



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44753 (13) C2
(51) B 6 A61M5/30, A61M25/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) БЕЗГОЛЧАТИЙ ШПРИЦ, ВИРІБ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ, СПОСІБ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

1

(21) 97063390
(22) 21 12 1995
(24) 15 03 2002
(86) PCT/GB95/03016, 21 12 1995
(31) 9426379 5
(32) 23 12 1994
(33) GB
(46) 15 03 2002, Бюл. № 3, 2002 р.
(72) Беллхаус Брайан Джон, GB, Белл Джон, СА
(73) ПАУДЕРЖЕКТ РІСЕРЧ ЛІМІТЕД, GB
(56) WO, A, 94/2463 опубл. 27 10 94 г., МПК⁶ А 61 М 5/30, А 61 М 25/00
(57) 1 Безигольный шприц, содержащий корпус (13, 17, 28), имеющий полость (14, 18, 30), верхний конец которой выполнен с возможностью соединения с источником (10) давления газа, отличающийся тем, что нижний конец полости заканчивается позади диафрагмы (21, 32), выполненной с возможностью перемещения наружу из инвертированного первого положения, в котором она представляет полость, вогнутую в направлении снаружи корпуса, для вмещения частиц (23, 33) терапевтического агента, во второе положение, причем диафрагма в обоих, первом и втором положениях герметично прикреплена по периферии к нижнему концу полости и выполнена таким образом, что при сбрасывании газа под давлением в полость, диафрагма способна мгновенно перемещаться в направлении наружу из своего первого положения во второе положение и выбрасывать частицы терапевтического агента наружу
2 Шприц по п. 1, отличающийся тем, что диафрагма является бистабильной
3 Шприц по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанное второе положение диафрагмы является вывернутым наружу выпуклым положением
4 Шприц по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что диафрагма выполнена с возможностью мгновенного перехода из первого положения во второе положение при поступлении газа в полость
5 Шприц по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что верхний конец полости (14, 18, 30) первоначально закрыт разрываемой мембраной (20), которая при воздействии на нее газа под достаточным давлением способна разрываться и резко

2

выпускать газ в полость
6 Шприц по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что полость (14, 18, 30) первоначально содержит газ, который легче воздуха
7 Шприц по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что частицы (23, 33) терапевтического агента располагаются в полости инвертированной диафрагмы
8 Шприц по п. 7, отличающийся тем, что частицы в полости покрыты оттягиваемым назад предохранительным экраном (35)
9 Шприц по п. 7, отличающийся тем, что частицы в полости покрыты тонкой предохранительной пленкой (22) через которую частицы легко и просто проникают после их выброса
10 Шприц по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что содержащее полость тело является трубчатой насадкой (14, 18), а диафрагма (21) образована смежно с нижним концом насадки и обращена по существу в сторону аксиального направления насадки
11 Шприц по п. 10, отличающийся тем, что трубчатая прокладка (26) выступает от насадки ниже диафрагмы
12 Шприц по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что содержащее полость тело является катетером (28)
13 Шприц по п. 12, отличающийся тем, что диафрагма (32) образована на боковой стенке корпуса катетера с возможностью движения частиц вбок от корпуса после перехода диафрагмы во второе положение
14 Шприц по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что диафрагма выполнена с возможностью перехода из первого положения во второе при поступлении в полость газа под давлением в виде газообразной сверхзвуковой ударной волны, распространяющейся вдоль полости
15 Шприц по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что указанная полость представляет собой вогнутость
16 Изделие для терапевтического применения, отличающееся тем, что содержит блок шприца по любому из пп. 1-15, содержащий прикрепленную по периферии диафрагму, представляющую наружную полость для вмещения частиц терапевтического агента, причем диафрагма выполнена с

(13) C2

(11) 44753

(19) UA

возможностью перемещения наружу при прикладывании газа под давлением к обращенной внутрь стороне диафрагмы, посредством чего частицы терапевтического агента выбрасываются наружу

17 Изделие по п. 16, **отличающееся** тем, что частицы уплотнены между вогнутой стороной диафрагмы и покрывающей предохранительной пленкой, которая размещена на диафрагме с уплотнением

18 Изделие по п. 16 или 17, **отличающееся** тем, что указанная диафрагма выполнена куполообразной

19 Изделие по любому из пп. 16-18, **отличающееся** тем, что указанная полость представляет

собой вогнутость

20 Изделие по п. 19, **отличающееся** тем, что диафрагма выполнена с возможностью выворачивания при приложении к выпуклой стороне диафрагмы газообразной ударной волны

21 Способ терапевтического лечения посредством инъекции частиц терапевтического агента в телесную ткань, **отличающийся** тем, что частицы терапевтического агента, расположенные на вогнутой стороне диафрагмы, выбрасывают наружу посредством приложения газообразной ударной волны на диафрагму и выворачивания диафрагмы

Настоящее изобретение относится к системам подачи лекарственных препаратов с использованием безыгольного шприца, который выстреливает частицы терапевтического агента в регулируемых дозах

В ранее поданной заявке WO, А, 94/24263 опубл. 27.10.94г., МПК⁶ А61М5/30, А61М25/00, техническое решение которой принято в качестве ближайшего аналога авторы описывают неинвазивную систему подачи лекарственных препаратов, предусматривающую использование безыгольного шприца, содержащего корпус и имеющего полость, верхний конец которой выполнен с возможностью соединения с источником давления газа, которое можно резко сбросить в полость, обуславливая подачу частиц терапевтического агента из нижнего конца полости

Известный шприц выстреливает частицы терапевтического агента в регулируемых дозах в телесную ткань, например, через неповрежденную кожу, или подает генетический материал в живые клетки

Предложенный в ранее поданной заявке шприц выполнен в виде удлиненной трубчатой насадки, разрываемая мембрана первоначально закрывает канал через насадку около верхнего конца насадки, частицы терапевтического агента располагаются около мембраны, возбуждающее средство подает к верхней стороне мембраны газообразное давление, достаточное для разрыва мембраны и образования через насадку сверхзвукового потока газа, который будет захватывать частицы

Как указано в описании ранее поданного изобретения частицы терапевтического агента могут быть представлены частицами-носителями, покрытыми, например, генетическим материалом, или могут быть представлены порошкообразными лекарственными препаратами для всех типов терапевтического применения. Точно также в ранее поданном описании изобретения дается пояснение к параметрам размера частиц (предпочтительно 10 - 40 мкм), плотности (предпочтительно 0,5 - 2,0 г/см³), скорости (предпочтительно 200 - 2500 м/сек) и плотности импульса (предпочтительно 4 - 7 кг/сек/м), которые, как, установили авторы изобретения, являются вполне подходящими для

адекватного целевого проникновения

Недостатком известного технического решения является то, что частицы терапевтического агента возлегаемые в газовый поток, ускоряются в нем и покидают устройство одновременно с ним, создавая шум

В основу изобретения поставлена задача усовершенствовать безыгольный шприц таким образом, чтобы путем модификации системы подачи частиц, в частности использования инвертированной диафрагмы, обеспечить получение более равномерного распределения скоростей частиц и снижение или полное устранение громких шумов, производимых устройством

В основу изобретения поставлена также задача в способе терапевтического лечения посредством инъекции частиц терапевтического агента в телесную ткань путем выбрасывания наружу расположенных на вогнутой стороне диафрагмы частиц с помощью ударной волны на диафрагму обеспечить избежание рассеивания или подавления ударной волны, а также возможного повреждения «мишени-ткани» от высокоскоростного потока газа

Поставленная задача решается в безыгольном шприце, который содержит корпус, имеющий полость, верхний конец которой выполнен с возможностью соединения с источником давления газа, которое можно резко сбросить в полость, чтобы обусловить подачу частиц терапевтического агента из нижнего конца полости, тем, что безыгольный шприц содержит диафрагму, расположенную перед нижним концом полости и выполненную с возможностью перемещения из инвертированного первого положения во второе положение, причем диафрагма в первом положении представляет собой вогнутость для вмещения частиц терапевтического агента, причем диафрагма в обоих первом и втором положениях герметично прикреплена по периферии к нижнему концу полости и выполнена таким образом, что при сбрасывании газа под давлением в полость, диафрагма способна мгновенно переходить из своего первого положения во второе положение и выбрасывать частицы терапевтического агента наружу

Эта новая конструкция имеет то преимущест-

во, что даже в обычной ситуации для мгновенного изменения позиции диафрагмы от ее инвертированной в ее вывернутую наизнанку позицию требуется наличие газообразной сверхзвуковой волны, а диафрагма будет содержать газ внутри полости, чтобы не возникало никаких условий для рассеивания или подавления любой ударной волны, отраженной от цели. Кроме того, "мишень-ткань" в данном случае не испытывает никакого возможного повреждения от высокоскоростного потока газа.

Как уже упоминалось в ранее опубликованном описании изобретения освобождение находящегося под давлением газа можно добиться за счет образования давления позади разрываемой мембраны до тех пор, пока разности давления через мембрану не будет достаточно для разрыва мембраны и резкого ввода газа в полость. С другой стороны, шприц может включать в себя резервуар со сжатым газом, снабженный клапаном, который может резко открываться и впускать газ в полость. В обоих случаях скорость ударной волны повышается, если газ будет легче воздуха, например гелий. Этот эффект еще более усиливается тогда, когда полость первоначально заполнена газом, который будет легче воздуха, например гелием.

Частицы терапевтического агента располагаются в вогнутости инвертированной диафрагмы. Чтобы избежать потери частиц перед моментом их ввода и чтобы поддержать стерильность частиц, рекомендуется покрывать вогнутость предохранительным экраном с возможностью его оттягивания назад или тонкой защитной пленкой, которая в случае выбрасывания частиц легко пропускает частицы через себя.

Шприц можно сконструировать для трансдермальной подачи лекарственных препаратов в тело, в этом случае полость можно образовать с помощью канала через трубчатую насадку, при этом диафрагма располагается около нижнего конца насадки и будет обращена по существу в сторону аксиального направления насадки. С другой стороны, изобретение можно будет использовать совместно с катетером, например с артериальным катетером, в этом последнем случае диафрагму можно будет установить в боковой стороне катетера, чтобы после выворачивания наизнанку частицы двигались вбок от корпуса. Это в первую очередь будет находить применение при лечении сосудистых пролиферативных болезней для подачи генетического материала в стенку расширенного кровеносного вызванного стенозом сосуда, чтобы генетическим образом ввести эндотелиальные клетки, связывающие стенку кровеносного сосуда для предотвращения последующего рестеноза/повторной окклюзии кровеносного сосуда.

Более того, дальнейшее совершенствование основанной на использовании катетера системы подачи может открыть и другие области применения, например, для локализованной подачи комбинации соединений (например, для химиотерапии) в сплечифические внутренние органы или для замены локального гормона какого-то конкретного органа. Катетерное устройство будет также полезным в применении лекарственных

препаратов или ДНК для доступных поверхностей для медицинских целей (например, для лечения припухлостей поверхностей слизистой оболочки, например, дыхательных, желудочно-кишечных или мочеполовых трактов).

При этом диафрагма является бистабильной в ее первом и втором положении.

Поставленная задача решается в способе терапевтического лечения посредством инъекции частиц терапевтического агента в телесную ткань тем, что частицы терапевтического агента, расположенные на вогнутой стороне диафрагмы, выбрасывают наружу посредством приложения ударной волны на диафрагму.

В качестве примера изобретение иллюстрируется следующими сопровождающими описание чертежами.

На фиг 1 - 3 изображен шприц для трансдермальной подачи частиц терапевтического агента. На фиг 1 четко видно, что шприц имеет цилиндрический резервуар 1, первоначально содержащий гелий под давлением примерно 80 бар. Этот резервуар ввинчивается и герметизируется в первой части трубчатого корпуса 2, содержащего камеру разрыва 3. Часть корпуса 2 ввинчивается и герметизируется во второй части трубчатого корпуса 4, содержащего канал 5. В свою очередь, часть корпуса 4 ввинчивается и герметизируется в третьей части трубчатого корпуса 6, содержащего канал 7, и часть трубчатого наконечника 8 навинчивается и на донную часть корпуса 6.

При такой конструкции резервуар 1 может храниться отдельно и вставляться в остальную часть шприца непосредственно перед моментом его практического использования. Части корпуса 2 и 4 можно отделять, чтобы между ними можно было устанавливать мембрану 9 с возможностью ее разрыва. Часть наконечника 8 может отделяться от части корпуса 6, чтобы между ними можно было устанавливать инвертируемую бистабильную диафрагму 10, которой придана форма купола из жесткого и прочного, но одновременно упругого материала, например, из фирменного материала Майлар, и которую формовали термическим образом, в специальной оправке. Части корпуса 4 и 6 могут разделяться, так что части 8, 8 и 10 можно изготавливать в виде деталей одноразового использования.

Частицы терапевтического агента будут первоначально находиться в вогнутости на обращенной наружу поверхности диафрагмы 10. Частицы могут удерживаться на месте с помощью электростатических сил, за счет своей естественной липкой сущности или в результате испарения этанола, в котором эти частицы находились во взвешенном состоянии. Однако по причинам стерильности является предпочтительным, чтобы диафрагма 10 покрывалась и уплотнялась своей кромкой со слабой предохранительной пленкой 11 с конечным образованием герметически уплотненной капсулы, содержащей частицы 12, что и показано на фиг 3. Слабую предохранительную пленку 11 можно разрезать или царапать, чтобы облегчить ее разрыв и уменьшить дробление мембраны.

В процессе практического использования соб-

ранного шприца и при наличии в полостях каналов 5, 7 предварительно залитого туда гелия при приблизительно атмосферном давлении наконечник размещается в непосредственной близости от или находится в контакте с кожей, которую предстоит обработать, и происходит нажатие на плунжер 13, чтобы открыть клапан 14 и позволить гелию войти в камеру разрыва 3. Может оказаться предпочтительным выполнить клапан 14 таким образом, чтобы фронтальная площадь плунжера была больше на нижнем выходе в цилиндрический резервуар 1 по сравнению с верхней фронтальной площадью плунжера, что будет иметь своим конечным результатом самооткрытие (или быстрое открытие) клапана. Если давление в камере 3 достигает достаточного значения, например, примерно 23 бар, то происходит разрыв мембраны 9, освобождается ударная волна, которая распространяется через полость, т.е. насадку, образованную каналами 5 и 7, а диафрагма 10 вынуждена резко вывернуться наизнанку с конечным образованием ориентированной вниз и наружу выгнутой конфигурации. Это обеспечивает быстрое движение частиц 12 вперед и из шприца с одновременным разрывом предохранительной пленки 11.

На фиг 3 ясно видно, что для уменьшения скорости движения частиц перед моментом их удара и чтобы дать возможность частицам охватить большую целевую площадь кожи можно образовать и использовать короткую трубчатую прокладку 15.

На фиг 4 - 7 изображен момент применения изобретения с артериальным катетером для лечения сосудистых пролиферативных расстройств.

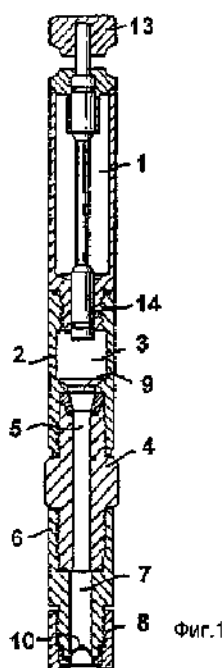
На фиг 5 показан весь катетер, на верхнем конце которого образован резервуар 1, клапан 14, разрушаемая камера 3 и разрываемая мембрана 9, причем все эти компоненты идентичны компонентам первого примера. Этот катетер может быть представлен катетером с тремя полостями

одна полость для обычного проволочного напавителя, вторая для газа-носителя для наполнения позиционного баллона 16, чтобы принудительно расположить тело 17 около ведущего конца (см. фиг 4) катетера напротив стенки артерии 18, и полость третьего канала 19 предназначена для распространения ударной волны до кончика катетера.

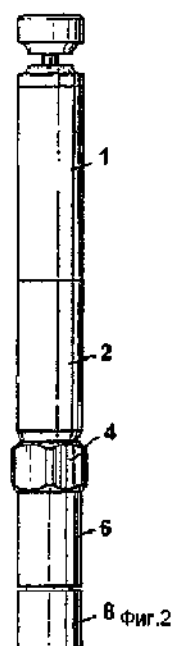
В отверстии 20 в боковой стенке тела катетера 17 расположена бистабильная диафрагма 21. В показанной на фиг 4 позиции и сплошными линиями на фиг 6 упомянутая диафрагма представляет собой обращенную наружу и вбок вогнутость, в которой находятся частицы терапевтического агента, например, частицы 22, содержащие или состоящие из ДНК. Чтобы избежать вымывания частиц из вогнутости потоком крови в артерии, вогнутость можно изначально покрыть предохранительной пленкой или оттягиваемым назад рукавом 23, как это показано на фиг 7.

Катетер используется аналогично использованию шприца по фиг 1 - 3. Следовательно, освобождение гелия из резервуара 1 в разрушаемую камеру 3 фактически приводит к разрыву мембраны 9 и образованию ударной волны, которая будет распространяться вдоль полости канала 19, заставляя диафрагму 21 резко выворачиваться наизнанку до показанной пунктирными линиями позиции на фиг 6, а следовательно и обеспечивать движение частиц наружу, после оттягивания назад рукава 23 или через предохранительную пленку непосредственно в стенку артерии 18.

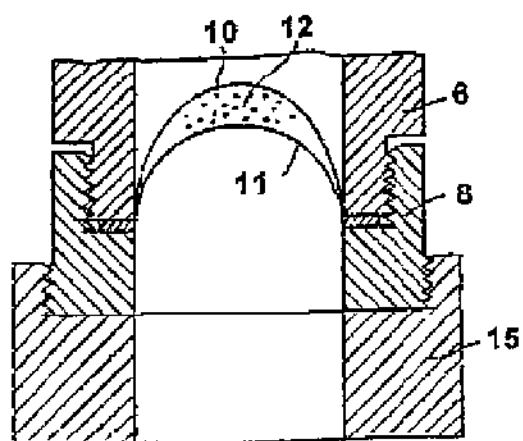
В противоположность тому, что показано на фиг 6, возможно окажется желательным, чтобы диафрагма 21 находилась внутри периферийной оболочки тела катетера, и не только тогда, когда она находится в своей инвертированной позиции, чтобы избежать помех в процессе вставления катетера, но и также тогда, когда она находится в своей вывернутой наизнанку позиции, чтобы избежать возможного повреждения стенки артерии.



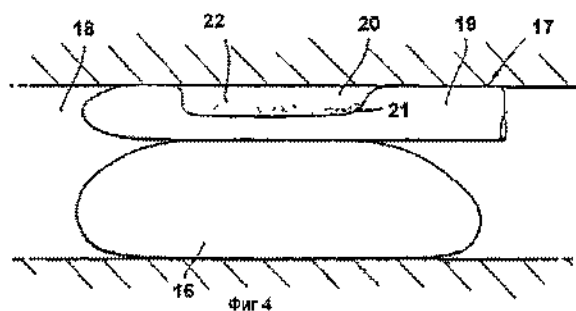
Фиг.1



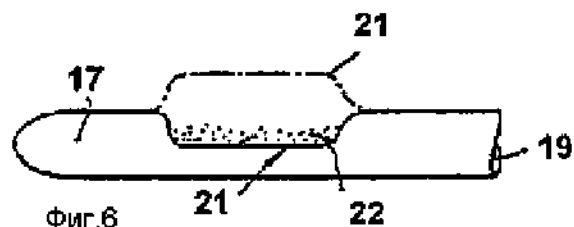
Фиг.2



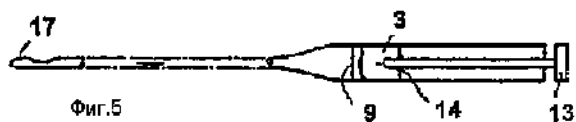
Фиг.3



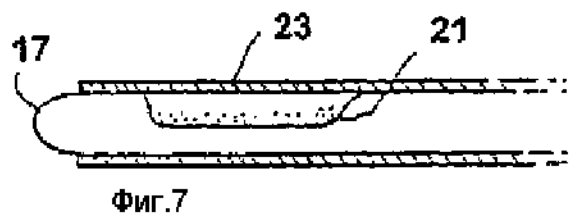
Фиг.4



Фиг.6



Фиг.5



Фиг.7