



NORGE

(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **313740**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷ A 61 M 5/30, 25/00

Patentstyret

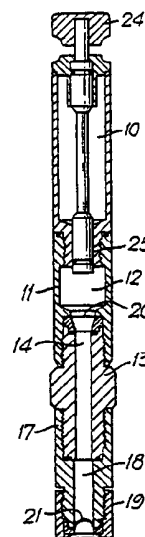
(21) Søknadsnr	19972897	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1995.12.21, PCT/GB95/03016
(22) Inng. dag	1997.06.20	(85) Videreføringsdag	1997.06.20
(24) Løpedag	1995.12.21	(30) Prioritet	1994.12.23, GB, 9426379
(41) Alm. tilgj.	1997.06.20		
(45) Meddelt dato	2002.11.25		

(71) Patenthaver	Powderject Research Ltd, The Magdalen Centre, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GA, England, GB
(72) Oppfinner	Brian John Bellhouse, Islip, Oxfordshire OX5 2SQ, England, GB
(74) Fullmektig	John Bell, Islip, Oxfordshire OX5 5SG, England, GB Bryn Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) **Benevnelse** Nåløs sprøyte samt et produkt for terapeutisk bruk

(56) **Anførte publikasjoner** US 3308818

(57) **Sammendrag** En nålløs sprøyte omfattende et legeme inneholdende et hulrom, hvis oppstrømsende er eller er anordnet til å være, forbundet med en kilde for gasstrykk som plutselig kan utløses i hulrommet; hvor nedstrømsenden på hulrommet ender bak en bistabil membran som er bevegelig mellom en invertert posisjon i hvilken den presenterer, utover fra legemet en konkavitet for å inneholde partikler av en terapeutisk agens, og en vrent, utad konveks posisjon; hvor anordningen er slik, at under bruk, når gassen under trykk blir utløst i hulrommet, vil membranen sneppe over fra den inverterte til den vrente posisjon og kaste partiklene utover.



Foreliggende oppfinnelse angår en nålløs sprøyte omfattende et legeme inneholdende et hulrom, med en oppstrømsende som er, eller anordnet til å være, forbundet med en kilde for gass under trykk.

Oppfinnelsen angår også et produkt for terapeutisk bruk.

I søkerens tidligere WO94/24263 er det beskrevet et ikke-invasivt avleveringssystem omfattende bruk av en nålløs sprøyte som avfyrer partikler av en terapeutisk agens i styrte doser inn i kroppsvev, for eksempel gjennom den intakte hud, eller leverer genetiske materialer inn i levende celler. Sprøyten som beskrevet i den tidligere søknad er konstruert som en langstrakt rørformet dyse, en bristbar membran som initielt lukker passasjen gjennom dysen nær oppstrømsenden av dysen, partikler av en terapeutisk agens er plassert nær membranen, og energiseringsanordning for å tilføre på oppstrømssiden av membranen et gasstrykk som er tilstrekkelig til å briste membranen og produsere gjennom dysen en supersonisk gasstrøm i hvilken partiklene er innfanget.

Som forklart i den tidligere spesifikasjon, kan partiklene av den terapeutiske agens bli bærerpartikler som er belagt, for eksempel med genetisk materiale, eller kan være medisiner i pulverform for alle typer av terapeutisk bruk. På lignende måte forklarer den tidligere spesifikasjon parameterne for partikkelstørrelser (fortrinnsvis 10 -40 μm) densitet (fortrinnsvis 0,5-2,0 g/cm^3), og hastighet (fortrinnsvis 200-2 500 m/sek.), og bevegelsesmengde-densitet (fortrinnsvis 4-7 kg/sek./m), som har vist seg å være passende for tilstrekkelig målt - gjennomtrengning. Disse parameterne er uendret, men man har nå utarbeidet en modifikasjon for partikkelleveringssystemet.

Ifølge den foreliggende oppfinnelse omfatter den nålløse sprøyte et legeme inneholdende et hulrom, med en oppstrømsende som er, eller anordnet til å være, forbundet med en kilde for gass under trykk, kjennetegnet ved at nedstrømsenden til hulrommet ender bak en membran som er bevegelig utover fra en invertert første posisjon, i hvilken den presenterer utover fra legemet, en kavitet for å inneholde partikler av en terapeutisk agens, til en andre posisjon hvor membranen, i både sin første og andre posisjon, er tettende festet rundt sin periferi til nedstrømsenden av hulrommet, arrangementet er slik at, under bruk, når gass under trykk plutselig er frigjort innen hulrommet, vil membranen bevege seg utover fra sin første posisjon til sin andre posisjon og kaste partiklene utover.

Foretrukne utførelser av den nålløse sprøyten er videre omtalt i kravene 2-15.

Produktet for terapeutisk bruk ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at det omfatter en enhet for eller for en sprøyte ifølge ethvert av de foregående krav, idet enheten omfatter en periferisk forseglet membran som utover fremviser et hulrom i hvilket partikler av en terapeutisk agens er anordnet, membranen er anordnet for å bevege seg utover når gass under trykk plutselig er påført den innovervendende siden av membranen, og hvorved partiklene er kastet utover fra membranen.

Foretrukne utførelser av produktet er videre utdypet i kravene 17-20.

Denne nye konstruksjonen har en fordel, at selv om, som vil være vanlig, en gassformig supersonisk sjokkbølge vil være nødvendig for å sneppe membranen over fra sin konkave til sin konvekse stilling, vil membranen holde gassen inne i hulrommet, slik at det ikke er nødvendig med noen anordning for å spre og dempe noen sjokkbølge som reflekteres fra målet. Målvevet vil ikke bli utsatt for noen mulighet for skade fra høyhastighetgasstrøm.

Som beskrevet i den tidligere spesifikasjon, kan utløsningen av trykkgassen oppnås ved å bygge opp trykk bak en bristbar membran til trykkforskjellen over membranen er tilstrekkelig til å briste membranen og straks utløse gassen inn i hulrommet. Alternativt kan sprøyten omfatte et reservoar av komprimert gass som har en ventil som kan åpnes plutselig for å utløse gassen inn i hulrommet. I begge tilfeller, blir hastigheten av sjokkbølgen øket hvis gassen er lettere enn luft, for eksempel helium. Denne virkningen blir forbedret hvis hulrommet også fra begynnelsen er fylt med en gass som er lettere enn luft, for eksempel helium.

For å unngå tap av partikler før levering og for å opprettholde sterilitet av partiklene, er konkaviteten fortrinnsvis dekket med for eksempel en tilbaketrekkelig skjerm eller en tynn barrierefilm som lett kan gjennomtrenges av partiklene ved utskyting.

Sprøyten kan være konstruert for levering gjennom huden av medisiner inn i kroppen, i hvilket tilfelle hulrommet kan være utstyrt med en passasjevei gjennom en rørformet dyse, hvor membranen er anordnet nær nedstrømsenden på dysen og vender i hovedsak i aksial retning av dysen. Alternativt, kan oppfinnelsen brukes i forbindelse med et kateter, så som et arterie-kateter, i hvilket tilfelle

membranen kan være anordnet i en sidevegg av kateterlegemet, slik at etter vrenging, blir partiklene drevet lateralt fra legemet. Dette vil finne anvendelse i vaskulære spredende sykdommer for å levere genetisk materiale inn i veggen av det utvidede stenotiske blodkar, for å omforme genetisk de endotelceller som forer veggen av blodkaret med det mål å hindre senere restenose/re-okklusjon av blodkaret.

Utviklingen av et kateter-basert leveringssystem kan dessuten finne andre anvendelser, som for lokalisert levering av en kombinasjon av sammensetninger (for eksempel for chemotherapy) inn i spesifikke interne organer og for lokal organ-basert hormonerstatning. Kateteranordningen kunne også være nyttig for administrering av medisiner eller DNA til tilgjengelige overflater for medisinske formål (for eksempel for behandling av svulster på slimhinneoverflater, så som åndedrettsorganer, mager- og tarmkanaler eller genital-urinkanaler).

Oppfinnelsen er illustrert gjennom eksempler i de medfølgende tegninger.

Fig. 1-3 viser en sprøyte for levering gjennom huden av partikler av en terapeutisk agens. Som vist spesielt på fig. 1, har således sprøyten et sylindrisk reservoar 10 som fra begynnelsen inneholder helium under trykk på omkring 80 bar. Dette er skrudd og forseglet på et første rørformet legeme-område 11 inneholdende et bristbart kammer 12. Legeme-området 11 er skrudd og forseglet på et annet rørformet legemeområde 13 inneholdende en passasje 14. I sin tur er området 13 skrudd og forseglet til et tredje område 17 som inneholder en passasjevei 18, og et rørformet spissområde 19 er skrudd på bunnen av legemeområdet 17.

Med denne konstruksjon kan reservoaret 10 oppbevares separat og monteres på resten av sprøyten umiddelbart før bruk. Områdene 11 og 13 av legemet kan adskilles for å tillate sandwich-plassering mellom dem av en bristbar membran 20. Spissområdet 19 er utskillbart fra resten av legemet 17 for å tillate sandwichmontering mellom dem av en vendbar bistabil membran 21 som er utformet som en dom av stivt og sterkt, men elastisk materiale så som Mylar ved termoforming i en passende form. Legemets område 13 og 17 kan adskilles slik at delene 17, 19 og 20 kan leveres som en engangsenhet.

Partikler av en terapeutisk agens vil fra begynnelsen bli plassert i konkaviteten ved den utadvendte overflate av membranen 21. Partiklene kan bli holdt av elektrostatiske krefter, ved sin naturlige klebrige beskaffenhet, eller ved fordampning av etanol i hvilken partiklene har vært i suspensjon. Fortrinnsvis, og for

sterilitetsgrunner, er imidlertid membranen 21 dekket og forseglet ved kanten med en svak barrierefilm 22 for å danne en forseglet kapsel inneholdende partiklene 23, som vist på fig. 3. Den svake barrierefilm 22 kan være kuttet eller ripet for å hjelpe til med sprøkking og å redusere fragmentering av membranen.

I bruk, med sprøyten montert og med hulrommet 14, 18 forhåndsfyllt med helium ved tilnærmet atmosfærisk trykk, plasseres spissen i nærheten av eller i kontakt med huden som skal behandles, og et stempel 24 blir trykt ned for å åpne en ventil 25, slik at helium kan uttømmes i bristkammeret 12. Denne ventilen 25 kan fortrinnsvis være anordnet slik at den fremre ende av stemplet er større ved nedstrømsenden på sylinderveservoaret 10 sammenlignet med oppstrømsfrontområdet på stemplet, hvilket resulterer i en selvåpnende (og hurtig-åpnende) ventil. Når trykket i kammeret 12 har nådd en tilstrekkelig verdi på for eksempel omkring 23 bar, brister membranen 20 og utløser en sjokkbølge som forplanter seg gjennom et hulrom, d.v.s. en dyse, utformet ved passasjeveiene 14 og 18, og forårsaker at membranen 21 plutselig vrenger seg til en nedadvendt, utad konveks, form. Dette driver partiklene 23 raskt fremover og ut av sprøyten, med samtidig spreking av barrierefilmen 22.

Som foreslått på fig. 3, kan et kort rørformet avstandsstykke 26 være anordnet for å redusere hastigheten av partiklene før anslag, og gjør det mulig for partiklene å spres ut for å øke målområdet på huden.

Fig. 4 til 7 viser anvendelse av oppfinnelsen på et arterie-kateter for bruk i vaskulære spredende sykdommer.

Fig. viser hele kateteret, utstyrt ved sin oppstrøms ende med et reservoar 10, ventil 25, bristbart kammer 12 og bristbar membran 20, i likhet med de i det første eksempel. Kateteret kan være et trippelhulromskateter, et hulrom for den vanlige føringstråd, de andre to bærer gass for å oppblåse en posisjonsballong 27 for å tvinge et legeme 28 nær den ledende ende (vist på fig. 4) av kateteret mot en vegg av en arterie 29, og det tredje 30 for å forplante en sjokkbølge til spissen av kateteret.

Ved en åpning 31 i sideveggen av kateterlegemet 28, er det anordnet en bistabil membran 32. I en posisjon som vist på fig. 4 og i heltrukne linjer på fig. 6, presenterer membranen en lateralt utadvendt konkavitet i hvilken partikler av en terapeutisk agens, så som partikler 33, for eksempel inneholdende eller bestående av DNA, er plassert. For å unngå at partiklene blir vasket ut av konkavi-

teten ved hjelp av blodstrømmen i arterien, kan kaviteten fra begynnelsen være dekket av en barrierefilm eller ved en tilbaketrekkbar hylse 35 som vist på fig. 7.

Kateteret brukes på samme måte som sprøyten på fig. 1 til 3. Utløsning av helium fra reservoaret 10 inn i det bristbare kammeret 12 vil således til slutt briste membranen 20 og forårsake at en sjokkbølge forplanter seg langs hulrommet 30 og forårsaker at membranen 32 vrenger seg plutselig til den posisjon som er vist i brutte linjer på fig. 6, for dermed å drive partiklene 33 utover, etter tilbaketrekking av hylsen 35 eller gjennom barrierefilmen, inn i veggen av arterien 29.

I motsetning til det som er vist på fig. 6, kan det være ønskelig at membranen 32 er inne i den perifere innhyllingsflate av kateterlegemet, ikke bare i dens inverterte posisjon for å unngå forstyrrelser under innføring av kateteret, men også når den er i sin vregte posisjon for å unngå potensielt skadende anslag mot arterieveggen.

PATENTKRAV

1. En nålløs sprøyte omfattende et legeme (13, 17; 28) inneholdende et hulrom (14, 18; 30), med en oppstrømsende som er, eller anordnet til å være, forbundet med en kilde (10) for gass under trykk, k a r a k t e r i s e r t v e d a t nedstrømsenden til hulrommet ender bak en membran (21, 32) som er bevegelig utover fra en invertert første posisjon, i hvilken den presenterer utover fra legemet, en kavitet for å inneholde partikler (23, 33) av en terapeutisk agens, til en andre posisjon hvor membranen, i både sin første og andre posisjon, er tettende festet rundt sin periferi til nedstrømsenden av hulrommet, arrangementet er slik at, under bruk, når gass under trykk plutselig er frigjort innen hulrommet, vil membranen bevege seg utover fra sin første posisjon til sin andre posisjon og kaste partiklene utover.
2. Sprøyte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t membranen er bistabil.
3. Sprøyte ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at nevnte andre posisjon er en vrent, utad konveks posisjon.
4. Sprøyte ifølge ethvert av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t arrangementet er slik at, under bruk, når gass plutselig er frigjort inn i hulrommet, vil membranen sneppe over fra sin første posisjon til sin andre posisjon.
5. Sprøyte ifølge ethvert av de foregående, k a r a k t e r i s e r t v e d a t oppstrømsenden av hulrommet (14, 18; 30) er i initielt lukket av en bristbar membran (20), som, når utsatt for gass under tilstrekkelig trykk er anordnet for å bryte og frigjøre gassen plutselig inn i hulrommet.
6. Sprøyte ifølge ethvert av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t hulrommet (14, 18; 30) initielt inneholder en gass som er lettere enn luft.

7. Sprøyte ifølge ethvert av de foregående krav,
karakterisert ved at partikler (23, 33) til en terapeutisk agens er
lokalisert i hulrommet til den vregte membran.
8. Sprøyte ifølge krav 7,
karakterisert ved at partiklene i hulrommet er belagt med en tilbake-
trekkbar skjerm (35).
9. Sprøyte ifølge krav 7,
karakterisert ved at partiklene i hulrommet er belagt med en tynn
barrierefilm (22) som lett kan gjennomtrenges av partiklene ved utskyting.
10. Sprøyte ifølge ethvert av de foregående krav,
karakterisert ved at det hulromminneholdende legemet er en rørfor-
met dyse (14, 18), membranen (21) er anordnet nær nedstrømsenden av dysen
og vendt i hovedsak i dysens aksielle retning.
11. Sprøyte ifølge krav 10,
karakterisert ved at et rørformet avstandsstykke (26) stikker frem fra
dysen nedstrøms fra membranen.
12. Sprøyte ifølge ethvert av kravene 1 til 9,
karakterisert ved at det hulromminneholdende legemet er et kateter
(28).
13. Sprøyte ifølge krav 12,
karakterisert ved at membranen (32) er anordnet i en sidevegg av
kateterlegemet slik at, ved utoverbevegelse av membranen til sin andre posisjon,
er partiklene (33) drevet lateralt fra legemet.
14. Sprøyte ifølge ethvert av kravene 1 til 13,
karakterisert ved at arrangementet er slik at, under bruk, når gass
under trykk er plutselig frigjort inn i hulrommet vil en gassaktig supersonisk sjokk-

bølge spre seg langs hulrommet for å bevirke nevnte utoverbevegelse av membranen fra sin første posisjon til sin andre posisjon.

15. Sprøyte ifølge ethvert av de foregående krav,
karakterisert ved at nevnte hulrom er en konkavitet.

16. Et produkt for terapeutisk bruk,
karakterisert ved at det omfatter en enhet for eller for en sprøyte ifølge ethvert av de foregående krav, enheten omfatter en periferisk forseglet membran som utover fremviser et hulrom i hvilket partikler av en terapeutisk agens er anordnet, membranen er anordnet for å bevege seg utover når gass under trykk plutselig er påført den innovervendende siden av membranen, og hvorved partiklene er kastet utover fra membranen.

17. Produkt ifølge krav 16,
karakterisert ved at partiklene er forseglet mellom hulromssiden av membranen og en dekkende barrierefilm som er forseglet til membranen.

18. Produkt ifølge krav 16 eller 17,
karakterisert ved at nevnte membran er domeformet.

19. Produkt ifølge ethvert av kravene 16 til 18,
karakterisert ved at nevnte hulrom er en konkavitet.

20. Produkt ifølge krav 19,
karakterisert ved at membranen er anordnet for plutselig å vrenge seg under en gasstøtbølge påført den konvekse siden av membranen.

$\frac{1}{2}$

Fig.1.

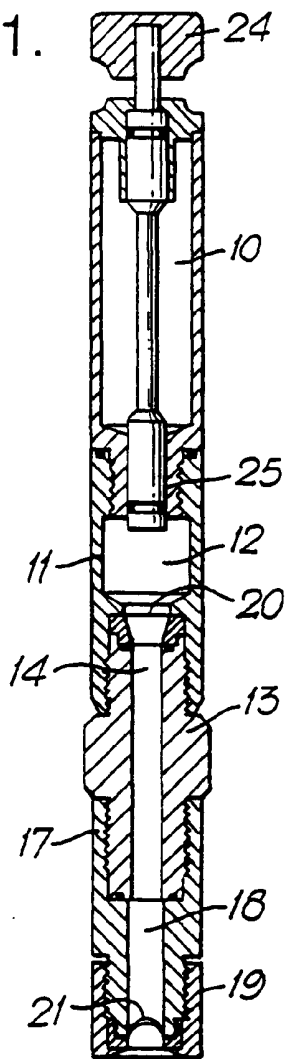


Fig.2.

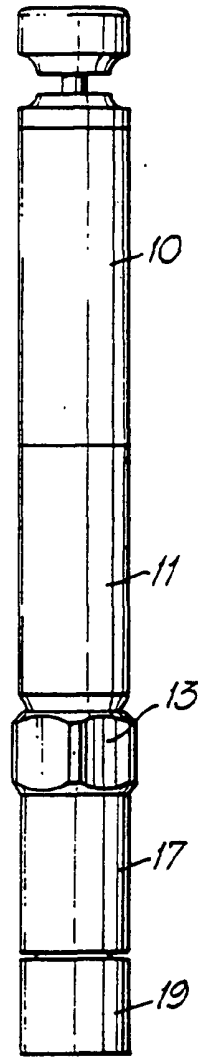
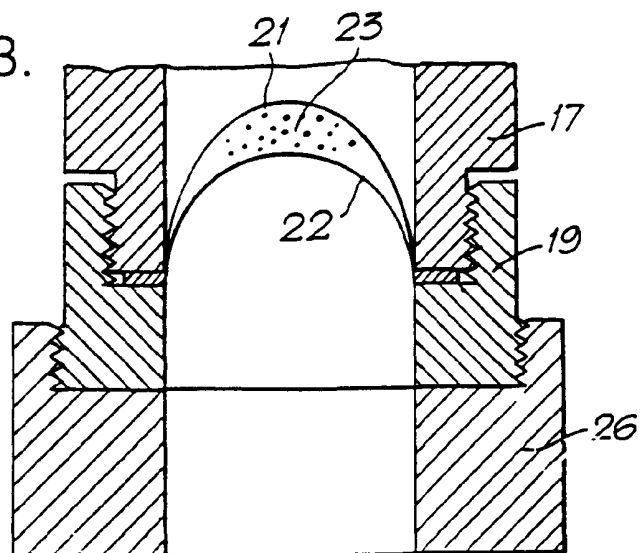


Fig.3.



2/2

Fig.4.

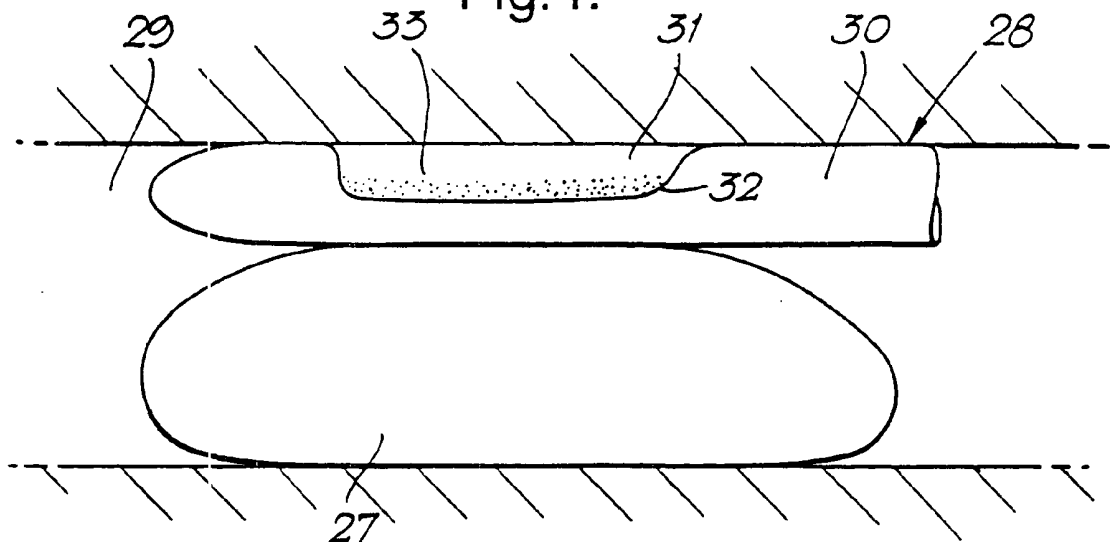


Fig.5.

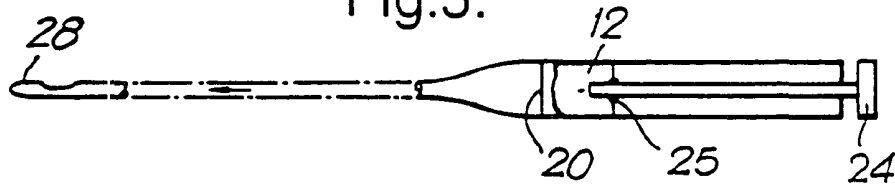


Fig.6.

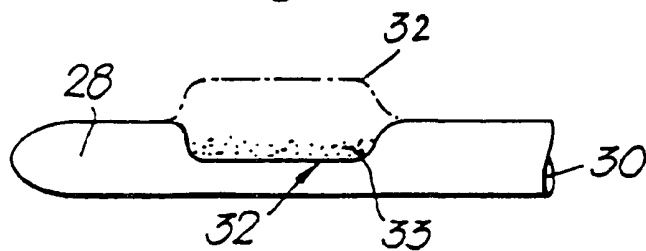


Fig.7.

