

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C12M 3/00

A61M 5/30 A61M 5/46

A61M 11/06 A61M 5/31

B05B 7/14



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94191721.5

[43] 授权公告日 2003 年 5 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1109102C

[22] 申请日 1994.4.8 [21] 申请号 94191721.5

[30] 优先权

[32] 1993.4.8 [33] GB [31] 9307459.9

[32] 1993.9.6 [33] GB [31] 9318407.5

[32] 1993.10.15 [33] GB [31] 9321356.9

[32] 1993.12.21 [33] GB [31] 9326069.3

[86] 国际申请 PCT/GB94/00753 1994.4.8

[87] 国际公布 WO94/24263 英 1994.10.27

[85] 进入国家阶段日期 1995.10.9

[71] 专利权人 鲍德杰克特研究有限公司

地址 英国牛津

[72] 发明人 布赖恩·J·贝尔豪斯

大卫·F·萨菲尔

约翰·C·格林弗德

[56] 参考文献

US3788315 1974.01.29 A61M5/30

WO9204439A 1992.03.19 C12M3/00

审查员 杨帆

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

商标事务所

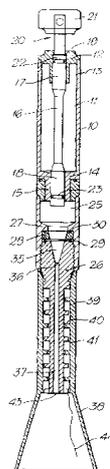
代理人 王宪模

权利要求书 6 页 说明书 18 页 附图 4 页

[54] 发明名称 用超声气流输注粒子的无针注射器

[57] 摘要

一种无针注射器，包括一膜片(28)，它在气压作用下破裂而生成喷射含有药剂的粒子的超声气流。



ISSN 1008-4274

1. 一种无针注射器，它包括一细长管状喷嘴，一在该喷嘴上游端处、起初封住该喷嘴中的气道的可破裂膜片，位于该膜片处的粒子以及把一气压作用在该膜片上游一面的发动装置，该气压足以破裂该膜片，从而在该喷嘴中产生传送这些粒子的超声气流，其中，这些粒子为位于两片横置在该喷嘴内的可破裂薄膜之间的粉状注射剂。

2. 按权利要求 1 所述的注射器，其中，该发动装置包括一在该膜片上游的气室和在该气室中可控制地提高气压的装置。

3. 按权利要求 2 所述的注射器，其中，在气室中提高气压的该装置包括一通过一放气阀与该气室连接的压缩气体源。

4. 按权利要求 3 所述的注射器，它是自备的便携式，本身装有压缩气体储室。

5. 按权利要求 2 - 4 中任一权利要求所述的注射器，其中，气室的上游端用一无菌挡板封住。

6. 按权利要求 5 所述的注射器，其中，该无菌挡板为一容许气体通过但不容许细菌通过的半渗透性膜片。

7. 按权利要求 6 所述的注射器，其中，该气室为圆筒形，该无菌挡板为一活塞，还有在该圆筒形气室中推进该活塞而压缩其中气体的装置。

8. 按权利要求 7 所述的注射器，其中，推进活塞的该装置为一装在该活塞上游端的一压缩气体源。

9. 按权利要求 8 所述的注射器，它是自备的便携式，自身装有压缩气体储室以及一能用手打开而使该活塞受该气压作用的阀。

10. 按权利要求 7 所述的注射器，其中，推进该活塞的装置包括一处于压缩状态的弹簧，然后用手释放而推进该活塞。

11. 按权利要求 7-10 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 该气室中的气体在活塞推进前起初为超大气气压。

12. 按权利要求 7-10 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 活塞的前端凸起。

13. 按权利要求 1-4 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 该发动装置包括一内装高压气体的泡, 该泡有一用一顶弹阀封住的出口, 该顶弹阀与该注射器中的一突起配合, 该结构是这样的, 该泡能向该突起推进, 从而该突起打开该阀而使气体流出该泡。

14. 按权利要求 1-4 和 6-10 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 作用在该膜片上游一面破裂该膜片的气体比空气轻。

15. 按权利要求 1-4 和 6-10 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 至少有三片薄膜, 从而在各相邻两片薄膜之间形成内装不同类型粒子的独立空间。

16. 按权利要求 1-4 和 6-10 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 该可破裂膜片为若干可破裂薄膜。

17. 按权利要求 1-4 和 6-10 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 这些薄膜沿其边缘密封在一起而构成一内装粒子的普通小袋或胶囊。

18. 按权利要求 1-4 和 6-10 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 两薄膜中的至少一个鼓起而离开另一薄膜, 从而该两薄膜分得足够开而使大部分粒子位于从薄膜边缘沿径向靠里位置上。

19. 按权利要求 1-4 和 6-10 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 喷嘴内在该膜片的下游装有比空气轻的超大气压的气体, 该轻气体用喷嘴下游端部处一很容易卸下的密封件封住。

20. 按权利要求 19 所述的注射器, 其中, 该密封件为一可卸下的塞子或帽子。

21. 按权利要求 19 所述的注射器, 其中, 该密封件为一可揭去的金属薄片。

22. 按权利要求 19 所述的注射器, 其中, 装在该喷嘴中的气体为氦气。

23. 按权利要求 1-4、6-10 和 20-22 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 该喷嘴在该膜片的下游为收敛/发散形或收敛/圆柱形。

24. 按权利要求 1-4、6-10 和 20-22 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 该喷嘴下游端部处有一间隔器, 从而在该喷嘴与一靶子之间形成一可靠间距。

25. 按权利要求 24 所述的注射器, 该间距最高达 35mm。

26. 按权利要求 25 所述的注射器, 其中, 该间距为 5-15mm。

27. 按权利要求 24 所述的注射器, 其中, 该间隔器为一足够大的管状罩, 其形状做成这样: 使用时它并不阻止从喷嘴出口喷出的由气流携带的粒子在一与该罩下游端齐平的位置上扩散成一至少为该喷嘴出口的横截面积 5 倍的横截面积。

28. 按权利要求 24 所述的注射器, 其中, 该管状罩间隔器上不开有小孔, 而是一消音器位于一套在管状喷嘴外的圆筒内的一环形空间中, 用来接收从该靶子通过间隔罩反射回来的震波。

29. 按权利要求 1-4、6-10、20-22 和 25-28 中任一权利要求所述的注射器, 它可方便地拆成两部分: 一包括喷嘴、膜片和粒子的一次性下游部分和一包括一部分发动装置的上游部分。

30. 按权利要求 29 所述的注射器, 当从属于权利要求 6-10 中至少任一权利要求时, 该一次性部分也包括该气室和无菌挡板。

31. 一种内装一易于与一上游部分分离并包括一喷嘴、膜片和粒子的一次性下游部分的消毒包。

32. 按权利要求 1-4、6-10、20-22、25-28 和 30 中任一权利要求所述的注射器, 它在进行注射时, 在喷嘴中以 200-2500m/sec 的速度传送粒子, 这些粒子的大小主要为 0.1-250 μm , 其密度为 0.1-25g/cm³。

33. 按权利要求 32 所述的注射器, 其中, 该速度为 500 - 1500m/sec.

34. 按权利要求 33 所述的注射器, 其中, 该速度为 750 - 1000m/sec.

35. 按权利要求 32 所述的注射器, 其中, 粒子大小为 1 - 50 μm .

36. 按权利要求 35 所述的注射器, 其中, 粒子大小至少为 10 μm .

37. 按权利要求 36 所述的注射器, 其中, 粒子大小为 10 - 20 μm .

38. 按权利要求 32 所述的注射器, 其中, 粒子密度为 0.5 - 2.0g/cm³.

39. 按权利要求 1 - 4、6 - 10、20 - 22、25 - 28、30 和 33 - 37 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 所述的注射剂为药剂。

40. 一种治疗用产品, 它包括按上述权利要求 1 - 4、6 - 10、20 - 22、25 - 28、30 和 33 - 38 中任一权利要求所述注射器的或用于该注射器的一密封件, 该密封件包括两薄膜, 该两薄膜沿其边缘直接或间接互相密封, 并且该密封件内装皮注用粉状注射剂粒子。

41. 按权利要求 40 所述的产品, 它做成一可破裂的密封小袋或胶囊。

42. 按权利要求 41 所述的产品, 其中, 该小袋包括至少三片薄膜, 从而形成至少两个内装可一起注射的不同粉状注射剂的小室。

43. 按权利要求 40 所述的产品, 其中, 该粉状制剂为各药物的稳定混合物, 而这些药物与液体混合就会不稳定。

44. 按权利要求 40 所述的产品, 其中, 该粉状制剂包括胰岛素。

45. 按权利要求 40 所述的产品, 其中, 这些粒子的大小主要

为 0.1 – 250 μm 。

46. 按权利要求 45 所述的产品, 其中, 粒子大小为 1 – 50 μm 。

47. 按权利要求 46 所述的产品, 其中, 粒子大小至少为 10 μm 。

48. 按权利要求 47 所述的产品, 其中, 粒子大小为 10 – 20 μm 。

49. 按权利要求 41 – 48 中任一权利要求所述的产品, 其中, 所述的注射剂为药剂。

50. 一种无针注射器, 它包括一管状喷嘴、处于上述喷嘴上游的粉状注射剂粒子以及处于上述粒子上游的发动装置, 该发动装置开动时以 200 – 2500m/sec 的速度在喷嘴中传送这些粒子, 其中, 粒子大小主要为 10 – 250 μm , 其密度为 0.1 – 25g/cm³。

51. 按权利要求 50 所述的注射器, 其中, 该注射剂没有或只有少量体积百分比的隋性载体或稀释剂。

52. 按权利要求 50 或 51 所述的注射器, 其中, 该速度为 500 – 1500m/sec。

53. 按权利要求 52 所述的注射器, 其中, 该速度为 750 – 1000m/sec。

54. 按权利要求 50、51 和 53 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 粒子大小为 1 – 50 μm 。

55. 按权利要求 54 所述的注射器, 其中, 粒子大小为至少 10 μm 。

56. 按权利要求 54 所述的注射器, 其中, 粒子大小为 10 – 20 μm 。

57. 按权利要求 50、51、53、55 和 56 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 粒子密度为 0.5 – 2.0g/cm³。

58. 按权利要求 50、51、53、55 和 56 中任一权利要求所述的注射器, 其中, 该制剂为各药物的稳定混合物, 而这些药物与液体混合就会不稳定, 或者, 该制剂包括胰岛素。

59. 按权利要求 51、53、55 和 56 中任一权利要求所述的注

射器，其中，所述注射剂为药剂。

60. 一种无针注射器，它包括一喷嘴、处于上述喷嘴上游的粉状注射剂粒子以及处于上述粒子上游的发动装置，该发动装置开动时以 2 - 10kg/sec/m 的动量密度传送粒子。

61. 按权利要求 60 所述的注射器，其中，该动量密度为 4 - 7kg/sec/m。

62. 按权利要求 60 或 61 所述的注射器，其中，所述注射剂为药剂。

63. 一种无针注射器，它包括：一细长体，该细长体包括一上游圆筒部和一下游管状喷嘴部，该上游圆筒部使用时包括一高压气源，而该下游管状喷嘴中有一气道，该气道包括一较短上游收敛形部和一较长下游圆柱形或发散形部，该圆筒部和喷嘴部以端部相互可拆开地连接在一起，它们连接在一起时其间放置一内装注射剂粒子的药丸；突然释放气流从而在喷嘴气道中形成一传送粒子的超声气流的装置；套在并伸出在喷嘴部下游端部上的一外罩，从而使该喷嘴端部与病人的组织相间距，并在喷嘴部与该外罩之间的环形空间中设有一消音器，用来消耗使用时从病人组织反射的震波的能量。

64. 按权利要求 63 所述的注射器，其中，突然释放气流的该装置包括一在该喷嘴上游端处的可破裂膜片，它在足够大的气压作用其上时会破裂。

65. 按权利要求 63 或 64 所述的注射器，其中，该气源为一压缩气体泡，它有一个用一顶弹阀关上的出口，该顶弹阀与该圆筒部中的一突起配合，其结构是这样的，在该圆筒中向下推动该泡就能使该突起打开该阀而从该泡释放气流。

66. 按权利要求 63 或 64 所述的注射器，其中，所述的注射剂为药剂。

用超声气流输注粒子的无针注射器

先前的工作表明了使用密集载体粒子进行植物细胞的基因转移的可行性。在该生物学方法中，比方说用钨或金制成的密集弹射微粒涂上基因物质后射入靶子细胞中。如在 WO—A—92/04439 中所公开的，使用一种装置来发射弹射微粒，该装置包括一细长管状装置、一连接到该细长管状装置一端的可加压气室、在该装置两端之间用来存放或引入待发射粒子的装置以及一膜片，该膜片封住该管状装置中的气道，直到在气室气流的一定压力作用下发生破裂，从而粒子被管状装置的气流射出。如在较早说明书中所公开的，粒子最初可因比方说静电而固定在一可破裂薄膜上或其上游，该薄膜在气体开始流动时破裂，它可与上述发生破裂而发动气流的可破裂膜片相同。或者，据说粒子也可通过一空心针注入气流中。

人们现在惊奇地发现，可改进现有技术而提供一种使用无针注射器的非侵害给药装置，该无针注射器把一定剂量的含药微粒射入未受损伤的皮肤中。

按照本发明的一个宽广方面，一无针注射器包括一细长管状喷嘴，一位于该喷嘴上游端旁、起初封住该喷嘴中的气道的可破裂膜片，位于该膜片旁的治疗剂粒子、特别是粉末状治疗剂以及一发动装置，该装置使一气压作用在该膜片的上游面，该气压足以破裂该

膜片并在喷嘴中产生一传送这些粒子的超声气流。

该注射器可用于正规给药，例如治疗糖尿病的胰岛素，也可用于群众性防疫项目或缓慢释放药物的给药，例如止痛剂和避孕药。该注射器还可用于把基因物质注入皮肤活细胞中，以便为稳定治疗血友病或皮肤黑色素瘤之类的疾病长期提供基因疗法。该注射器还可用来把基因物质注入皮肤、肌肉、血、淋巴并在稍作外科手术的情况下注入到器管表面。

使用新型注射器的给药装置减少了传染病和自动免疫疾病的传染机会，而这些疾病现在都因重复使用针头等原因而传染。液体注射给药方法造成皮肤损伤和出血并且针头尚无法改进成能防止通过血液传染疾病。因此，本发明的主要优点是不使用针头、不造成痛苦；没有传染的危险；以自然的固态给药；比由注射器和针头注射药液更迅速和安全，并且无需处置针头。

初步的实验确证了一理论模型和该种新技术的功效，特别是皮注药粉的功效。该理论模型假定皮肤的行为与作为阻挡介质的水十分相象。因此，雷诺数为低值时该组力遵从斯托克斯定律 (Stokes Law)，但雷诺数较高时阻力系数不变。B S Massey 所著《流体力学》一书 (Van Nostrand 出版社) 中给出了水之类的均匀介质的光滑球面上的这种阻力行为的证据。计算表明，使用其大小不会损伤皮肤细胞的粉末状药物粒子，使用在可破裂膜片破裂时较容易获得的比方说 1—8 个马赫数、最好是 1—3 个马赫数的气流速度，药粉可渗透到皮肤之下比方说 100—500 μm 。该渗透取决于粒子大小即当假定粒子大致为球状时的粒子标称直径、粒子密度、冲击皮肤时的初速度以及皮肤的密度和流动粘度。渗透深度取决于为获得最佳治疗而有

待射入药物粒子的组织，例如表皮或肌肉，从而相应选择上述决定渗透的各参数。

本发明的一个特征是可严格控制该渗透深度，从而把特定药物送到所需部位。因此，此方说，对于在皮肤内起作用的药剂可把该渗透选择在小于1mm，对于皮下起作用的药剂可选择成1—2mm，而对于肌肉内起作用的药剂可选择成10mm或更大。并相应选择药剂本身。可使用的药剂的例子有免疫病毒或蛋白质、布洛芬之类的止痛剂、人体生长激素之类的激素以及胰岛素和降钙素之类的药物。该药剂可不用任何载体、稀释剂或其它密度增大剂。在某些情况下，例如为了提供含有高效药物的一定大小的粒子时，可使用某种载体，但其数量通常比在普通药物组成中小得多，例如占粒子的体积百分比小于75%或常常小于50%。例如，胰岛素和降钙素通常在皮下给药。HGH（人体生长激素）在皮下给药，或者少数情况下在肌肉内给药。甲型肝炎、脑膜炎和卡介苗免疫物可在肌肉内、皮下和皮肤内给药。

因此在第一例中，标称直径为10 μm 的胰岛素粒子以750m/sec的初速注入皮肤中。若假定胰岛素粒子的密度与皮肤相近、即约为1，并假定皮肤的流动粘度与水相近而为 $10^{-6}\text{m}^2/\text{sec}$ ，渗入深度在粒子停在皮肤中之前约为200 μm 。若要获得更大渗透深度，可把粒子大小提高到20 μm ，初速提高到1500m/sec，此时渗透深度提高到约480 μm 。

在本新技术的第二应用例中，不是皮注，而是细胞的基因转移，例如把涂有DNA的钨载体粒子注入玉米细胞中，若要把这些粒子注入到组织中同样深度，则需减少粒子大小以便提高其密度。因此若这类涂有DNA的粒子的标称直径为1 μm ，密度约为20，以500m/sec

的速度注入玉米细胞，则渗透深度约为 200 μm 。

一般来说，这种新注射技术可使用的粒子大小为 0.1—250 μm ，对于皮注药粉，最好为 1—50 μm ，10—20 μm 则更佳。粒子的密度通常为 0.1—25g/cm³，但对于皮注药粉，最好为 0.5—2.0g/cm³，更好基本为 1.0g/cm³。注入速度可为 200—2500（甚至高达 3000 或以上）m/sec，但对于皮注药粉，最好为 500—1500m/sec，而在 750—1000m/sec 中更好。

粉状药剂通常经碾磨并筛选到精确直径。或者，粒子也可以是比方说直径达 100 μm 的微小球壳，其中灌装固体或液体药物。如果胶质壳体的渗透率可控，这就又可成为注入后缓慢释放药物的一种装置。为了使粒子具有顺利渗入所需的大小和质量，特别是如果药剂为烈性药或低密度，则必须使用大体为惰性的载体。该载体可与药剂混合，也可使用胶质壳体。所需剂量决定于一次喷射的药剂数量和浓度以及粒子数。

另一种设定新技术的可接受工作参数的方法是选择粒子大小、质量和初速以便获得一动量密度，即粒子动量除以粒子前端面积的值为 2—10，最好为 4—7kg/sec/m。为了使给药可控，并随组织的不同而不同，需要控制动量密度。在上述以 750m/sec 的速度喷射粒子大小为 10 μm 的胰岛素药粉的第一例中，该动量密度为 5kg/sec/m。在把涂有 DNA 的钨载体粒子注入玉米细胞中的第二例中，粒子的标称直径为 1 μm ，速度为 500m/sec，该动量密度为 6.7kg/sec/m。

本发明还包括一治疗用无针注射器，它包括一喷嘴、药粉粒子以及发动装置，该发动装置开始时就以至少 200、最好为 200—2500m/sec 的速度从该喷嘴喷出粒子，其中粒子大小主要为 0.1—

250 μm ，密度为 0.1—25g/cm³，并且该药剂包括治疗用药物，并且，最好没有或只有少量惰性载体或稀释剂（即其体积百分比 $<50\%$ ）。

本发明还包括一种治疗方法，包括皮注药粉粒子，包括以至少 200、最好为 200—2500m/sec 的速度把粒子皮注到一定部位，其中，粒子的大小大多为 0.1—250 μm ，密度为 0.1—25g/cm³，并且，药剂包括治疗用药物，并且，最好没有或只有少量惰性载体或稀释剂（即其体积百分比 $<50\%$ ）。

说到该注射器的构造，发动装置可包括一在膜片上游、通常在注射器把手中的一气室以及控制地提高该气室中气压的装置，此时在气室中提高气压的该装置可包括通过比方说一快速联接器和一排气阀与该气室连接的一压缩气体源，或者，该注射器也可以是自备的便携式，本身装有可更换的压缩气体储室。

一实际装置的典型工作值在一体积为 1—5ml 的高压室中的薄膜破裂压力为 20—75 大气压，从而产生速度为 1—8 马赫数、最好为 1—3 马赫数的超声震波。

离开喷嘴的气体/粒子速度并因而渗透深度决定于膜片破裂气压，但是令人惊奇的是，对于这种瞬变现象，实验表明该速度还在很大程度上决定于喷嘴的几何结构。这一点是很有用的，因为它使我们可通过改变喷嘴而不是改变膜片厚度来控制渗透深度。该喷嘴最好包括一收敛形上游部，它通过一喉部后通到一圆筒形、最好为发散形的下游部。该上游部供密封药剂件放入在一宽部中，而在喉部处产生超声震波。下游部的发散形状对气体膨胀到伪稳态速度即超声速度有极大影响。这一伪稳态速度的提高造成粒子渗透深度的增大，这对于被看作主要为瞬态的一种现象来说是令人惊奇的。该

发散部在膜片破裂时似乎还把该瞬态流型转变成从喷嘴排出的平稳气流，从而使粒子均匀地传入其靶子。此外，喷嘴的发散形状使粒子均匀地扩散到靶子上。

在一组在膜片上游使用氦气并且只改变破裂气压的实验中，测量粒子渗入一均匀靶子的深度。42、61 和 100 个大气压的破裂气压分别产生 38、50 和 70 单位的渗透深度。与此相对照，在只改变喷嘴发散部的内部结构进行同样实验也产生不同的渗透深度。从而选择成能产生 1、2 和 3 马赫数的长度和出口直径相同但内部结构不同的三个喷嘴分别产生 15、21 和 34 单位的靶子渗透深度。

用来传送粒子的气体类型似乎无关紧要，合适的有氦、氮和二氧化碳之类的较廉价气体。但是，作用在膜片上游一面上破裂该膜片的气体应该无菌，因为它用作通过喷嘴把粒子携带到病人皮肤或其它靶子上的气流。为此，氦是有用的，因为它可呈隋性、无菌形态。

人们现在认识到，用氦气破裂膜片还有一个优点。据认为，大多数粒子移动到起初由膜片隔开的上游气体与下游气体之间的接触面上，该接触面紧靠震波。情况似乎是，作用在膜片上游一面上的气体越轻，对于膜片破裂时膜片上的一定气压差和一定的喷嘴形状来说，喷嘴中的震波（以及接触面）速度就越大。从而，如果使用较轻气体，在较低气压差下即可获得所需震波速度，只要该气压差足以破裂膜片。因此一般要说，作用在膜片上游，一面上破裂该膜片的气体使用此空气轻的气体。

这一认识使人们进一步认识到，喷嘴中的震波的速度越大，喷嘴中的气体越轻。因此有人提出，至少部分使用真空，但实际上难

于形成并保持真空。因此为了进一步减小获得所需震波（和接触面）速度的所需膜片破裂气压，喷嘴在膜片下游最好装上比空气轻、大致为大气压的气体，例如氦，该较轻气体在喷嘴下游端部用容易卸下的密封件、比方说可卸下的塞头或盖帽、或可揭去的金属片封住。使用时在起动注射器之前迅速取走该密封件，从而使该较轻气体在该注射器注射前没有时间扩散出喷嘴。

喷嘴下游端部的密封还有一个优点是，它可保持无菌，从而在比方说打开消毒包后、在该注射器喷射之前防止外物进入喷嘴，因为这类外物必然会被携带药物粒子的气流带到病人皮肤或其它靶子上。

粒子源应包含精确剂量的药物并且能用作消毒组件。事实上要求绝对无菌，因而据认为至少是管状喷嘴组件和粒子源的剩余物和破裂的膜片、可能还有可加压的气室将为一次性的，使用后用从密封消毒包取出的一新组件更换。极有可能整个装置、包括可加压气室、喷嘴、膜片和粒子，都是一次性的，从而整个注射器在使用后都被扔掉。这种一次性组件的制造自然尽可能便宜，特别可用塑料制造。也可把该注射器做成可，很方便地拆成两个部分：一至少包括无菌喷嘴、膜片和粒子的一次性下游部分和包括至少一部分发动机的上游部分。但是在这种特别构造中，高压气流源及其与可加压气室连接的转接器不是一次性的，而是较贵重的金属部件。由于这些部件的外端和内表面与可加压室、从而与该喷药时的管状喷嘴的内部连通，因此存在被非一次性部件上细菌和其它污染物污染的危险。

因此最好气室的上游端部用一消毒隔板盖住，例如半渗透膜片，

它容许气体通过，但不容许细菌通过。或者，气室可以是圆筒形，该消毒隔板为一活塞，加上在圆筒形气室中推动该活塞而压缩其中气体的装置。推动该活塞的装置可以是装在该活塞上游端的一压缩气体源。该注射器就成为自足的便携式，本身装有压缩气体储室以及一可用于打开而把气压加到活塞上的阀。或者，推动活塞的装置包括一平时处于压缩状态的弹簧，用于释放时推动该活塞。

由于有活塞，因此可确保，不管多慢地在圆筒形气室中移动活塞，起初在一定气压下的一定体积的气体的气压会提高，直到该气室中的气压足以破裂膜片而喷射出粒子。因此流过该管状装置的气体是精确预定的，从而产生很小令人讨厌的噪声。若在推进活塞前把圆筒形气室中的氦气或其它气体预加压到比方说2巴的超大气压力，则把该气压提高到足以破裂膜片的比方说20—40巴所需的该气缸的工作容积可最小。此外，为了避免膜片紧在破裂之前鼓起而离开活塞而在活塞前端与膜片之间形成死空间，活塞的前端最好做成中凸形，以便更贴近膜片中央。

当临床使用该注射器喷药时，管状喷嘴、膜片、粒子、圆筒形气室、发动装置和活塞组件可放在一密封消毒包中待用，并在使用后扔掉。在包括一次性和非一次性部件的另一种结构中，由于活塞在整个喷药过程中可用作把活塞上游的非一次性部件与活塞下游的一次性部件隔开的隔板，因此可避免来自活塞后方的活塞推进装置的污染，不管该推进装置是一弹簧、一手动柱塞还是一高压流体源。

一次性组件自然用尽可能便宜材料制造，特别是塑料。由于喷药时圆柱形气室的气压升得很高，使气室壁向外撑开，从而气体有可能经活塞回漏，因此圆柱形气室的壁可用刚性工程塑料制成。或

者也可用更便宜的办法，即使用时圆柱形气室以紧配合套在一刚性外壳中。

新型注射器的另一个应用是在实验室中把基因物质喷入活细胞中进行基因转移。此时，由于实验室本身基本无菌，因此可不必在无菌状态下预先组装一次性部件，而是在实验室中用独立（可能是一次性的）管状喷嘴和圆柱形气室件和一独立活塞件组装注射器，管状喷嘴和圆柱形气室件可拆开以便更换破裂的膜片，活塞件在把一定剂量的基因物质放到膜片上后插入圆柱形气室。

当粒子用高密度金属制成和/或进行植物细胞的基因转移时，此时有多少粒子能到达靶子是无关紧要的，因此可使用 WO—A—92/04439 公开的在膜片破裂前用来定位粒子的各种装置，但是，现有装置不适用于药粉，因为含药粒子很轻，喷射前很难不流动，给药量必须一定，并在喷药前得无菌。为此，药粉粒子最好装在横置在喷嘴内部的两片可破裂薄膜之间。

两薄膜之一、或者实际上两薄膜，可构成可破裂主膜片，膜片破裂引起气流。或者，该药粉件也可在喷嘴中任何方便位置上放置在可破裂主膜片的上游或下游。

该膜片和薄膜或多片薄膜可以是在一次性注射器或注射器的一次性部件中的永久性固定件，它们也可沿其边缘夹紧在喷嘴的两可连接部分之间，例如用螺纹连接在一起的两部分之间。

最好两薄膜的边缘沿其边缘直接密封在一起而形成一内装粒子的普通小袋或胶囊，或者间接密封，例如密封在一插入环的对置轴向面上。不管哪种情况，该密封件的边缘应可夹紧在喷嘴的可分开部分之间。

该小袋、胶囊或其它密封件可包括三片以上薄膜而形成多个内装一起喷射的不同药粉的相隔离小室。这可用来喷射各种药物的混合物，这些药物可能在干燥状态下发生不应有的反应。该密封件可用作无菌组件，内装精确剂量的药物。由于该密封件随着膜片的破裂而破裂，因此需要时可确保获得正确剂量的药物。喷射干燥药粉的本新技术的一个特别优点是，它能用来提供稳定的药物混合物；而若与液体相混合就会不稳定。本发明包括用于本发明注射器中的这样一种药粉混合物。

该密封件内装一定剂量的药物，重要的是，要把这一剂量大体全部地送到病人皮肤中。因此重要的是，薄膜破裂后基本上没有粒子残留在薄膜边缘处之间。为此，最好至少一薄膜鼓起而离开另一薄膜，从而两薄膜分得足够开，使大部分粒子位于从膜片边缘沿径向靠里的位置。

本发明还包括一治疗用产品，包括新注射器的、或用于新注射器的一密封件，该密封件包括沿其边缘相互直接或间接密封的两薄膜，内装皮注药粉粒子。

可以设想，喷嘴越靠近病人皮肤，粒子渗透深度越大。尽管这一点在该间距从约几十毫米的一距离逐渐减小时是正确的，但实验表明，存在一个最佳渗透的最佳间距，若喷嘴进一步靠近皮肤，渗透性反到大大下降，这也许是由于反射震波干涉接触面所致。

因此最好在喷嘴的下游出口端装一间隔件，从而使喷嘴离病人皮肤一段 35mm、最好为 5—15mm 的有利间距。对于形成喷嘴与病人皮肤之间的这一间距的另一个要求是喷药离开喷嘴后能沿径向向外扩散而使粒子冲撞在比喷嘴横截面大得多的病人皮肤面积上。例

如，若喷嘴下游端部开口的直径约为2.5mm，喷药的发散应能使它大致均匀地冲撞在直径约为20—30mm的病人皮肤面积上。因此最好是，该间隔件为一足够大的管形外罩，其形状做成这样，使用时它并不阻止由气流携带的含药粒子从喷嘴出口喷出后在与外罩下游端齐平的一位置上扩散成至少为喷嘴出口横截面5倍、最好至少为10倍的横截面积，该位置即为该外罩使用时抵住病人皮肤的位置。

该间隔件可与一消音器或棉毛之类的消音介质相联。多孔间隔件足以获得消毒效果，最好是，不在用作间隔件的管形外罩上打孔，而是把一消音器放置在套在喷嘴外的一圆筒中的环状空间中，以便接受通过间隔外罩从病人皮肤反射回来的震波。该消音器可以是迷宫式结构并且比方说在从喷嘴表面沿径向向外伸出的叉指式环形凸缘与从圆筒沿径向向里伸出的叉指或环形凸缘之间形成一曲曲折折的通道，该通道通过该圆筒口的至少一个出口与大气相通。这可十分有效地降低膜片破裂时以及震波离开喷嘴使粒子与病人皮肤相撞时发出的可怕噪声。

下例表示本发明无针注射器的功效。

8个健康白化小鼠（Wistar，平均质量：250g）注射0.25ml Sagatal（戊巴比通钠 sodium pentathol barbitone, 60 mg/ml）进行麻醉。用市场可售得的脱毛油（Immac）除去小鼠腹膜部的皮毛。然后对小鼠1—4用附图图1所示无针注射器注射0.1mg牛胰岛素（粉状，Sigma）。小鼠5—6在同样条件下注射1mg牛胰岛素。胰岛素粒子平均大小约为10 μ m，喷射速度为750m/sec。作为对照，小鼠7和8用现有注射器通过针头注射溶解在0.9%氯化钠溶液中的0.1mg胰岛素。

在注射前（用作对照）以及然后在注射后四小时采取每一个实验鼠的血样。每次从白鼠尾巴上取出3滴血（约50 μ l）后与2 μ l肝素混合以防止发生凝结。然后把此混合物与100 μ l的6%高氯酸混合以便中止葡萄糖代谢。然后离心该混合物并测定上清液的血葡萄糖。

下表示出白鼠1—6的血葡萄糖浓度（BLG）：

白鼠	BLG (mM)	
	0 小时	4 小时
1	5.30	2.22
2	5.40	1.29
3	7.22	1.51
4	5.64	2.87
5	5.07	0.91
6	5.36	2.63

白鼠7和8分别在1小时和2小时后的BGL测定值为2.2—3.3mM和2.0—2.4mM。从这些结果中显然可见，用无针注射可注入足够数量的胰岛素而产生很好治疗效果。该治疗效果足可与使用现有针头/注射器获得的效果相比拟。四小时的结果与其它结果的比较表明，工作气压的降低（以65巴到40巴）以及胰岛素“装药”的减少（从1.0mg减少到0.1mg）对BGL并无重大差别。这一点由于如下三个原因是极端重要的：

i) 工作气压的降低降低了对大规模生产的医疗装置最终设计的结构要求；

ii) 工作气压的降低确保消除了可能发生在靶子皮肤上的任何副作用；以及

iii) 药物装药的减少表明本给药方法非常有效，确保使用本给药技术能充分获得生物有效性。

附图图示出本发明注射器的一些例子，附图中：

图 1 为第一例的轴向剖面图；

图 2 为第一例立视图；

图 3 为图 1 的分解图；

图 4、5 和 6 分别为本发明第 2、第 3 和第 4 例的轴向剖面图；

图 7 为沿图 6 中 VII—VII 线剖取的剖面图；

图 8 为所示注射器中所使用的胶囊的轴向剖面图。

图 1—3 所示第一注射器约长 18cm，可握在手掌中而以大拇指抵住上端。它包括一其中有一储气室 11 的上部圆筒部 10。该圆筒部 10 的上端用一端塞 12 盖住，该端塞有一下悬裙部 13。该圆筒部 10 下端由一与之连成一体的端壁 14 封住，该端壁 14 有一具有外螺纹的下悬裙部 15。一柱塞 16 包括圆柱形上扩部和下扩部 17 和 18，它们分别在裙部 13 和 15 中滑动。该滑动件的向上移动因扩部 17 的顶端抵靠盖帽 12 的一肩 19 而受到限制。该柱塞在下压固定在该柱塞 16 顶端的一按钮 21 时可从此位置向下移动一与图 1 所示间隙 20 相等的行程。在整个此行程中，扩部 18 靠一 O 形环 22 而保持与裙部 13 的密封。在该柱塞的举起位置上，扩部 18 靠一 O 形环 23 与裙部 15 密封而密封储气室 11，但当下压柱塞时，该密封件移出裙部下端而以扩部 18 与裙部 15 之间的间隙形成储气室 11 的出气口。

一其中有一气压室 25 的下部圆筒部 24 用螺纹连接在上部圆筒

部 10 的底部。一喷嘴 26 用螺纹连接在圆筒部件的下端中。一内装待喷射粒子的胶囊 28 固定并密封在喷嘴 26 的顶端与一与圆筒部 24 制成一体的环形突缘 27 之间。该胶囊依靠分别置于喷嘴和胶囊的凹槽内的 O 形环 29 和 30 与喷嘴 26 和突缘 27 密封。

如图 8 所示, 该胶囊包括一环状环 31, 它有一截头圆锥形内周而圈成一室 32, 该室装有待喷射的粒子。该室的顶部用一较弱的 Mylar 薄膜 33 封住, 底部用一较坚固的 Mylar 薄膜 34 封住。这些薄膜可用喷嘴 26 与突缘 27 之间的压缩力而与环 31 的顶壁和底壁密封, 但最好用加热等方法与该环的表面粘接。从而该胶囊形成一自足的密封件。薄膜 34 可如虚线所示向下鼓起, 以便确保使用中两薄膜破裂时所有粒子从该室中喷出。该环可在中间用第三较弱薄隔成两部分而形成两个独立小室。

穿过喷嘴 26 的气道包括一上部收敛 (沿气流的向下方向) 部 35, 它通过一喉部 36 而通向一发散部 37。该收敛部为环 31 内部截头圆锥形的继续。读喷嘴外套一作为发射间隔罩 38 的一管状部以及被一直径上的纵向平面分为二半的圆柱形消音部 39。这两个半消音部装到喷嘴的一圆柱形表面上, 在这里它们由一环形突缘和凹槽 41 之间的啮合而获得定位。然后把这两个半消音部粘合在一起。圆筒部 39 内表面上有若干与之连成一体的在轴向上相间距、在径向上向里突起的突缘 40。喷嘴的外表面上相应地有一列在径向上向外伸出的突缘 41, 每一突缘 41 在轴向上位于与一对相邻突缘 40 等距的位置上。突缘 41 的外径大于突缘 40 的内径。圆筒部 39 在靠近其上端处有一圈废气出口 42。

圆筒部 10 最好可重复使用, 并用金属或塑料制成。用螺纹连接

到圆筒部10底部的各部件最好主要由塑料制成并为一次性的。在另一实施例中，整个注射器用塑料制成，装在消毒包中且为一次性。

使用时，用螺纹把一供气导管连接到裙部15上，并下压柱塞16使气流沿着扩部18向上充入储气室11，从而在气压下把氮之类气体充入圆筒部10中的储气室11。当放开按钮21时，柱塞16因供气气压作用在扩部18的下表面上而退回从而密封储气室11。

注射器的其余部分通常装在一密封消毒包中，其中胶囊28已到位，喷嘴26的气道中充有大体为大气压的氮之类的轻气体，并用一薄片43封住，该薄片43粘接在喷嘴底面上，薄片上有一拉片44，用此拉片即可揭去该薄片。这一部分用螺纹连接到圆筒部10上。

在进行注射时，把间隔罩38的较宽端紧压在病人皮肤上，首先拉动拉片44揭去薄片43，然后按下按钮21。从储气室11释放入气室25中的气体最终在气室中形成一足以破裂薄膜片33和34的气压并使该气流流过喷嘴26，从而气流携带粒子喷入病人皮肤中。从病人皮肤反射的震波向上穿过喷嘴26与周围圆筒部39间的迷宫式通道、穿过突缘40与41间的曲曲折折通道通道后最终从开口42流出，从而成为一消音器而减小放气噪声。

储气室11充一次气足以作5—10次注射，虽然本样机经一次注射后就得重新对储气室充气。注射后，通常至少得把连接到圆筒部10底部口的各一次性部件扔掉。但是，可以设想，在某些情况下，在进行下一次注射前可把喷嘴从圆筒部24底端旋下后装上一新胶囊28。若储气室含有足以进行多次注射的气体，则柱塞16最好可向上弹顶，从而注射器一注射完就放开按钮21而重新封用储气室底端。

图4表示一修正例，其中，上圆筒部10的顶端开口，其下端固

定在一联接器 54 中，该联接器 54 用螺纹连接到下圆筒部 24 的顶端。该联接器有一装有一 O 形环 46 的插座，供一金属泡 48 上的颈部 47 插入并密封在该插座中。该金属泡内装氮之类的高压气体并松地装入到圆筒部 10 中。联接器 45 底壁上有一直立突起 49，突起 49 中有一通道 50 通向气室 25。一对向下伸展在圆筒部对置两侧的壁 51 在其下端的 52 处用枢轴与圆筒部 10 连接；在其上端的 53 处用驱轴与一杆 54 连接，该杆 54 有一可抵靠金属泡 48 顶端的凸轮鼻 55。金属泡颈部 47 内装一顶弹阀，当如图 4 所示顺时针转动杆 54 而把金属泡 48 进一步压入插座 50 时，空心突起 49 向上压入该颈部而打开该阀。

图 4 中只简示出气室 25 下方的各部件，但可包括比方说图 1—3 所示间隔器/消音器和金属片密封件这类的所有零部件。工作情况与第一例相同，即当要对气室 54 加压进行注射时，可转动杆 54 而把气体从金属泡 48 释放入气室 25。在该例中，某些部件或所有部件可是一次性的。

在上述两例中，一在供气时可用来过滤细菌和外物的半渗透性膜片可用其边缘装到圆筒部件上，例如装在圆筒部 24 的用螺纹连接的两部分之间，该半渗透性膜片在圆筒部 24 内横置在胶囊 28 的上游。

图 5 表示第一例的一修正例，图中虽然未画出，但该例包括与第一例相同的间隔器、消音器和金属薄片。主要的差别在于，圆筒部 24 更长并装有活塞 56，该活塞用 O 形环 57 与圆筒部 24 内壁密封。该活塞因抵靠一环状肩 58 而固定在圆筒部 24 中。

在这种情况下气室 25 可以比方说 2—4 巴、甚或高达 10 巴的超

大气压预充氮之类的气体。

使用时，按下按钮 21 而把活塞 56 在圆筒部 24 中下压一小段距离，然后从储气室 11 释放的气流就进入圆筒部 24 的活塞 56 后方而在气室 25 中下压活塞，直到活塞与胶囊 28 之间的气压足以破裂胶囊的薄膜。在此例中，圆筒部 24 最好可与圆筒部 10 分离而可与活塞 56 一起扔掉。

图 6 和图 7 所示注射器的一次性部件与图 5 所示相同，只是活塞 56 的形状稍有不同，它有一提升阀 59，通过它可把气室 25 顶充气到超大气压气压。在该例中，上圆筒部 10 内装一滑动柱塞，该柱塞有一环状前端 61，它可套住提升阀 56 而与活阀 56 连接。柱塞 60 起初借助一带槽锁眼板 63 克服一对平行的压缩圈簧而保持在退回位置上，该板 63 可在圆筒部 10 的顶端中横向滑动并与一杆 64 顶端中的对应环形凹槽啮合，该杆 64 用螺纹连接在该柱塞顶端处一扩部 65 中而有效地构成该柱塞的延伸部。弹簧 62 顶住在扩部 61 与该圆筒部中一插塞 66 上的一肩之间。带槽板 63 可用手柄 67 横向移动。

起初柱塞 60 处于提升位置，活塞 56 位于气室 25 顶端，此时如前所述，注射器底端处的间隔器抵靠在病人皮肤上。压下手把 67 使杆 64 和柱塞 60 脱扣，从而向前推动活塞 56 直到气室 25 的气压足以破裂胶囊 28 的薄膜。

在上述各例中，喷嘴 26 中的气道的几何结构极为重要，下面是一标称速度为 2 马赫的喷嘴的典型结构。收敛部 35 长 10mm，从 6mm 直径收敛到喉部 36 处的 1.5mm 直径。发散部 37 长 50mm，从喉部 36 向下到喷嘴出口端长度每增加 5mm 的直径分别为 1.74、1.95、2.03、2.10、2.16、2.19、2.20、2.21、2.22 和 2.23mm。间

隔罩 38 的轴向长度为 30mm, 从上游直径 12mm 发散到直径 30mm。

在圆筒部 34 的壁体上设一通向一比方说氦气气源的进气口就可把图 5—7 所示例子改装成用于实验室。通过用该进气口就可间断地把气室 25 泵到初始气压 2—4 巴。此时, 下部部件无需是一次性的, 也无需预先装配。因此圆筒部 10 可为刚性结构并且位置可固定, 粒子材料可装在圆筒部 10 与喷嘴间一密封件 28 的薄膜 33、34 之间。但在实验室中, 那里只须放置一张膜片, 在把活塞 56 装入圆筒部 10 顶部并通过进气口在该气缸中升压之前通过圆筒部 10 顶端把粒子材料投配到该膜片上。然后使驱动气流推动活塞 56。

