が発射されたことを明らかにするの役だった。この装置の起動により起こった傷害または出血は全くなかった。この装置の起動は、どのボランティアにも苦痛を与えたとはいえられず、大きな音もなかった。

## 【0029】

1分後、局所麻酔が認められ、それは、5分の時点で高まり、次いで、次の25分間にわたって、徐々に減少した。図2は、実施例1でのリドカイン投与に続いた時間(分)に対する苦痛点数のプロットである。肘の反対側の窪みの麻酔は、手の裏の麻酔よりも強かった。

## 【0030】

上記試験は、リドカインで実行したものの、本発明の無針注射器装置は、生体細胞に遺伝子物質を送達するため(遺伝子治療)および皮膚、筋肉、血液またはリンパ液に生物薬剤を送達するために、複数の異なる粉末薬剤化合物および組成物の経皮送達に相当であると考えられる。それゆえ、この装置は、局所的または全身的に送達できる非常に広範囲の治療剤を送達するのに使用できると予見される。

## 【0031】

この装置を第一仕込みの粒子を追い出すために作動させた後、新たな仕込みの粒子でレセプタクル10を簡単に再充填できるように、レセプタクル10には、開閉可能ドア(図示せず)を備え付け得る。この場合、ダクト1は、再充填を行うために気体排出チャンバ4から分離する必要はない。

## 【0032】

図示した実施形態では、シリンダ5は、約80mm長であり、ダクト1とスペーサ3とを組み合わせた長さは、約60mm長である。ダクト1の長さが長くなる程、それらの粒子の出口速度は、これらの粒子が気体速度に達する機会が大きくなるために、速くなると考えられる。

## 【0033】

第一実施形態の無針注射器装置は、10パール未満のピーク圧力で、4ml未満の気体、好ましくは、2ml未満の気体を排出することにより、良好な粒子-皮膚貫通性能をうまく達成でき得ると考えられる。

## 【0034】

図1では、シリンダ5のボアは、このダクトの管腔2よりも大きいものの、そうである必要はない。レセプタクル10の上流および下流の直径は、同じにできる。結果的に、この装置の主な構造は、一端から他端まで直径が一定不変のチューブにでき、そのピストンは、このダクト管腔の直径に等しいボアを有するシリンダ内を動く。

## 【0035】

第一実施形態の無針注射器は、ごく普通には、多数の粒子を送達するのに使用されると考えられるものの、この装置は、少数の粒子(たとえ単一の比較的大きな粒子(例えば、数百ミクロンの粒子)であっても)を排出できる。本発明の装置は、排出する粒子のサイズが大きくなる程、粒子の排出速度が遅くなるという点で、一定程度の自己規制を行うと考えられる。それゆえ、各粒子の運動量は、大体、同程度であると予想される。さらに、本発明の装置では、Bellhouseらで記述された種類の超音波装置と比べて、最大気体速度が低いために、大きい粒子が非常に速く移動することに付随した問題は、一般に、回避できる。

## 【0036】

この気体排出チャンバ用の第一の好ましい実施形態のピストン/シリンダ配列を使用することで有利な点は、単一発射の密封気体キャニスターを使用することと比べて、ダクト管腔2において、比較的長期間にわたって、ほぼ一定の流れ条件が得られることである。これは、このバネが、このシリンダに沿って移動するにつれて、この気体を加圧するためである。対照的に、1回発射キャニスターを使うと、最大初期圧力に到達した後、この気体圧力は、指数関数的に低下する。図示したピストン/シリンダ配列は、それゆえ、低い気体容量および圧力にもかかわらず、良好な粒子出口速度を達成できる点で、この装置を非常に効率的にすると考えられる。

## 【0037】

図3は、本発明に従った無針注射器装置の第二実施形態を(概略的に)図示している。第

一実施形態と共通して、第二実施形態は、細長管状ダクト50を含み、これは、標的組織（図示せず）の方へと粒子を送達する管腔51を有する。好ましくは、ダクト管腔51は、図示しているように、その長さに沿って、実質的に一定の直径を有する。

【0038】

ダクト50の上流末端の領域では、チャンバ52が設けられている。図示した実施形態では、これは、非常に低いクラッキング圧力の有効荷重パッケージ53を含み、これは、ダクト管腔51と同じかまたはほぼ同じ断面流動面積を備えている。ダクト50の外部は、排気チャンバ52を備え付けており、矢印57は、この排気チャンバに入る逆の気体流を示している。

【0039】

第一および第二実施形態の無針注射器装置間の1つの主な相違は、その気体排出チャンバの形態にある。第二実施形態では、その気体排出チャンバは、気体（例えば、CO<sub>2</sub>、Heまたは空気）を予め充填したキャニスター54の形態をとる。有利なことに、キャニスター54は、この装置から取り外し可能であり、そしてこの装置を再準備するために、取り外したキャニスターを再充填可能にするためかまたは新たな再使用不能キャニスターを充填するためかいずれかのために、交換可能である。

【0040】

この装置は、単一気体キャニスターを連続的で部分的に排出できる計測システムを備え付け得、これにより、単一キャニスター54から複数の「ショット」を得ることが可能となる。あるいは、気体キャニスターは、単一の「ショット」を供給し得る。このキャニスターからの気体の放出を可能にするために、起動ピン55が概略的に示されている。

【0041】

その下流流れ方向で気体キャニスター54を有することの利点は、小容量の拡大チャンバが使用可能となることにある。

【0042】

第一実施形態と共通して、第二実施形態の無針注射器装置は、圧縮気体がBellhouseらで開示された非常に速い速度までダクト管腔51で膨張しないように、設計されている。ダクト管腔51内の流れがあまり速くならないことを保証する主な特徴は、その平均気体質量流速が、ほぼ一定面積のダクト管腔51に対して、チョークド質量流速より低くなるように、10パール未満の圧縮気体圧力を選択することにある。非常に高い気体流をなくすことに寄与する他の特徴は、収束 - 発散ノズルがないことにある。このことは、さらに、狭窄（これは、これらの粒子をそのジェットを中心に集中させる傾向にある）が存在しない点で、さらに有利である。

【0043】

好ましくは、送達する粒子は、破裂膜の必要がないパッケージまたは高クラッキング圧力の非膜パッケージの形態をとる。これは、拡大チャンバ56で低いドライバー圧力を使用可能にするという効果を有し、このことは、チョークド流れ状態がダクト管腔51に広がることを防止する。破裂膜または高クラッキング圧力粒子パッケージをなくすことは、粒子パッケージにわたる高い圧力比の発生を防止し、これは、強い垂直移動衝撃波（これは、次いで、このダクト管腔を通過して伝播し得る）の発生をなくすとも考えられている。

【0044】

理想的には、気体キャニスター54のチョークド質量流速は、ダクト管腔51での定常状態気体速度（これは、亜音速であり、例えば、空気を使用するとき、200 m/sである）を達成するために、ダクト管腔51で必要な質量流速に一致している。

【0045】

ダクト管腔51の質量流速要件を少なくすることにより、気体キャニスター54の圧力 - 容量要件は、有利なことに、少なくし得る。この質量流速の低下により、サイレンシング要件が少なくなる。超音波ではない平均速度で操作すると、流れ領域での衝撃音の存在に付随したノイズがさらに少なくなる。これは、サイレンシング要件を少なくすると予想され、それにより、小型の装置サイズが得られ、および/または同程度の超音波無針注射器

よりも高い有効荷重の送達が可能となる。

【 0 0 4 6 】

図 4 は、本発明に従った無針注射器装置の第三実施形態を（概略的に）図示している。第一および第二実施形態と共通して、標的組織（図示せず）の方へと粒子を送達するための管腔 6 1 を有する管状ダクト 6 0 が含まれている。好ましくは、ダクト管腔 6 1 は、その長さに沿った一定の直径を有するか、または（図示しているように）非常に僅かに発散している。この実施形態は、主に、その気体排出チャンバ 6 4 によって、第一および第二実施形態とは異なる。この第三実施形態では、ハンドレバー 6 5 は、チャンバ 6 4 で圧力を蓄積するために、繰り返し往復運動され得る。このハンドレバーを使用することにより、チャンバ 6 4 において、5 パールと 10 パールの間の圧力が達成され得る。この装置は、管腔 6 1 を下に移動し得るように、チャンバ 6 4 から気体を放出するボタン 6 6 を押すことにより、起動される。有効荷重パッケージ 6 3 は、このハンドレバーがチャンバ 6 4 内で発生できる圧力がこの有効パッケージを破壊するのに十分であるように、非常に低い圧力下にて、崩壊するように設計されている。加圧し過ぎを回避するべく余分な気体を放出するために、チャンバ 6 4 の壁には、気体バルブ 6 7（10 パールに設定されている）が設けられ得る。

【 0 0 4 7 】

本発明の第四実施形態は、図 5 で概略的に示されている。この実施形態は、図 3 で示した第二実施形態の形態および機能と非常に類似しているが、見ても分かるように、出口平面 1 0 0 は、そのノズルの縦軸に垂直ではなく、この軸に対して斜めである。

【 0 0 4 8 】

以前の装置は、このノズル（これは、限られた身体領域（例えば、口）で使用するのが困難であり得る）の縦軸にほぼ垂直な出口平面を有していた。このことは、密封の問題を引き起こし、その結果、その標的を貫通することなく、起動時に、これらの粒子がこの装置から出ていき得る。この第四実施形態は、出口平面 1 0 0 を有し、これは、ダクト 1 5 1 の縦軸に対して、角度を付けて配向されている。これにより、この装置の斜め末端面を、標的組織に対して、さらに有効な密封で維持することが簡単となる。この密封は、この装置の末端面で、柔軟なエラストマー密封材料を使用することにより、さらに改良され得る。この密封材料は、しかしながら、密封しようとする組織が可撓性であるなら、剛性であり得る。

【 0 0 4 9 】

図 5 では、キャップ 1 1 0 も示されており、これは、ペンキャップがペンの上に嵌るのと同じ様式で、この装置の上流末端の上に嵌るように意図されている。このキャップは、最初は、この装置の下流末端の上に位置付けられ、そういうものとして、このダクトを出荷および取扱中の汚染から保護すると考えられる。このキャップ上のポケットクリップ 1 1 2 によって、また、シャツ/コートのポケットに入れて簡単に運ぶことができるようになる。

【 0 0 5 0 】

この装置を使用しようとするとき、キャップ 1 1 0 は、その下流末端から取り外され、そして装置の上流末端に設置される。好ましい実施形態では、この末端キャップは、内向きに突出している特徴 1 1 4 を備えており、これは、その上流末端にて、この装置の外側で、溝部 1 1 6 内に収容できる。この内向きに突出した特徴 1 1 4 は、キャップ 1 1 0 をこの下流末端から取り外して上流末端の上に正しく設置するのでなければ起動ができないように、この装置の起動を誘発するのに役立ち得る。内向きに突出している特徴 1 1 4 は、この起動ピンを押し下げてこの送達システムを発射するために、傾斜路の輪郭を有することができる。通常、この起動ピンは、溝部 1 1 6 に置かれており、それゆえ、この装置の不注意な起動を防止するために、装置の外面の下に位置している。

【 0 0 5 1 】

上記図 5 では、キャップ 1 1 0 および斜め末端部 1 0 0 は、一緒に記述されているものの、このことは、単に、便宜上であり、実際には、他のものなしで使用できる。例えば、こ

の末端キャップは、斜め出口平面のない装置で使用できる。図6は、位置決めブラケット71の追加特徴を使って、図5の装置の出口平面100を閉鎖することを示している。位置決めブラケット71は、旋回可能様式で、外壁72に装着される。このブラケットは、特に、口で使用することを意図しており、最初は、口に簡単に挿入できるように、図示した位置から後ろに旋回される。一旦、この斜め出口平面が、標的粘膜組織73と平行に整列されると、このブラケットは、次いで、図6で示した様式でこの装置の出口平面とほぼ平行になるように、前方に揺れ得る。この位置では、このブラケットは、送達が起こる組織73を支持して、この装置 - 組織の密封の有効性を高めることができる。

#### 【0052】

図7は、本発明に従った無針注射器装置の第五実施形態を示す。この実施形態は、斜め出口平面100を略凹面出口平面120で置き換えたという相違があるが、第四実施形態と実質的に同じである。この出口はまた、密封を助けるために、エラストマー密封を有し得る。この実施形態は、MED（男性勃起障害）の治療に特に有用である。出口平面120の凹面形状は、陰茎の亀頭に、アルプロスタジルまたは他の薬剤を送達するのに使用する際に、理想的である。

#### 【0053】

図8は、本発明の第六実施形態を示す。図8で分かるように、第六実施形態の無針注射器は、プランジャー202を有する気体リザーバ200を含む。プランジャー202を押し下げたとき、リング210は、このリザーバから外向きに移動して、その下流縦方向で、気体を逃すことができるようにする。この気体は、まず、フィルター204に遭遇するが、これは、僅かに発散したテーパ付き部分の末端と一定断面管腔の先頭との間に位置している。このフィルターは、リザーバ200から入る気体に取り込まれた任意の微粒子物質を除去するのに役立つ。フィルター204のすぐ下流には、有効荷重パッケージ206がある。このパッケージは、複数の管路を含み、これらの管路の各々または一部は、それらの内面に付着された粒子を有する。有効荷重パッケージ206の後には、ダクト管腔208が、一定断面を有して、下流に伸びている。

#### 【0054】

リザーバ200は、最初は、10パール未満の圧力を有する気体（例えば、ヘリウムまたは空気）で満たされている。この全システムの全圧は、従って、また、この装置の操作中にて、いつでも、10パール未満である。

#### 【0055】

起動後、リザーバ200から気体の流れ、これは、このリザーバ弁によって形成された狭窄部により、絞られる。これは、この装置を通る最大質量流速を決める。この気体は、このリザーバ弁を通して流れるにつれて、展開して、この装置の実質的に全ての幅を占める。この気体は、次いで、フィルター204を通して流れ、この複数の管路の各々に入る。この気体は、これらの管路を通り、一定断面ダクトを経由して、この装置から出ていく。有効荷重パッケージ206の管路に最初に付着した粒子は、そこを通る気体の速度が臨界規模に達したとき、管路の側面から剥ぎ取られる。これらの粒子は、次いで、この気体流に取り込まれ、この装置から下流に流れる。

#### 【0056】

有効荷重パッケージ206の管路は、ダクト208の全断面にわたって、実質的に均一に分散されている。さらに、加速される粒子は、これらの管路の全面にわたって、実質的に均一に分散されている。

#### 【0057】

有効荷重パッケージ206のこの「蜂の巣」構成は、3つの主な利点がある。第一の利点は、粒子の有効荷重が、最初は、これらの粒子が取り込まれた時点で、この装置の全断面にわたって一様に分散される。取り込み時でのこの均一な分布は、これらの粒子が装置を離れて標的組織に入るにつれて、さらに均一な粒子分布を生じるのを助ける。この有効荷重の構造は、従って、これらの粒子が単に2枚の破裂可能膜間で保持されているとき、またはそれらが管腔ダクトの内側に付着されるときよりも、さらに一様な出口粒子分布を与

える。

【0058】

第二の利点には、破裂可能膜を必要としないことがある。それゆえ、膜の破裂により生じる急激な圧力のステップ変化がない。その代わりに、これらの粒子は、この有効荷重を通る気体の速度が管路の内壁から粒子を引き離すのに十分であるとき、この流れへと放出される。

【0059】

第三に、第六実施形態の有効荷重パッケージは、有効荷重パッケージ206の長さを単に調節することにより、このパッケージ中の粒子の量を調整するのを簡単かつ便利にする。これは、ハサミまたは他の鋭い器具を使って、このパッケージを切り取ることにより、行うことができる。これは、これらの粒子が、これらのチューブの各々で、円周方向だけでなく、縦方向に一様に分散されるという事実による。

【0060】

図9は、有効荷重パッケージ206の製造で使用するのに適当な両面波形熱成形シート400を示す。このシートは、任意の適当な重合体から製造され得、そして熱成形プロセスを使用して、作成され得る。この重合体それ自身は、粘着性であり得（この場合、このシートは、処理する必要がない）、または重合体は、非粘着性であり得る（この場合、このシートは、一面または両面を接着剤で被覆できる）。図9で示したシート400のいくつかは、共に積み重ねられて、図10で示した平行な列の管路を提供する。複数の波形シートは、任意の適当な手段（例えば、機械的に、接着剤、レーザー溶接など）を使用して、共に接合され得る。

【0061】

あるいは、積み重ねたシートは、一時的に共に保持して、最終パッケージ寸法に切断され、そして外装内の適当な位置に押し込むかまたは保持できる。この構成は、図11で示されている。個々のシートが滑るのを防止するために、それらは、外装300に挿入した後、それらを適当な位置で保持するために、互いに留められ得、またはパッケージまたは注射器それ自体の上に設けられ得る。

【0062】

図9で示した両面波形シート400の代替物として、図12で示すように、片面波形射出成形シート500が使用され得る。

【0063】

この有効荷重パッケージの組立前に、これらの波形シートを製造するのに粘着性重合体を使用する場合、またはこれらのシートに接着剤を噴霧する場合、これらの粒子は、有効荷重パッケージを組み立てた後、これらの管路の内面に塗布され得る。こうする方法は、図13で示す。この図で分かるように、流動化した粒子流は、この管路の縦方向と整列するように、確立される。これらの粒子は、この粘着性管路を流れて、その側面に付着する。一定時間後、これらの粒子は、縦方向および円周方向の両方で、これらの管路内で一様に分布していることが分かる。このようにして粒子を装填した後、この流動化粒子流に晒した単一パッケージから切断できる。その用量は、パッケージの長さの適当な選択により、決定できる。

【0064】

非粘着性重合体を使用するとき、これらの波形シートには、有効荷重パッケージに組み立てる前、噴霧被覆技術を使用して、粒子を装填され得る。

【0065】

このパッケージ内の各管路の断面積は、好ましくは、この装置の操作中において、この有効荷重を効果的に剥ぎ取り取り込む臨界局所流速が提供されることを保証するように、設計される。この有効荷重パッケージはまた、好ましくは、この流れで淀み点を作り出す裂け目を有しないように、設計される。

【0066】

さらに他の実施形態（図示せず）では、これらの波形シートは、円形チューブに巻き付け

られて、有効荷重パッケージを提供し、これは、ひだ状のフィルター要素のようになる。この巻き付け形状は、共に留められて内蔵式有効荷重パッケージを形成するか、または大きい直径の中空チューブに押し入れられるかまたは挿入されて、孤立した有効荷重パッケージを作成する。

【0067】

本発明の第六実施形態は、取り込み前の有効荷重の一樣な分布を改良し、それにより、標的直径にわたる有効荷重の一樣な分布を改良する。破裂可能膜は必要とせず（これらは、もし望ましいなら、使用できるが）、それにより、それを横切る圧力差を有する膜の破裂に付随し得る複雑な流れをなくすることができる。また、この有効荷重パッケージの設計は、破裂可能膜を使用したときに気体流に取り込まれ得る膜断片をなくす。

【0068】

これらの粒子が、このダクトの断面にわたって一樣に分布されるという事実は、ショットごとの粒子取り込み再現性を改良し、それにより、ショットごとの性能可変性を少なくする。さらに、この流れのうち、他の部分と比較して高い有効密度を有する部分がないので、この有効荷重が一樣に分布されるという事実により、送達できる有効荷重の全量が高まり、最大有効荷重密度は、最大有効荷重を決定する。

【0069】

上記実施形態の全てでは、この有効荷重の分散を助けるために、これらの装置の出口平面近くでは、ベーン(vanes)および/またはライフレング(rifling)が使用され得る。これらのベーンは、このガスおよび粒子流に回転スピンを与えるために、このダクトの内面から突出して、このガス流ストリーム中に入り、そして螺旋様式で、この加速ダクトの全長に延びる。これらのベーンの湾曲は、必要な有効荷重特性および分布を達成するのに適当な角度であるべきである。あるいは、これらのベーンは、ちょうど、この下流出口部分に閉じ込めることができる。

【0070】

上記実施形態の装置の各々に共通していると考えられる利点には、1つの工学的な進展がある。このダクト管腔での非常に速い気体速度を回避することを通して、臨床的な終点または経皮耐性の要件について粒子の皮膚衝撃速度を変えることは、比較的容易であると考えられる。

【0071】

圧縮気体を超音波速度まで加速するために超音波無針注射器装置で収束-発散ノズルを使用するというBellhouseらの以前に提案された技術は、この気体および粒子を、そのノズル管腔の狭窄部、すなわち、喉部領域を通して、強制的に流す。ノズル管腔は、圧縮気体を超音波速度へと次第に膨張するのであれば、まず、チョークド流れ(通常、収束により達成される)を引き起こし、次いで、発散しなければならない。従って、それは、最小断面積を有するダクト断面として規定された喉部領域を有しなければならない。

【0072】

定常流の超音波装置において最小断面積が必要なことで、この喉部がノズル管腔で狭窄部を備えているために、小型無針注射器装置を設計する際に、著しい問題を引き起こす。この狭窄部は、この流れにある高い固体：気体比のために、効率的な粒子加速を妨害すると考えられる。この喉狭窄部はまた、この気体流において、大きな加速勾配を生じ、これは、そこを通る粒子に対して、剪断応力を引き起こし得、これは、著しい粒子-気体の摩擦(すなわち、気体分子による衝撃による粒子の割れ)の原因となる。定常流超音波無針注射器にある喉狭窄部はまた、これらの粒子を、それらが非常に高い加速力の下で喉部断面を横切るにつれて、共に近づける。このことは、望ましくない粒子剪断力を生じ得、その結果、粒子間の摩擦(すなわち、粒子が互いに衝突することによる粒子の割れ)を起こすと考えられている。高速で加速されている粒子を、超音波装置の最小面積の喉狭窄部に強制的に通すことはまた、著しい粒子-管腔の摩擦(すなわち、粒子が管腔壁に当たることによる粒子の割れ)を引き起こし得る。図示した好ましい形状のダクト管腔において、この喉部領域をなくすことにより、粒子-気体、粒子-粒子および粒子-管腔の摩擦を少な

くするのが有益であると予想される。これは、壊れやすい有効荷重の送達を改善し得、および/または大きな有効荷重を送達する可能性を与え得る。

【0073】

Bel l h o u s eらのものよりも低い気体流速度で操作することにさらに他の潜在的な利点は、粒子 - 皮膚衝撃速度の変え易さを改善するあたりにあり得る。このダクト管腔での気体質量流速とこの気体源からのチョークド質量流速との比を変えることにより(ダクト管腔の断面積を調節することにより)、または所定の実質的に一定断面積のダクト管腔用の気体源のチョークド質量流量を低減することにより(この気体流開口部の面積を狭くすることにより)、この速度を変えることが可能であると考えられる。これにより、無針注射器設計を所定用途に構成する際に、融通性が改善され得ると予想される。

【0074】

本発明に従った無針注射器装置の6つの実施形態は、ここでは、添付の概略図を参照して、例によって、記述する。

【図面の簡単な説明】

【図1】

第一実施形態の無針注射器装置を通る軸断面である。

【図2】

第一実施形態の装置を使用するリドカインの投与に続いた時間に対する苦痛点数のプロットである。

【図3】

第二実施形態の無針注射器装置を通る軸断面である。

【図4】

第三実施形態の無針注射器装置を通る軸断面である。

【図5】

第四実施形態の無針注射器装置を通る軸断面である。

【図6】

図5で示した装置の出口の詳細図である。

【図7】

第五実施形態の無針注射器装置を通る軸断面である。

【図8】

第六実施形態の無針注射器装置を通る軸断面である。

【図9】

本発明の第六実施形態で使用される両面波形シートの透視図である。

【図10】

図9で示した複数のシートを共に付着した透視図である。

【図11】

本発明の第六実施形態と共に使用する有効荷重パッケージの透視図である。

【図12】

図8の注射器装置で使用する代替シートである片面波形シートの透視図である。

【図13】

本発明の第六および第七実施形態による有効荷重パッケージを満たす方法を示す。