



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 320982

(13) B1

(51) Int Cl.

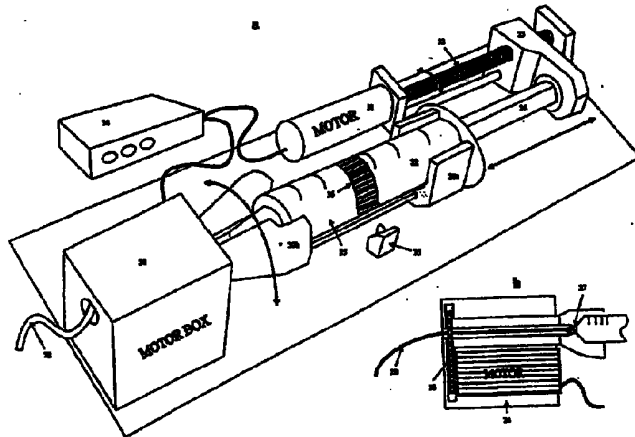
A61M 5/145 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20002801	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.12.04 PCT/IB98/01938
(22)	Inng.dag	2000.05.31	(85)	Videreføringsdag	2000.05.31
(24)	Løpedag	1998.12.04	(30)	Prioritet	1997.12.04, EP, 97810947
(41)	Alm.tilgj	2000.08.03			
(45)	Meddelt	2006.02.20			
(73)	Innehaver	Bracco Research SA , 31, route de la Galaise, 1228 PLAN-LES-OUATES, CH			
(72)	Oppfinner	Michel Schneider, 34, route d'Anney, 1256 TROINEX, CH Feng Yan, 12, route des Acacias, CH-1227 Carouge, CH Jean Brochot, L'Agnellu, F-74160 Feigères, FR Laurent Jakob, Soral, CH Christophe Golay, Soral, CH			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS , Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, NO			

(54) Benevnelse **Injektorsystem for administrering av et kontrastmiddel**
(56) Anførte publikasjoner FR 2 429 600

(57) Sammendrag
En drivkraft avhjulpet fremgangsmåte og en injektoranordning for kontrollerbar avlevering til pasienter av et dispergeringsmedikament eller diagnostisk aktivt middel, hvis homogenitet bevares gjennom hele avleveringen ved agitering, således hindrer segregering av partiklene ved tyngdekraften eller oppdriften. Diagnostisk aktive midler som angis er gassmikroboble-suspensjoner nyttige ved ultralyddiagnose avbildning og liposomale formuleringer i hvilke liposomvesikler er fulgt med joderte forbindelser.



Den foreliggende oppfinnelsen angår et injektorsystem for administreringen til pasienter ved injeksjon eller infusjon. Den vedrører mer presist en kraftforsterket anordning for kontrollerbar utlevering av et diagnostisk aktivt kontrastmiddel hvis homogenitet bevares over hele utleveringen. Typisk er kontrastmidlet en vandig suspensjon av gass-
5 fylte mikrovesikler, nemlig mikrobobler bundet av et overflateaktivt stoff stabilisert gass/væske-faseovergang, eller mikrobulloner bundet av et konkret materialehylster.

Kraftinjektorer og mekaniske avhjelpere infusjonssystemer for kontrollerbar utlevering av terapeutisk aktive medikamenter er velkjente fra kjent teknikk. Typisk omfatter slike
10 anordninger en automatisk injektor for sprøyter inneholdende en injekterbar væske og et plongerstempel eller stempel som kan beveges inn i løpet til sprøyten for å drive ut væsken gjennom en spiss hertil og injektore den inn i en pasient via en slange forbundet til en injeksjonsnål eller et kateter. For styring av injeksjonsparametrene drives plongerstemplet ved hjelp av en elektromekanisk anordning anført til å skyve plongerstemplet
15 med en ønsket hastighet, kontinuerlig eller i valgte intervaller slik at mengden av medikament avleveres til pasienten under strenge fastlagte betingelser. For eksempel i et slikt tilfelle der intravenøs administrering av kontrastmiddelformuleringer for diagnoseformål anvendes (røntgen, MRI eller ultralyd), kan hastigheten og injeksjonsmåten kontrolleres presist for å passe til kravene til avbildningsmetodene og detektor-systemene anvendt for å undersøke sirkulasjonen eller et spesifikt organ i kroppen.
20 Typiske automatiserte injeksjonsanordninger er illustrert og beskrevet i US-5.176.646.

Selv om de automatiserte injektorene er høyt sofistikerte instrumenter i stand til å klare de fleste injeksjonsproblemer som forekommer i praksis forblir det minst en variabel
25 faktor som enda ikke er under kontroll. Faktisk har de kjente kraftinjektorene ingen kontroll over homogeniteten til væsken lagret inne i sprøyteløpet under forløpet av dets anvendelse. Denne type av problem er selvfølgelig ikke eksisterende med "ekte oppløsninger" (dvs. oppløsninger på det molekylære nivå) siden i det tilfellet kan ingen konsentrasjonsendringer skje idet tiden forløper; det kan imidlertid bli viktig når den
30 injekterbare formuleringen er en suspensjon eller dispergering av aktive partikler som har tendens til å bunnfelle, koalitere eller segregere over tid i sprøyten. Selv en moderat adskillelse av partiklene ved tyngdekraften eller på annen måte fra bærevæsken ved forløpet av administreringen av formuleringen kan ha meget viktig innflytelse på reproduserbarheten og påliteligheten av testene. Følgelig i det tilfellet er en
35 fremgangsmåte og anordning til å holde sprøyteinholdet homogent under injeksjonen sterkt ønskelig. Den foreliggende anordning utgjør en meget effektiv løsning til det ovenfor diskuterte problem.

Fra FR 2429600 er det kjent en flaske med en motordrevet blandeanordning.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer et injektorsystem for administrering til pasienter
5 ved injeksjon eller infusjon av et diagnostisk aktivt kontrastmiddel på formen av en
suspensjon av mikropartikler i en vandig flytende bærer, hvor systemet omfatter en
sprøyte hvis beholder inneholder suspensjonen, og automatiske elektromekaniske driv-
anordninger kontrollerbart virkende på sprøyter for å injektere suspensjonen inn i en
pasient, kjennetegnet ved at injektorsystemet videre omfatter anordninger, anordnet
10 utenfor sprøyten for å agitere mikropartiklene i suspensjonen, agiteringen holder
suspensjonen homogen ved å hindre segregering av partiklene ved tyngdekraften eller
oppdriften uten å skade partiklene eller forstyrre deres størrelsesfordeling.

Kort fortalt for å sikre homogenitet til en væskesuspensjon av partikler inn i løpet
15 (beholderen) til en injektoranordning tilveiebringer oppfinnelsen en anordning hvorved
partiklene holdes under tilstrekkelig bevegelse slik at det ikke feller ut, segrerer eller
agglomererer i bærevæsken. Dette kan involvere og virke på bærer-væsken selv, dvs.
på bulksuspensjonen eller det kan involvere og virke kun på partiklene (i det tilfellet vil
man forvente at partiklene i bevegelsen overfører bevegelser til bærevæsken ved viskøs
20 friksjon). Agitator (bevegelses)-anordningen kan være tilveiebragt inn i sprøyten eller i
noen tilfeller utenfor denne, for eksempel ved magnetiske partikler kan partiklene
utsettes for et eksternt variabelt magnetisk felt, oscilleringen eller rotasjonen herav vil
sette dem i bevegelse, partiklene i bevegelse vil deretter virke på bærevæsken og holde
suspensjonen homogen.

25 I tilfellet med partikler som ikke er følsomme overfor eksterne felt, tilveiebringes
mekanisk bevegelse i en slik grad at det er tilstrekkelig til å holde suspensjonen
homogen men ikke tilstrekkelig til å knuse eller ødelegge partiklene eller forstyrre deres
fordeling. Til dette er sprøytebeholderen utsatt for bevegelse, bevegelsen er kontinuert
30 eller diskontinuert, regulær eller irregulær, bevegelsen kan muligens ha en rystende,
gyngende eller oscillerende virkning på sprøytene. Frekvensen, intensiteten og
hastigheten av bevegelsen er slik at den ikke vil interferere med styringen av
utleveringsparametrene for suspensjonen.

35 Utførelsesformene anført nedenfor i forbindelse med de vedlagte tegningene
tilveiebringer meget effektive anordninger til å holde sprøyteinholdet i tilstrekkelig

bevegelse til å sikre injeksjon av en homogen terapeutisk eller diagnostisk væskesammensetning til en pasient.

Figur 1 er et skjematisk snitt i perspektiv av en anordning for agitering av en væske inne i sprøyten til et kraftdrevet automatisk injeksjonssystem ifølge oppfinnelsen.

Figur 2 er en graf som illustrerer homogenitetsvariasjoner i en suspensjon av mikrobobler inneholdt i en sprøyte, sistnevnte er enten i stillstand eller utsettes for bevegelse ifølge oppfinnelsen.

Figur 3 er en graf som illustrerer gassvolumet og in vitro intensiteten til prøver med og uten behandling ifølge oppfinnelsen.

Figur 4a er et skjematisk snitt i perspektiv av en annen anordning for agitering av en væske inne i sprøyten til et kraftdrevet automatisk injeksjonssystem ifølge oppfinnelsen. I denne utførelsesform holdes sprøyten av en understøttende arm, sistnevnte bringes i bevegelse av en motor.

Figur 4b er et skjematisk tverrsnitt av motordrivanordningen til utførelsesformen på figur 4a.

Anordningen representert skjematisk på figur 1 omfatter en serie av samarbeidende elementer anbragt på en plate 1. En slik skjematisk representasjon av den foreliggende anordningen er kun for klarhet og bedre forståelse av virkningen av anordningen.

Følgelig er anordningen i den aktuelle kommersielle konstruksjon på formen av et mer kompakt og sofistikert apparat, for eksempel på formen av et instrument som "Perfusor" fra firmaet Braun Meslung AG, D-34209 Meslung, Tyskland, (vist i publikasjon B.03.01.95 nr. 0879 0744), eller lignende apparater anført i US-4.652.260 og US-A-5.176.502.

Den foreliggende anordningen omfatter de følgende driftskomponentene: en sprøyte 2 vist i en oppløftet posisjon, en automatisk kraftdrevet enhet 3 for å virke på sprøyten, et par sprøytebevegelsesenheter 4 for væskeagitering, og en styreboks 14 for styring av driften av enhetene 4.

Sprøyten 2 har et løp/en beholder 5, et stempel 6 som glider i løpet og en spisskobling 7 forbundet til en slange 8, den sistnevnte fører til en injeksjonsnål 9. Nålen 9 er for injeksjon av en administrerbar væske inn i vevet eller sirkulasjonen til en pasient.

- 5 Den kraftdrevne enheten 3 har en elektromekaniskstyrt støtestav 10 for å virke på den bakerste enden 11 til sprøytetemplet og en styreknapp 12 til å sette de automatiske driftsparametrene som vil styre virkningen av staven 10.

10 Hver enhet 4 er utstyrt med to ruller 13, selv drevet i bevegelse ved elektriske motorer inne i enhetene og ikke representert på tegningen. Rotasjonen av rullene 13 bestemmes ved hjelp av en boks 14 via ledelses-(lead)ledninger 15 forbundet til motorene.

15 I drift introduseres en injekterbar bærevæske med partikler (for eksempel gassfylte mikrobulloner) i suspensjon inn i løpet 5 til sprøyten 2 gjennom spissen 7, dette følger logisk etter uttrekningen (manuelt eller mekanisk) av stemplet 6 slik at en passende pumpevirkning tilveiebringes. Deretter anbringes sprøytene på rullene 13 slik at flensen 16 hertil stikker ut over rullenes kant 17, dette er for at sprøyten skal forbli i dens relative posisjon og virke mot uønsket bevegelse i lengderetningen. I denne situasjonen kobles skyvestaven 10 til drivenheten 3 til stemplets ende 11, slik at en fremadrettet 20 bevegelse av staven 10 overføres til stemplet med herav følgende utdrivning av væsken mot nålen 9 for injeksjon.

I løpet av injeksjonen vil rullene rotere sprøyten alternerende en bestemt vinkel i en retning, for eksempel 30°, 60°, 90°, 180°, 170° eller 360° og deretter motsatt i den 25 motsatte retning. Denne balanserte bevegelse som kan utføres på en trinnvis måte vil bevege væskebæreren i en slik grad at all separering eller integrering av partiklene hindres. Dette er meget effektivt for eksempel i tilfellet med en suspensjon av gassfylte mikrobobler anvendt i ekkografi siden det alltid er en boblestørrelsesfordeling i slike suspensjoner, de største boblene har tendens til ved oppdrift å stige hurtigere enn de 30 mindre. I en variant kan sprøyten kun rotere i en retning, forutsatt at koblingsspissen 7 hertil er gjort fritt roterende for å hindre fordreining av slangen 8. Normalt er rotasjonshastigheten overført ved rullene 13 fra omkring 0,5 til 200 omdreininger pr. minutt avhengig av suspensjonsviskositeten. Denne hastighet bør være tilstrekkelig til å holde partiklene i homogen suspensjon men utilstrekkelig til å nedbryte partiklene eller 35 forstyrre deres fordeling i bærevæsken. Hvis nødvendig i tilfellet med mer viskøse suspensjoner kan en ytterligere vibrerende bevegelse på noen få hertz til noen få hundre hertz påføres til sprøyten ved hjelp av en stemmegaffel eller stemmepipe. Det bør

nevnes at ved en meget høy rotasjonshastighet (for eksempel 1000 rpm eller mer) kan den radiale hastigheten bli dominerende hvilket vil resultere i aksial konsentrasjon av mikroboblene i midten av sprøyten. Rotasjonshastigheter ved hvilke den radiale komponenten blir viktig bør unngås da suspensjonen under slike betingelser vil bli ikke-homogene igjen. Dette er klart uønsket.

I en variant har enheten 4 formen av et hus som kan lukkes utstyrt med fast sprøyte fastholdelsesanordninger, dvs. annet enn rullekantene 17 og hvis nødvendig trykk-motstandsanordninger (som en trykkmantel eller kappe) i tilfellet hvor suspensjonen er viskøs og utviser overdrevent trykkvirkning på sprøyteløpet. Sprøytekomponentene kan også være fremstilt av smeltet plastikk (engangssprøyter) og løpets ytre overflate tilveiebragt med et helstøpt relieffmønster som passer med et korresponderende mønster på rulleoverflatene slik at drift med positiv grep (positive grip drive) av sprøyten sikres.

Staven 10 og stemplet 6 kan også danne en helhet med hverandre slik at fyllingen av sprøyten kan kontrolleres av drivverket 3, pumpevirkningen resulterer da fra en baklengsbevegelse av staven 10.

Drivverket er i dag standard og dets natur og drift er velkjent for fagpersonen. Utførelsesformer herav er anført i de siterte referansene og også i US-A-5.456.670. Drivverket inneholder vanligvis en elektrisk drevet og kontrollert helisk skrueanordning for mekanisk fremføring eller tilbakeføring av stav 10 kontinuerlig eller periodisk, slik at væsken i sprøyten kan utleveres kontinuerlig eller periodisk. De forskjellige parametrene som styrer bevegelsen til sprøytstemplet kan overvåkes og justeres ved styring 12 og mulige andre styreanordninger ikke anført på tegningen. Anordninger ved verket 3 sikrer også at slike avleveringsparametre kan overvåkes og opptegnes for avbildning. En momentan stoppknapp (ikke vist) kan også eksistere, i tilfellet driften av systemet plutselig skal avbrytes på grunn av et problem med pasienten eller lignende.

Det bør i tillegg bemerkes at selv om den foreliggende utførelsesformen kun omfatter vugging av sprøyten kan man også forestille seg en modifikasjon som involverer en frem- og tilbake rotasjon av pumpeanordningen, dette oppnås ved velkjente mekaniske anordninger tilpasset til å understøtte pumpeanordningen og overføre bevegelse hertil.

Videre selv om den foreliggende utførelsesformen involverer bevegelse omkring den langsgående akselen kan en variant omfatte vugging av sprøyten omkring en tverrgående akse.

- 5 En annen anordningsutførelsesform illustrert skjematisk på figur 4a og 4b omfatter en sprøyte 22 med et løp 25 understøttet på en roterende måte av en understøtningsanordning 30a-30b og plongestempel 26 glidende i løpet hvis forflytning deri kontrolleres av et kraftdrevet drivverk 23 som kan bevegges frem og tilbake koblet med den bakre skyveende til plongestemplet 26. Anordningen omfatter også et motordriv-
- 10 verk 24 som omslutter en del 30b av understøtningsanordningen, den sistnevnte roteres gjennom gir 31, som bedre vist på figur 4b, for bevegelse av en væskesuspensjon i sprøyteløpet. Fremover- eller tilbakeforflytningen i lengderetningen av verket 23 (virkning på plongestemplet 26) utføres via en motor 31 som roterer en skruestav 32, den sistnevnte er koblet med en passende gjenget del (ikke vist) inne i en enheten 23.
- 15 Anordningen omfatter videre en elektronisk datastyrt styringsboks 34 for styringsdrift av verkene 23 (via motor 31) og 24 og for bearbeiding av signalene fra en laserdetektor 35 anordnet til å avlese et identifikasjonsmerket 36 på sprøyten; dette merket er for å hindre feil ved valg av sprøyten, spesielt hvis sprøyten er av den forutfylte typen. Koden på merket kan være ifølge standard strekkoder. Bemerk med hensyn til dette at siden
- 20 sprøyteløpet er satt i rotasjon i den foreliggende anordning kan man anvende en fast detektor i stedet for en mobil, hvilket er designmessig fordelaktig. Ved å telle og registrere via boks 24 antallet av omdreininger på skruestaven 32 kan posisjonen til enheten 23 (og følgelig plongestemplet 26) overvåkes og reguleres etter behag. Kontrollboksen 34 kan selvfølgelig omfatte ytterligere overvåkings- og visualiserings-
- 25 anordninger (ikke vist) for optisk å vise og passende regulere de forskjellige parametrene involvert i driften av anordningen. Som i den tidligere utførelsesformen har sprøyten en spiss 27 for kobling til en væskeutføringssslange 28, sistnevnte som fører frem til anordninger for injeksjon av en administrerbar væske inn i en pasient.
- 30 Driften av den foreliggende anordningen er meget lik den tidligere utførelsesformen og behøver følgelig ikke diskuteres nærmere inngående. Det er tilstrekkelig å si at den også kan omfatte sikkerhetsanordninger tiltenkt til automatisk å avbryte driften i tilfellet problemer oppstår med pasienten eller på annen måte under injeksjonen. For eksempel kan trykket i sprøyteløpet overvåkes ved registrering av kraften som kreves til å skyve plongerstemplet, dette skjer via kraften absorbert av drivmotoren 31. En plutselig trykksvingning for eksempel en hurtig økning av strøm i motoren kan utløse via kontroll
- 35 enheten 34 et nødstopp på anordningen. Alternativt kan denne effekt også detekteres

ifølge vanlige anordninger ved anvendelse av en deformeringsmåler installert i drivverket 23.

Som allerede nevnt kan partiklene i suspensjonen i denne oppfinnelsen være av
5 forskjellige typer og omfatte for eksempel mikrosfærer inneholdende innesluttet luft
eller andre gasser anvendt for ekkografi. Disse mikrosfærene kan være bundet av en
væske/gassfaseovergang (mikrobobler), eller de kan ha et konkret membranhylster for
eksempel syntetiske polylaktider eller naturlige polymerlignende denaturerte proteiner
slik som albumin (mikroballonger). Bærevæsken for mikrobobbelsuspensjoner omfatter
10 overflateaktive stoffer, fortrinnsvis mettede fosforlipider i laminar- eller lamellaktig
form slik som diacylfosfatidylderivater i hvilke acylgruppen er en C_{16} eller høyere
fettsyrerest.

De anvendte gassene i mikroboblene eller mikroballongene er rene gasser eller gass-
15 blandinger omfattende minst en fysiologisk akseptert halogenert gass. Disse
halogenerte gassene er fortrinnsvis valgt blant CF_4 , C_2F_6 , C_3F_8 , C_4F_8 , C_4F_{10} , C_5F_{14} eller
 SF_6 . Gassblandingen kan også inneholde gasser slik som luft, oksygen, nitrogen,
helium, xenon eller karbondioksyd. Faktisk i et antall av tilfeller vil mikrobobler eller
mikroballonger inneholde blandinger av nitrogen eller luft med minst en perfluorinert
20 gass i porsjoner som kan variere mellom 1 og 99%.

I mikroballongene er membranen fremstilt av et bionedbrytbart materiale slik som
bionedbrytbare polymerer, faste triglyserider eller proteiner og er fortrinnsvis valgt fra
polymerene av poly- eller polyglykolsyre og deres kopolymerer, denaturert
25 serumalbumin, denaturert hemaglobin, lavere alkyl polycyanoalkylater og estere av
polyglutaminsyre og polyaspartinsyre, tripalmitin eller tristearin osv. I et
utførelsesform er mikroballongene fylt med C_3F_8 og materialhylstret er fremstilt av
albumin.

30 Homogeniteten til suspensjoner av mikroballonger hvis membran er fremstilt av
mettede triglyserider slik som tripalmitin, trimyristin eller tristearin og deres blandinger
med andre tri- eller di-glyserider, fettsyrer eller polymerer er spesielt interessant da
disse anvendes for utlevering av aktive ingredienser til spesifikke steder inne i kroppen.
Homogeniteten til suspensjoner av slike mikroballonger er blitt effektivt opprettholdt
35 ved å anvende fremgangsmåten og anordningen ifølge oppfinnelsen.

Andre partikler hvis densitet er forskjellig fra den til bærevæsken kan omfatte liposomer fulgt med joderte røntgen opakifikasjonsmidler slik som iomeprol, iopamidol, iopentol, ioheksol, metrizamid, iopramid, iogluamid, iosimid eller ioversol, eller for eksempel belagte eller ubelagte magnetiske partikler som har tendens til å felle ut i saltopp-
5 løsninger eller andre bærere.

Det foreliggende injeksjonssystemet kan anvendes ved avbildning av organer, blodkar og vev i pattedyr, for eksempel ultralydsavbildning av hjertet, leveren eller milten, hjernen, nyrene, blodkarene, osv.

10

Oppfinnelsen er ytterligere illustrert ved de følgende eksemplene.

Eksempel 1

- 15 En løsning av gassfylte mikrobobler stabilisert av en fosfolipid grenseflate ble fremstilt ifølge eksempel 1 til US patent 5.445.813. Tørrstoffkonsentrasjonen var 5 mg/ml i en saltoppløsning (0,9% NaCl). Typisk gikk boblestørrelsesfordelingen fra 0,2 til 15 μm . Konsentrasjonen av bobler mellom 2 og 5 μm var 5×10^7 mikrobobler/ml.
- 20 Løsningen ble overført til en 50 ml plastikkspøyte og prøver ble tatt i tidsintervaller for analyse. Dette representerer utgangspunktet 100% av boblekonsentrasjonen. Sprøyten ble montert i en fusjonsenhet og utløsningen startet. Utløsningsstrømmingen ble fiksert ved 1,6 ml/min.
- 25 Alikvoter av utløst løsning ble analysert ved Coulter måling (boblefordeling, størrelse og konsentrasjon) og avbildning.

Tabell 1

Radius	Va	Radius	Va	Radius	Va	Radius	Va
1,0	0,131	4,5	2,648	8,0	8,368	11,5	17,291
1,5	0,294	5,0	3,269	8,5	9,446	12,0	18,828
2,0	0,523	5,5	3,955	9,0	10,590	12,5	20,429
2,5	0,817	6,0	4,707	9,5	11,800	13,0	22,096
3,0	1,177	6,5	5,524	10,0	13,075	13,5	23,829
3,5	1,602	7,0	6,407	10,5	14,415	14,0	25,626
4,0	2,092	7,5	7,355	11,0	15,820	14,5	27,489

I vann kan oppdriftshastigheten (V_a) ved oppdrift av luftfylte mikrobobler med radius (a) oppnås fra den følgende Stokes ligning $V_a = \frac{2gr}{9\eta} \times a^2$

$$9\eta$$

5

hvor g er tyngdekraften ($9,81 \text{ ms}^{-2}$), r er densiteten til vann (1000 g/l) og η er viskositeten ($10^{-3} \text{ kg [s} \cdot \text{m]}$). Tabell 1 viser en rekke av slike hastigheter (i mm/min) som funksjon av bobleradiusen i μm . Den tangentielle hastigheten ($V_r = 2\pi nR$) til et sprøytelepe på 28 mm diameter ($R = 14 \text{ mm}$) som funksjon av rotasjonshastigheten rpm

10 (n) er gitt i den neste tabell 2.

Tabell 2

n (rpm)	V_r (mm/min)
0,5	2539
1	5278
2	10556
3	15834
4	21112
5	26389
10	52779

15

Som det ses av de foregående tallene er i tilfellet med en suspensjon av mikrobobler med størrelser i området 1-10 μm , meget lave rotasjonshastigheter av sprøyten tilstrekkelig til å hindre segregering av boblene ved oppdrift. Dette betyr at selv ved lave rotasjonshastigheter er den tangentielle hastigheten til mikroboblene i suspensjonen meget større enn oppdriften og at mikroboblene vil bevege seg sammen med den roterende væsken og ikke vil stige til toppen av sprøyten.

20

I en sammenligningsstudie ble sprøyten rotert langs dens akse på en alternativ måte i en hastighet på 60 rpm. Resultatene ble sammenlignet med et eksperiment hvor sprøyten ikke ble rotert (ellers under de samme eksperimentelle betingelser).

25

Figur 2 viser utviklingen av konsentrasjonen av total mikroboblepopulasjon og separate mikrobobler over 8 μm ved forløpet av utstrømningen mens figur 3 viser utviklingen av avbildningsintensitet og det totale boblevolumet ved forløpet av utstrømningen. I

tilfellet uten bevegelse faller konsentrasjonen hurtig på grunn av dekantering. Ved sluttiden for infusjonen vokser konsentrasjonen kraftig (ikke vist) på grunn av alle boblene akkumulert i den øvre del av løpet.

- 5 Når sprøyten roteres forblir boblekonsentrasjonen konstant gjennom hele infusjonen.

Den samme type av eksperimenter ble utført under forskjellige eksperimentelle betingelser omfattende forskjellige mikroboblestørrelser og konsentrasjoner, forskjellige utstrømningshastigheter, forskjellige rotasjonstyper og hastighet, forskjellige sprøytetyper og forskjellige partikler slik som tunge magnetittpartikler eller andre mikroboblestukturer omfattende fosfolipid, tripalmitin eller albumin innkapslede mikrobobler. Alle eksperimenter viste at den anførte fremgangsmåten for infusjon avleverer homogene suspensjoner av aktive bestanddeler.

15 Eksempel 2

Fremstilling av kontrastmidler for infusjon

Til test av effektiviteten til den foreliggende oppfinnelsen (et system med roterende sprøytepumpe), ble forskjellige kontrastmidler for ultralydekkografi fremstilt.

20

• Mikroboblesuspensjoner

Fosfolipidstabiliserte mikrobobler ble oppnådd på den følgende måten. 500 mg DAPC og 50 mg DPPA (Avanti Polar Lipids, Inc.) ble oppløst i heksan/iso-propanol 8/2 (volum/volum) og tørket i en rundbunnet kolbe ved å anvende en roter-inndamper og videre i en vakuum eksikator. Etter tilsetning av vann (100 ml) ble suspensjonen av lipider oppvarmet til 75°C i 1 time under bevegelse og deretter ekstrudert gjennom et 0,8 µm polykarbonat filter (Nuclepore®). Den resulterende suspensjonen og 10 g polyetylen-glykol (M_w 4000) ble blandet og lyofilisert. 2 g av lyofilisatet ble introdusert til en glassampull og forseglet under SF₆ eller en luft/C₄F₁₀ blanding. Etter rekonstituering med 25 ml NaCl 0,9% inneholdt den resulterende suspensjonen omkring 6x10⁸ (SF₆) eller 1x10⁹ (C₄F₁₀) bobler pr. ml med et gjennomsnitts antall diameter på 2 µm (Coulter Multisizer).

30

- Mikroballong suspensjoner

Gassfylt albumin mikrosfærer ble fremstilt som beskrevet av Porter T.R. (J. Am. Coll. Cardio. 23 (1994) 1440 og PCT/WO 96/38180). 16 ml humant serum albumin (HSA) fortynnet 1:3 med dekstrose (5%) ble introdusert til en 20 ml sprøyte og lydbehandlet (sonifier 250 Branson) i 80 sekunder i nærvær av en strøm av C₃F₈ gass (oktabluorpropan) ved væske/luftgrenseflate. Sonifaktor spissen ble nedsenket til omkring 1 cm under overflaten av oppløsningen, ultralydsnivået ble satt til en utgang på – 40 og temperaturen til oppløsningen ble overvåket ved 75°C. Etter fjerning av skumfasen ved dekantering inneholdt den ferdige suspensjonen 8x10⁸ gass mikrosfærer pr. milliliter med en gjennomsnittlig antalls diamter på 2 µm (9 µm i volum) bestemt ved Coulter®. Suspensjonene ble lagret ved 4°C inntil bruk.

15 Eksempel 3

Bestemmelse av grensen for rotasjonshastigheten for sprøyten anvendt for infusjon

Effekten av sprøyterotering på stabiliteten til mikroboblesuspensjoner i sprøyten brukt til infusjon er blitt testet ved å anvende en 50 ml sprøyte som ble anbragt på et rotasjonssystem som tillot meget lave rotasjonshastigheter (omkring 1 rpm). Forut for målingen ble sprøyten fylt med 30 ml fosfolipidstabilisert mikroboblesuspensjon. Den overvåkte sprøyten ble deretter rotert ved forskjellige hastigheter: 0 (ingen rotasjon), 1,3, 2 og 60 rpm (1 Hz) og suspensjonen overvåkte en prøve hvert 5. minutt. Prøvene ble deretter analysert ved å anvende Coulter teller. Tabell 3A viser resultatene oppnådd med en suspensjon av 3,1x10⁸ mikrobobler/ml med en gjennomsnittlig diameter på 2,1 µm.

Tabell 3A

Homogenitet til mikroboblesuspensjoner i sprøyten som en funksjon av rotasjonshastigheten og tid (mikroboblekonsentrasjon $3,1 \times 10^8$ bobler/ml).

Sprøyte rotasjonshastigheter												
rpm	0	1,3	2	60	0	1,3	2	60	0	1,3	2	60
Vr	0	114	176	5278	0	114	176	5278	0	114	276	5278
t(min)	Nb total (%)				Nb > 8 μm (%)				Volum (%)			
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
5	68,7	77,6	90,4	97,4	23,5	48,0	73,3	95,4	37,5	55,6	80,4	97,7
10	53,7	77,3	88,8	100,6	1,1	43,9	70,9	98,9	19,8	44,8	73,3	99,4
15	48,2	72,8	89,5	96,2	1,9	38,0	74,1	96,5	14,5	44,0	75,7	98,1
20	43,5	73,8	86,6	99,0	0,8	37,2	77,9	97,3	10,8	42,5	73,6	98,6
25	39,9	76,4	88,5	100,3	0,5	36,9	84,6	99,5	9,6	43,0	81,6	99,7

Nb total (%): prosent av den totale boblekonsentrasjonen sammenlignet med verdien ved $t = 0$.

10

Nb > 8 μm (%): prosent av boblene over 8 μm sammenlignet med verdien ved $t = 0$.

Volum (%): prosent av total boblevolum pr. ml løsning sammenlignet med verdien ved $t = 0$.

15

rpm: omdreininger pr. minutt; Vr (mm/min) = tangentiell hastighet til sprøyten (radius = 14 mm)

Gassmikrobobler: luft/C₄F₁₀ (50:50).

20

Resultatene ovenfor indikerer klart at selv ved meget lave rotasjonshastigheter (1,3 og 2 rpm) hindres oppdriften av mikroboblene. Dette er fordi selv ved lave rotasjonshastigheter er den tangentielle hastigheten til mikroboblene meget større enn oppdriften. Som tidligere vist har mikrobobler på 3 og 10 μm henholdsvis oppstigningshastigheter på 0,29 og 3,3 mm/min. Ved 1,3 rpm rotasjon er den tangentielle hastighet 114 mm/min ($V_r = 2 \pi \times \text{rpm} \times R_{\text{sprøyte}}$) som gjør den tangentielle komponenten til 3 μm mikrobobler 390 ganger større enn oppdriften. For 10 μm

25

mikrobobler er den tangentielle komponenten 35 ganger større enn oppstignings-
 hastigheten. Det bør nevnes at meget høye rotasjonshastigheter (for eksempel 1000
 rpm) vil konsentrere mikroboblene i midten av sprøyten (idet den radiale komponenten
 blir dominerende). Rotasjonshastigheter ved hvilke den radiale komponenten blir viktig
 5 er ikke av interesse da suspensjonen under slike betingelser blir ikke homogen.
 Rotasjonshastigheten ved hvilken den radielle kraften blir signifikant avhengig av
 sprøytetørrelsen (diameter, størrelse av mikrobobler og viskositet til suspensjonen)
 følgelig den eksakte verdien for rotasjonshastigheten ved hvilken den radielle
 komponenten blir viktig må beregnes for hvert individuelt tilfelle. Imidlertid som
 10 allerede poengtert bør slike rotasjonshastigheter unngås.

Tabell 3B

Homogenitet til mikrobobbelsuspensjoner i sprøyten som en funksjon av rotasjons-
 15 hastigheten og tiden (mikroboblekonsentrasjon $1,3 \times 10^9$ bobler/ml).

Sprøyte rotasjonshastigheter												
rpm	0	3	12	60	0	3	12	60	0	3	12	60
Vr	0	264	1056	5278	0	264	1056	5278	0	264	1056	5278
t(min)	Nb total (%)				Nb > 8 μm (%)				Volum (%)			
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
5	6,0	26,0	76,8	81,3	0,5	16,0	73,1	83,4	1,5	17,2	81,4	87,7
10	3,2	26,3	78,8	81,3	0,2	19,1	71,5	79,9	1,0	20,0	81,9	79,4
15	3,9	27,3	81,5	82,2	0,6	16,8	78,0	80,5	1,1	20,3	84,9	90,8
20	4,3	32,0	76,6	95,0	0,2	19,2	79,6	85,9	1,8	21,5	92,3	92,6
25	0	31,7	78,9	95,3	0	16,9	78,6	85,5	0	18,4	83,4	91,1

Nb total (%): prosent av den totale boblekonsentrasjonen sammenlignet med verdien
 20 ved $t = 0$.

Nb > 8 μm (%): prosent av boblene over 8 μm sammenlignet med verdien ved $t = 0$.

Volum (%): prosent av total boblevolum pr. ml løsning sammenlignet med verdien ved
 25 $t = 0$.

rpm: omdreiningar pr. minutt; V_r (mm/min) = tangentiell hastighet til sprøyten (radius = 14 mm)

Gassmikrobobler: luft/ C_4F_{10} .

5

For mer konsentrerte suspensjoner (for eksempel $1,3 \times 10^9$ bobler/ml) øker mikrobobleoppstigningshastigheten i sprøyten. Dette er sannsynligvis på grunn av mikrobobleinteraksjoner (assosisasjoner, trekk etc.) som indikerer at høyere rotasjonshastigheter kreves for hindring av mikrobobleoppstigning i suspensjonene med høyere mikroboblekonsentrasjoner. Imidlertid er den lavere grensen for sprøyterotasjon ikke lett å bestemme idet mikrobobleoppstigningshastigheten også er en funksjon av viskositeten og densiteten til suspensjonen, naturen til gassen som brukes, mikroboblediameteren og størrelsesfordeling så vel som typen av mikropartiklene (dvs. mikrobobler med kun et lag av et overflateaktivt stoff som stabiliserer gassen, mikroballongen med en konkret membran eller mikroemulsjon).

15

Eksempel 4

Evalulering av effektiviteten til den roterende pumpen

20 A. Infusjon av gassmikroboblesuspensjoner ved lav boblekonsentrasjon og "hurtig infusjonshastighet (3,3 ml/min)

I dette studiet ble fosfolipidstabiliserte gassmikrobobler fremstilt med en gassblanding (luft/perfluorbutan 50:50) som gassfase.

25

Effektiviteten til den roterende pumpen ifølge den foreliggende oppfinnelsen ble evaluert ved å kontrollere homogeniteten og stabiliteten til boblesuspensjonene under infusjonen. Under en kontinuerlig infusjon ble boblesuspensjonene suksessivt prøvet ved forskjellige infusjonstider med et intervall på omkring hvert 5. minutt. Sprøyten som ble brukt til infusjonen hadde et effektivt volum på 60 ml med en diameter på 28 mm (Braun Perfusor, Tyskland). Rotasjonshastigheten til sprøyten var fast ved 60 rpm eller 1 Hz (for å sammenligne forskjellige suspensjoner) og rotasjonsretningen ble reversert for hver omgang. Infusjon ble stoppet etter 15 minutter mens sprøyteroteringen ble opprettholdt og deretter holdt ved den samme hastighet i 1 minutt etter 30 minutter og 60 minutter. Boblekonsentrasjonen, størrelsen og størrelsesfordelingen ble målt med "Coulter" Multisizer II" og ekko kontrast effekten til suspensjonene ble samtidig undersøkt med et ekkografisk avbildningsutstyr (Acuson 128XP10, USA). For

35

”Coulter” og ekkoevaluering ble de opprinnelige prøvene tatt fra sprøyten videre fortynnet 1000 og 3000 ganger (i noen eksperimenter 1/750). For in vitro avbildnings-evaluering ble en akustisk fantom ATS (Peripheral Vascular Doppler Flow Phantom, ATS Laboratories Inc., USA) anvendt og avbildningen ble visualisert i B-mode med en 3,5 MHz ultralydsprobe. Den akustiske energien ble satt til minimum (-9dB) for å hindre bobledestruksjon. Resultatene er som oppsummert i tabell 4.

Tabell 4

- 10 Evaluering av effektiviteten til den roterende pumpen (Coulter og Echo avbildning).
 Gassmikrobobler: luft/C₄F₁₀
 Pumpeflythastighet: 3,3 ml/min

t(min)	Coultermåling				Avbildning
	Nb tot/ ml x 1	Nb>8µm/ mlx10	Diam (µm)	Vol/ml	VI (piksels)
0	3,26	4,90	2,09	7,33	62
2	2,97	4,90	2,15	7,12	59
8	3,31	4,50	2,06	7,15	59
15	3,06	3,55	2,09	5,82	59
30	3,12	4,82	2,15	6,96	59
60	3,15	4,66	2,10	7,03	59

- 15 Nb > 8 µ/ml: antall bobler over 8 µm.
 Nb total/ml: total boblekonsentrasjon.
 Volum (µl/ml): total boblevolum pr. ml løsning.
 Diameter (µm): gjennomsnittlig antall diameter.
 VI: videointensitet (fortynning 1:3000).

20

Disse resultatene viser at selv ved en liten rotasjonshastighet (1 Hz) var boblesuspensjonen ganske stabil og homogen: både det totale bobleantall og boblene > 8 µm forble konstant under hele infusjonen.

B. Infusjon av gassmikroboblesuspensjoner ved høy boblekonsentrasjon og "langsom" infusjonshastighet (1,2 ml/min).

- 5 Eksemplet A ble gjentatt med en "langsom" infusjonshastighet og en høyere konsentrasjon av mikroboblene. Man kan bemerke ut fra tabellen 5 at selv ved meget lav infusjonshastighet (tilsvarende til 0,017 ml/kg/min for en 70 kg person) og en meget høy boblekonsentrasjon ($N_b/\text{ml} > 10^9/\text{ml}$) er den foreliggende roterende infusjonspumpe i stand til å sikre stabiliteten og avbildningsyttevne til boblesuspensjonene under hele
- 10 infusjonen (24 min.).

Tabell 5

Evaluering av effektiviteten til den roterende pumpen (Coulter og Echo avbildning).

- 15 Gassmikrobobler: luft/C₄F₁₀
 Pumpeflythastighet: 1,2 ml/min

t(min)	Coultermåling				Avbildning
	Nb/ml x 10 ⁹	Nb>8µm/ mlx10	Diameter (µm)	Volum/ml	VI (piksels)
0	1,10	2,2	2,09	32,5	60
5	1,03	2,2	2,15	30,9	60
13	1,01	2,1	2,06	30,5	55
18	1,03	2,1	2,09	30,0	58
24	1,04	2,1	2,15	30,5	57

Nb > 8 µ/ml: antall bobler over 8 µm.

- 20 Nb total/ml: total boblekonsentrasjon.
 Volum (µl/ml): total boblevolum pr. ml løsning.
 Diameter (µm): gjennomsnittlig antall diameter.
 VI: videointensitet (fortynning 1:3000).

Eksempel 5**Evaluering av effektiviteten til den roterende pumpen – sammenligningstester med og uten sprøyterotasjon**

- 5 Fremgangsmåten til eksempel 4 ble gjentatt bortsett fra at de fosfolipid-stabiliserte mikroboblene ble fremstilt med gass SF₆ i stedet for luft/C₄F₁₀. Videre ble stabiliteten til gassboblesuspensjonene under infusjonen sammenlignet ved å anvende den samme pumpen i nærvær og fravær av rotasjon av sprøyten (R = 28 mm, rotasjonshastighet = 60 rpm og 0 rpm). De eksperimentelle resultatene med en konsentrert boblesuspensjon
- 10 (Nb > 19⁹/ml) injektert med en infusjonshastighet på 1,1 ml/min. er vist i tabell 6. Uten sprøyterotasjon faller mengden av mikrobobler utlevert fra sprøyten hurtig i løpet av infusjonen, spesielt for de store boblene (se Nb > 8 µm og volumet). Etter 5 minutter med infusjon var den totale boblekonsentrasjonen falt med 83%, > 99% for bobler større enn 8 µm og 90% av boblevolumet. Etter 10 minutter hadde videointensiteten
- 15 falt med en faktor 3 og kontrasteffekten til mikroboblene var nesten ikke detekterbar (IV = 6 ± 3 piksler for bakgrunnen) etter 10 minutter med infusjonen. Som kontrast forble boblesuspensjonen i nærvær av rotasjon stabil under hele infusjonen (30 min.).

20

Tabell 6

Evaluering av effektiviteten til den roterende pumpen: sammenligningstest.

Gassmikrobobler: SF₆

Pumpeflythastighet: 1,1 ml/min.

25

t(min)	Coultermåling								Avbildning	
	Nb/ml x 10 ⁹		Nb>8 µ/mlx10 ⁷		Diameter (µm)		Volum/ml		VI (piksles)	
rotasjon	med	uten	med	uten	med	uten	med	uten	med	uten
0	1,2	1,1	1,58	1,32	2,09	2,22	24,3	20,4	32	54
5	1,16	0,19	1,41	0,008	2,09	2,14	22,6	2,0	30	16
10	1,06	0,15	1,37	0,012	2,13	1,96	21,4	1,2	30	10
15	1,15	0,13	1,38	0,00	2,11	1,92	22,5	0,9	30	8
20	1,38	0,12	1,81	0,00	2,13	1,83	28,5	0,7	31	7
30	1,25	0,11	1,53	0,00	2,11	1,79	24,4	0,6	32	6

Nb > 8 µ/ml: antall bobler over 8 µm.

Nb total/ml: total boblekonsentrasjon.

Volum ($\mu\text{l/ml}$): total boblevolum pr. ml løsning.

Diameter (μm): gjennomsnittlig antall diameter.

VI: videointensitet (fortynning 1:3000).

5

Tabell 7

Evaluering av effektiviteten til den roterende pumpen: sammenligningstester.

Gassmikrobobler: SF_6

10 Pumpeflythastighet: 1,1 ml/min.

t(min)	Coultermålinger								Avbildning	
	Nb/tot/mix 10^6		Nb>8 $\mu\text{ml} \times 10^6$		Diameter (μm)		Volum/ml		Vol. %	
rotasjon	med	uten	med	uten	med	uten	med	uten	med	uten
0	2,73	2,48	3,14	2,99	2,22	2,09	5,5	4,9	100,0	89,4
5	2,57	2,05	3,21	0,54	2,23	1,94	5,3	2,1	96,7	39,1
10	2,53	1,71	3,42	0,01	2,27	1,81	5,8	1,1	105,7	20,6
15	2,48	1,41	3,28	0,00	2,28	1,64	5,2	0,6	96,1	10,8
20	2,35	1,16	1,33	0,00	2,21	1,54	4,6	0,5	83,6	8,3

Nb > 8 μml : antall bobler over 8 μm .

Nb total/ml: total boblekonsentrasjon.

15 Volum ($\mu\text{l/ml}$): total boblevolum pr. ml løsning.

Diameter (μm): gjennomsnittlig antall diameter.

VI: videointensitet (fortynning 1:3000).

I tabell 7 ble sammenligningsinfusjon utført med en lavere boblekonsentrasjon (2,7 $10^8/\text{ml}$) og en infusjonshastighet på 3,3 ml/min. Igjen viste disse resultatene en meget bra effektivitet til det roterende infusjonssystemet til å opprettholde homogeniteten og stabiliteten til mikroboblesuspensjonene under infusjonen. Som kontrast var sprøyte-pumpen uten rotasjon fullstendig utilstrekkelig for mikrobobleinfusjon.

25

Eksempel 6Evaluering av effektiviteten til den roterende pumpenAnvendelse på gassmikrosfærer (sammenligningstester)

- 5 Eksemplet 5 ble gjentatt med gass-albumin mikrosfærene fremstilt som beskrevet i eksempel 2. For infusjonen ble mikroboblekonsentrasjonen justert til 6×10^8 /ml ved fortynning av suspensjonen med HSA/dekstrose (1:3). I det foreliggende eksperimentet ble mikrosfærene under infusjonen (2,7 ml/min) med og uten sprøyterotasjon sammenlignet for å analysere homogeniteten til suspensjonen avlevert fra sprøyten.
- 10 Resultatene er samlet i tabell 8.

Tabell 8

Evaluering av effektiviteten til den roterende pumpen med gass-albumin mikrosfærer.

- 15 Gassmikrobobler: C_3F_8
 Pumpeflythastighet: 2,7 ml/min.

t(min)	Coultermålinger								Avbildning	
	Nb/tot/mix 10^8		Nb>8 μ /ml 10^6		Diameter (μ m)		Volum/ml		VI piksles	
	med	uten	med	uten	med	uten	med	uten	med	uten
0	6,64	6,7	9,6	7,6	2,03	1,97	15,4	12,3	47	46
5	6,4	6,6	8,0	4,5	1,96	1,93	13,1	8,8	47	38
10	6,4	6,3	6,0	2,6	1,91	1,8	10,3	5,0	45	23
15	6,4	6,0	6,5	0,38	1,92	1,65	10,5	3,5	45	19
20	6,25	5,2	6,15	0,15	1,92	1,61	9,9	3,8	43	26

Nb > 8 μ /ml: antall bobler over 8 μ m.

- 20 Nb total/ml: total boblekonsentrasjon.
 Volum (μ l/ml): totalt boblevolum pr. ml løsning.
 Diameter (μ m): gjennomsnittlig antall diameter.
 VI: videointensitet (fortynning 1:3000).
 Bakgrunn: VI = 9 piksles.

25

Albumin mikrosfærene ser ut til å være mer homogene i sprøyten enn fosfolipid-mikroboblene i fravær av rotasjon. Dette er sannsynligvis på grunn av den høyere viskositet til albumin/dekstroseoppløsningen (5%) og muligens til den tykkere veggen til mikrosfærene (omkring 15 ganger tykkere enn fosfolipid monolaget). Allikevel

dekanteres større mikrosfærer (> 8 µm) stadig vekk i sprøyten og deres konsentrasjon faller progressivt under infusjon. Etter 10 minutter falt volumet av mikrosfærene og videointensiteten til det halve av begynnelsesverdiene. Det er blitt rapportert at den myokardiale perfusjonen med et tilsvarende middel – FSO69 (Optison®, HSA-C₃F₈ mikrosfæresuspensjoner) spesielt ble tillagt til et lite antall av store mikrosfærer (10-15 µm) innesluttet i vevet (Skyba et al., J. Am. Col. Cardio. 28 (1996) 1292-1300). Man kan derfor spekulere på, om slik klinisk anvendelse av denne type kontrastmidler neppe kan innsprøytes med en klassisk infusjonspumpe som demonstrert i foreliggende eksempel.

10

Eksempel 7

Tetrakainfylte tripalmitin mikrokapsler fremstilt ifølge eksempel 6 til WO96/15815 ble suspendert i 50 ml saltoppløsning (0,9% NaCl). Suspensjonen med en konsentrasjon av tetrakain på 0,06 mg/ml ble anbragt i en 50 ml sprøyte. Sprøyten ble anbragt på den roterende pumpen ifølge oppfinnelsen og utgangskonsentrasjonen av tetrakain ble målt ved å anvende UV spektrofotometer (i THF/vann 60/40% ved 307 nm). Sprøyten ble rotert ved en hastighet på 1 Hz (skiftende rotasjonsretning ved hver 180°). Infusjonshastigheten var 1,5 ml/min. UV analysen viste konstant konsentrasjon av tetrakain over hele infusjonsperioden. I det parallelle eksperimentet i hvilket den tetrakainfylte sprøyten ble holdt stasjonær varierte utgangskonsentrasjonen av medikamentet over tid.

20

Eksempel 8

Femti milligram amfoterisin B i deksosjolatformen ("Fungizone" Bristol Mayers Squibb) ble dispergert i 50 ml "Intralipid"™ 20% (Pharmacia) og den oppnådde emulsjonen (Chavanet, P., Rev. Med. Interne 18 (1997) 153-165) anbragt i en 50 ml sprøyte. Sprøyten ble anbragt på den roterende pumpen og sprøytet ut med 1 ml/min. hastighet og rotasjon på 1 Hz (alternerende rotasjonsretning hver 360°). Utgangskonsentrasjonen av Amphotericin B ble fulgt med HPLC (UV deteksjon/synlig ved 405 nm). HPLC analyser bekreftet konstant konsentrasjon av medikamentet i løpet av hele infusjonen. Eksperimentet viste klart at separasjonen av Amphotericin B rapportert av adskillige forskningsgrupper (Trissel, L.A., Am. J. Health Syst. Pharm. 52 (1995) 1463; Owens, D. Am. J. Health Syst. Pharm. 54 (1997) 683) ble vellykket undertrykt ved å anvende den anførte fremgangsmåten.

25

30

35

Eksempel 9

En liposom løsning ble fremstilt av 9/1 molar forhold hydrogenert soya lesitin (DPPC) og dipalmitoylfosfatidinsyre dinatriumsalt (DPPA) i kloroform ifølge en velkjent
5 fremgangsmåte (for eksempel EP 0 514 523). Etter ekstrudering og kjøling av suspensjonen ble denne konsentrert til 30 mg/ml mikrofiltrering. Til 1 l av den konsentrerte liposomoppløsningen ble 1 l av en vandig løsning inneholdende 1040 g (S)-N,N'-bis [2-hydroksy-1-(hydroksymetyl)-etyl]-2,4,6-trijod-5-laktamido-isoftalamid ("Iopamidol", et røntgenkonstrastmiddel fra Bracco S.p.A) tilsatt og den resulterende
10 blandingen med en jodkonsentrasjon på 260 g/l inkubert. Densiteten av "Iopamidol" oppløsningen var 1,29 g/cm³.

En alikvot av liposompreparatet ble dialysert mot saltlake (NaCl 0,9% i vann) inntil all iopamidol utenfor liposomvesiklene var fjernet. Jod-til-lipidforholdet til det oppnådde
15 preparatet (I/L) var mellom 3 og 5 mg innsluttet jod pr. mg lipid.

En del av preparatet av kontrastmiddel-lastede liposomer ble innført i en sprøyte som ble anbragt på den roterende pumpen ifølge oppfinnelsen og utgangskonsentrasjonen til kontrastmidlet ble målt ved å anvende HPLC. Sprøyten ble rotert ved en hastighet på 1
20 Hz (skiftende rotasjonsretning ved 180°). Infusjonshastigheten var 1,5 ml/min. HPLC-analysene viste konstant konsentrasjon av det joderte kontrastmidlet over hele infusjonsperioden.

Når i det foregående eksemplet Iopamidol ble erstattet med Iomerprol (N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-triido-5-glysolamiod-isoftalimid), et annet jodert kontrast-
25 middel fra Bracco S.p.A. ble tilsvarende resultater erfart.

P a t e n t k r a v

1.

Injektorsystem for administrering til pasienter ved injeksjon eller infusjon av et
5 diagnostisk aktivt kontrastmiddel på formen av en suspensjon av mikropartikler i en
vandig flytende bærer, hvor systemet omfatter en sprøyte (22) hvis beholder (25)
inneholder suspensjonen, og automatiske elektromekaniske driv-anordninger (24, 31,
34) kontrollerbart virkende på sprøyter for å injektere suspensjonen inn i en pasient,
k a r a k t e r i s e r t v e d at injektorsystemet videre omfatter
10 anordninger (30a, 30b), anordnet utenfor sprøyten for å agitere mikropartiklene i
suspensjonen, agiteringen holder suspensjonen homogen ved å hindre segregering av
partiklene ved tyngdekraften eller oppdriften uten å skade partiklene eller forstyrre
deres størrelsesfordeling.

15 2.

Injektorsystemet ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
anordningene (30a, 30b) for agitering av suspensjonen i sprøyten utgjør anordninger i
bevegelse for understøtting av sprøyten i systemet, effekten av bevegelsen som påføres
sprøyten er for å agitere væsken i sprøytebeholderen.

20

3.

Injektorsystem ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at
bevegelsen er rotasjon.

25 4.

Injektorsystem ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
injeksjonsanordningen som virker på sprøyten omfatter et sprøyteplongestempel (26)
drevet i fremadrettet eller tilbakerettet bevegelse ved en helisk skrueanordning (23, 31,
32).

30

5.

Injektorsystem ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at
posisjonen til plongerstemplet i sprøyten styres av et antall av omdreininger på den
heliske skrueanordningen som kontrolleres av den automatiske drivanordningen (31,
35 34).

6.

Injektorsystem ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at anordningene som roterer utgjør hjul (13) i kontakt med sprøytebeholderen for å drive den til konsekutiv rotasjon.

5

7.

Injektorsystem ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at sprøyten roterer skiftevis i en og den motsatte retningen.

10 8.

Injektorsystem ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at vinkelen dekket av hver alternerende rotasjon er 30°, 60°, 90°, 180°, 270° eller 360°.

9.

15 Injektorsystem ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at rotasjonshastigheten til sprøyten er fra 0,5 til 200 rpm.

10.

20 Injektorsystem ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d ytterligere å omfatte en fast laserdetektor (35) for avlesning av identifikasjonsmerker tilveiebragt på sprøyten.

11.

25 Injektorsystem ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d ytterligere å omfatte sikkerhetsanordninger for avbrytning av injektordriften i nødtilfelle, sikkerhetsanordningene virker ved overvåkning av kraften påført sprøyten ved injeksjonen, en plutselig økning i denne kraft produserer et signal for stopp av injektordriften.

30 12.

Injektorsystem ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, k a r a k t e r i s e r t v e d at suspensjonen er et kontrastmiddel for ultralydsavbildning av pasienter.

35 13.

Injektorsystem ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at kontrastmidlet omfatter en suspensjon i en vandig bærer av gassfylte mikrovesikler.

14.

Injektorsystem ifølge krav 13, k a r a k t e r i s e r t v e d at de gassfylte mikroversikler er mikrobobler bundet av en gass/væskefaseovergang fremstilt av oppløste overflateaktive stoffer.

5

15.

Injektorsystem ifølge krav 13, k a r a k t e r i s e r t v e d at de gassfylte mikroversikler er mikroballonger bundet av et materialhylster fremstilt av organiske polymerer eller av di- eller tri-glyserider.

10

16.

Injektorsystem ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at anordningene under rotasjon omfatter en understøtningsanordning for sprøyten, en del av understøtningsanordningen er omsluttet av et motordrivverk (24) og roteres gjennom gir (31).

15

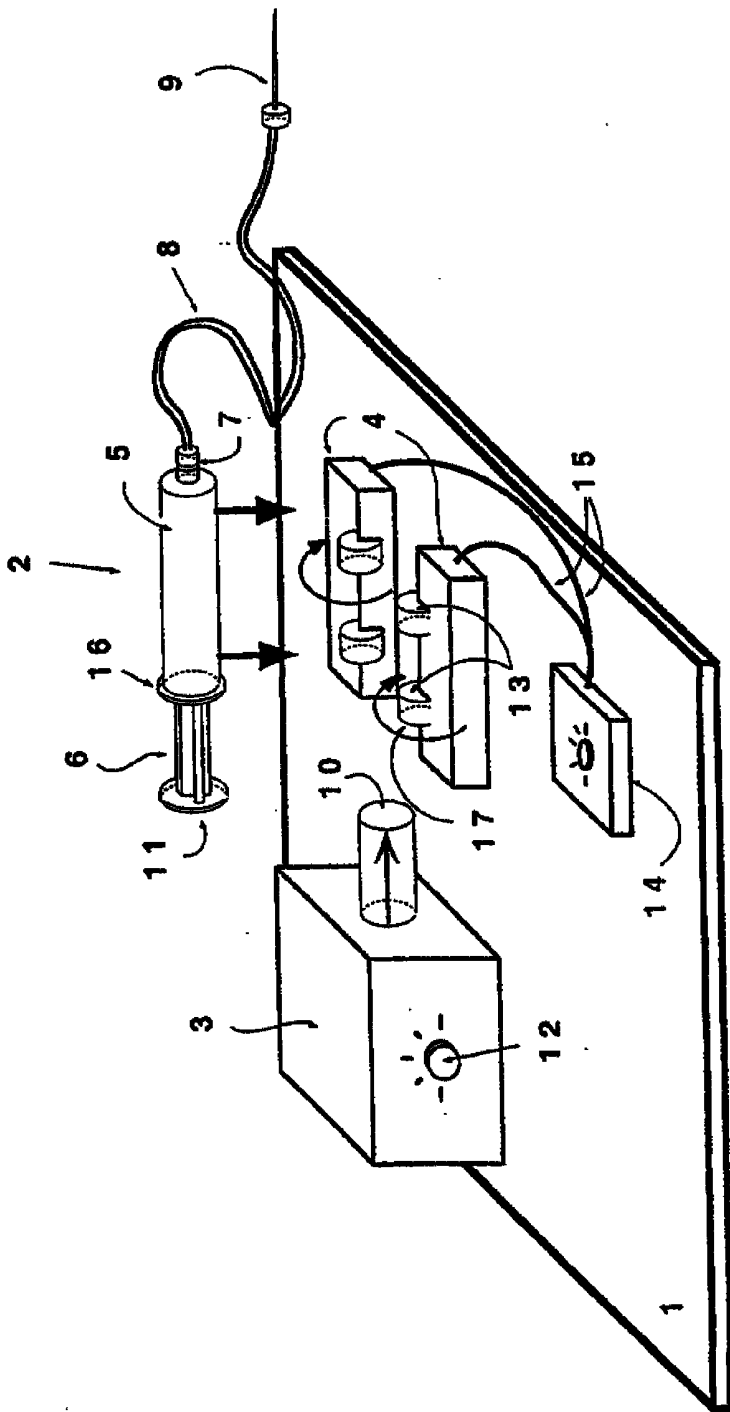


Fig. 1

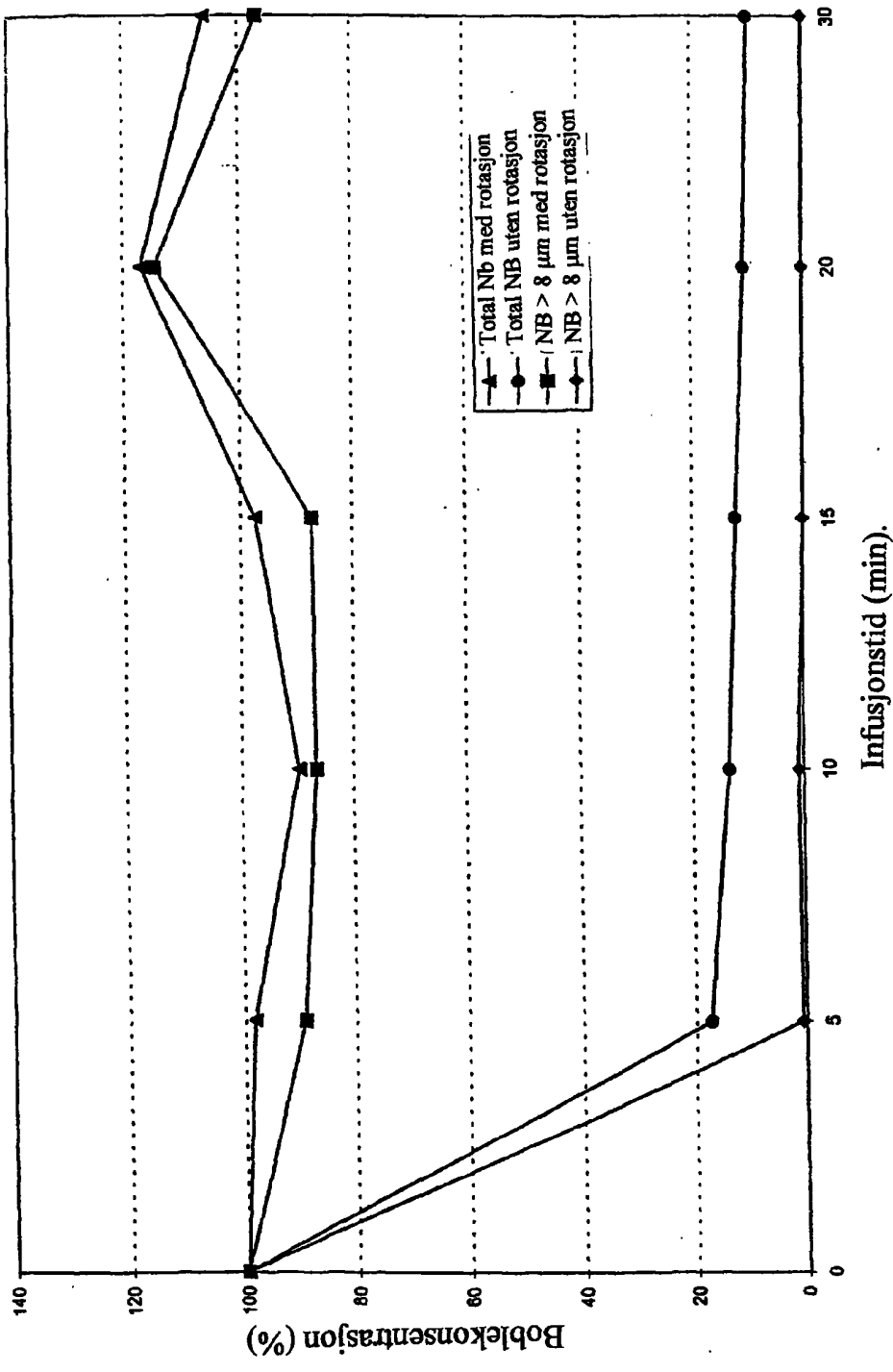


Fig. 2

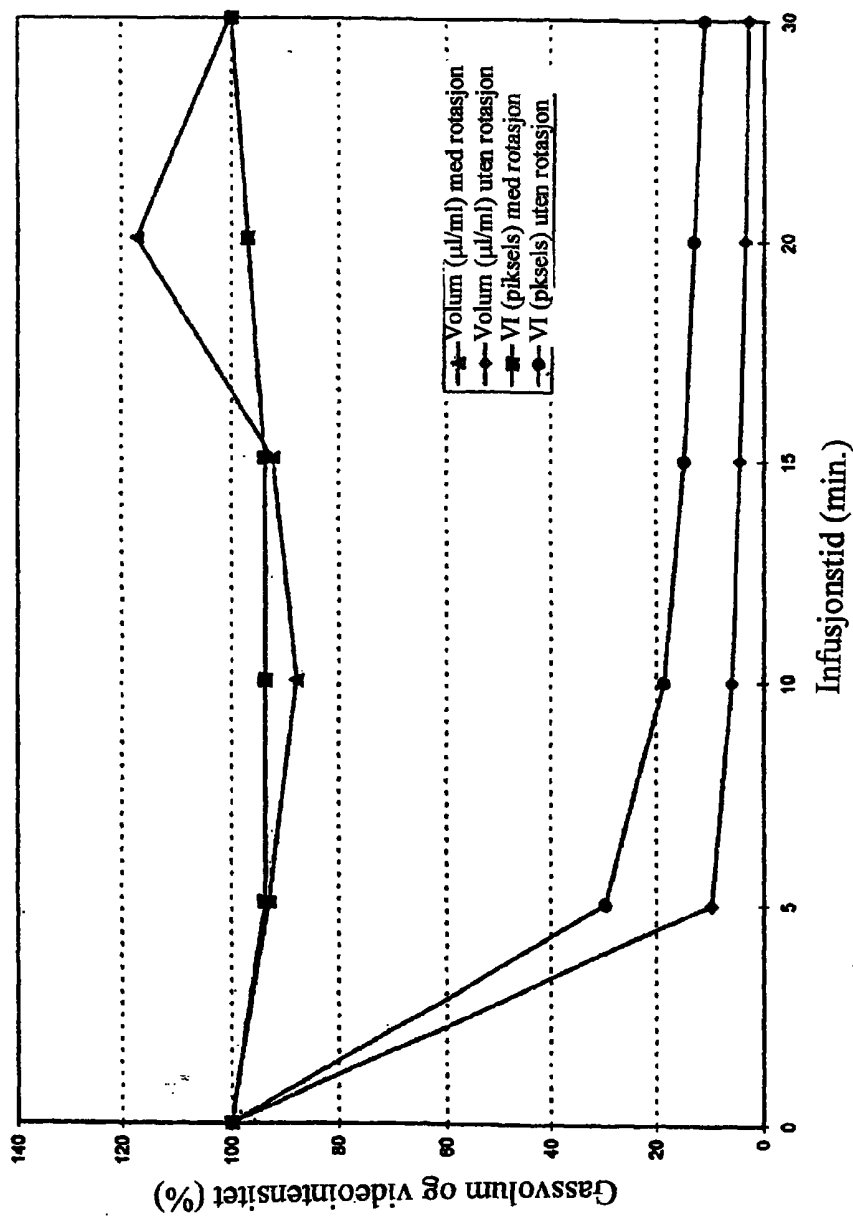


Fig. 3

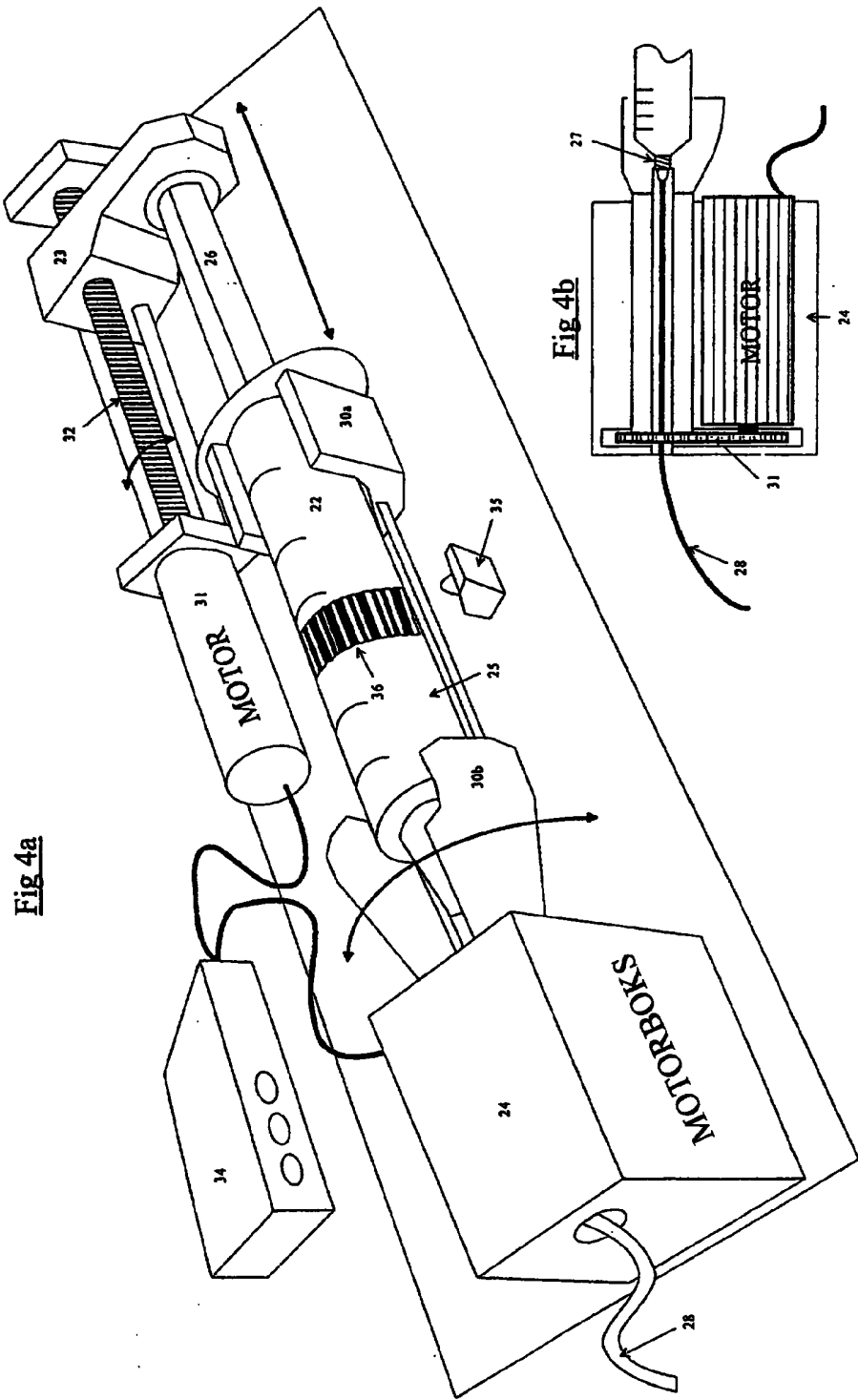


Fig 4a

Fig 4b