



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 10 063 T2** 2006.10.05

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 365 824 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61M 5/30** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 10 063.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/00114**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 729 462.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/055139**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.01.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **18.07.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.12.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **22.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.10.2006**

(30) Unionspriorität:
0100756 11.01.2001 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:
PowderJect Research Ltd., Oxford, GB

(72) Erfinder:
**SHELDRAKE, PowderJect Centre, Colin D.,
Oxford OX2 6PE, GB; COSTIGAN, PowderJect
Technologies Limited, George, Oxford OX4 4GA,
GB; BELLHOUSE Brian John Powderject Cent,
Oxford OX2 6PE, GB**

(74) Vertreter:
**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(54) Bezeichnung: **NADELLOSE SPRITZE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf nadellose Spritzen zur Verwendung beim Zuführen von Partikeln in ein Zielgewebe eines Subjekts, zum Beispiel Haut oder Schleimhaut. Die Partikel können zum Beispiel ein Arzneimittel, einen Impfstoff, ein Diagnosemittel oder mit genetischem Material beschichtete Trägerpartikel (oder eine beliebige Kombination daraus) umfassen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die Fähigkeit Arzneimittel durch die Hautoberfläche zu zuführen (transdermale Zuführung) stellt viele Vorteile gegenüber oralen oder parenteralen Zuführungstechniken bereit. Insbesondere stellt eine transdermale Zuführung eine sichere, geeignete und nicht invasive Alternative zu herkömmlichen Arzneimittelverabreichungssystemen bereit, welche in geeigneter Weise die Hauptprobleme im Zusammenhang mit oraler Zuführung (zum Beispiel veränderliche Geschwindigkeiten der Absorption und des Stoffwechsels, Magen-Darm-Reizung und/oder bittere oder unangenehme Arzneimittelgeschmäcke) oder parenteraler Zuführung (zum Beispiel Nadelschmerz, das Risiko des Einschleppens einer Infektion zu den behandelten Einzelpersonen, das Risiko von Kontamination oder Infektion von Beschäftigten des Gesundheitswesens, welche durch unbeabsichtigte Nadelstiche hervorgerufen wird, und das Entsorgen von benutzten Nadeln) umgeht. Zudem ermöglicht transdermale Zuführung ein hohes Maß der Steuerung der verabreichten Arzneimittel über Blutkonzentrationen.

[0003] Ein neues transdermales Arzneimittelzuführungssystem, welches die Verwendung einer nadellosen Spritze zum Schießen von Pulver (d.h. feste arzneimittelhaltige Partikel) in gesteuerten Dosen in und durch intakte Haut mit sich bringt, ist beschrieben worden. Insbesondere US-Patent Nr. 5,630,796 von Bellhouse et al. beschreibt eine nadellose Spritze, welche pharmazeutische Partikel, die in einem Überschallgasstrom mitgerissen sind, ausliefert. Die nadellose Spritze wird zur transdermalen Zuführung von gepulverten Arzneimittelverbindungen und -zusammensetzungen, zur Zuführung von genetischem Material in lebende Zellen (zum Beispiel Gentherapie) und für die Zuführung von Bioarzneimitteln zu Haut, Muskel, Blut oder Lymphe verwendet. Die nadellose Spritze kann ferner im Zusammenhang mit einer Operation verwendet werden, um Arzneimittel und biologische Präparate zu organischen Oberflächen, festen Tumoren und/oder zu operativen Aushöhlungen (zum Beispiel Tumorbetten oder Aushöhlung nach Tumorsektionen) zuliefern.

[0004] Theoretisch kann praktisch jedes pharma-

zeutische Mittel, welches in einer im Wesentlichen festen partikulären Form erstellt werden kann, sicher und einfach unter Verwendung derartiger Vorrichtungen zugeführt werden.

[0005] Eine nadellose Spritze, welche in US-Patent Nr. 5,630,796 beschrieben ist, umfasst eine langgezogene röhrenförmige zusammenlaufende-auseinanderlaufende Düse mit einer zerbrechbaren Membran, welche anfangs den Durchgang durch die Düse verschließt und im Wesentlichen benachbart zu dem stromaufwärtigen Ende der Düse angeordnet ist. Partikel eines auszuliefernden therapeutischen Mittels sind benachbart zu der zerbrechbaren Membran angeordnet und werden unter Verwendung eines energieabgebenden Mittels, welches einen gasförmigen Druck auf die stromaufwärtige Seite der Membran ausübt, welcher ausreichend ist, um die Membran zu zerbrechen und einen Überschallgasstrom (welcher die pharmazeutischen Partikel enthält) zu erzeugen, durch die Düse zum Zuführen von dem stromabwärtigen Ende davon ausgeliefert. Die Partikel können somit von der nadellosen Spritze mit sehr hohen Geschwindigkeiten, welche leicht aufgrund des Zerbrechens der zerbrechbaren Membran erzielbar sind, ausgeliefert werden. Der Durchgang durch die Düse weist einen stromaufwärtigen zusammenlaufenden Abschnitt auf, welcher durch eine enge Öffnung zu einem stromabwärtigen auseinanderlaufenden Abschnitt führt. Der zusammenlaufende-auseinanderlaufende Durchgang wird verwendet, um das Gas auf Überschallgeschwindigkeit zu beschleunigen. Das Gas wird zuerst in der engen Öffnung auf Mach 1 gebracht und das stromabwärtige Auseinanderlaufen beschleunigt es auf eine stationäre Überschallgeschwindigkeit.

[0006] Mit den in US-Patent Nr. 5,630,796 beschriebenen Spritzen können Partikel in einem weiten Bereich von Geschwindigkeiten mit möglicherweise nicht gleichförmiger räumlicher Verteilung über der Zieloberfläche ausgeliefert werden. Eine Veränderung der Partikelgeschwindigkeit kann ein Zuführen hochwirksamer gepulverter Arzneimittel, Impfstoffe usw. zu bestimmten Zielschichten innerhalb der Haut erschweren. Weiterhin kann eine nicht gleichförmige räumliche Verteilung Probleme hervorrufen, welche besser werden würden, wenn eine gleichförmigere räumliche Verteilung erreicht werden könnte. Außerdem können Flussbetrachtungen innerhalb der Spritzen die maximale Größe des Zielbereichs auf dem Zielgewebe, über welches die Partikel ausgebreitet werden können, begrenzen, was die maximale Partikelnutzlastgröße begrenzt.

[0007] Zusätzlich kann bei den Spritzen, welche in US-Patent Nr. 5,630,796 beschrieben sind, das Zerbrechen der zerbrechbaren Membran den Betrieb der Spritze ziemlich laut machen, was ein Nachteil sein kann, wenn zum Beispiel kleine Kinder behan-

delt werden.

[0008] Es wäre vorteilhaft eine nadellose Spritze aufzuweisen, welche leise arbeitet und in welcher die Partikel über ein größeres Zielgebiet mit einer einigermaßen gleichförmigen Verteilung über dem Zielgebiet verteilt werden können. Durch Verteilen der Partikel der Nutzlast über ein größeres Zielgebiet mit guter Gleichförmigkeit der Partikelverteilung über dem Zielgebiet können größere Nutzlasten ausgeliefert werden.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0009] Gemäß einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zum Verteilen von Partikeln in einer Gasströmung von einer nadellosen Spritze bereitgestellt, wobei das Verfahren umfasst:

- (a) Strömen von Gas durch eine erste Verengung in einem Gasströmungsweg in einer Spritze, wodurch das Gas ausgedehnt wird und sein Druck reduziert wird, um einen Bereich mit einem verringerten Gasdruck bereitzustellen;
- (b) Ausnutzen des verringerten Gasdrucks, um eine Nutzlast von Partikeln von außerhalb des Gasströmungswegs in den Gasströmungsweg zu ziehen und um sie in der Gasströmung in dem Gasströmungsweg mitzunehmen; und
- (c) Leiten des Gases durch eine Abgabedüse, welche den Gasströmungsweg begrenzt, um so die mitgenommenen Partikel zu beschleunigen und um zu bewirken, dass die mitgenommenen Partikel am stromabwärtigen Ausgang der Düse im Wesentlichen über die gesamte Breite der Düse verteilt werden.

[0010] Durch Verteilen der Partikel in dem Strom des Gases von einer nadellosen Spritze, welche das Verfahren des obigen ersten Aspekts der vorliegenden Erfindung verwendet, können die Partikel der Haut oder Schleimhaut verabreicht werden, während der stromabwärtige Ausgang der Düse benachbart einem Zielbereich der Haut oder Schleimhaut angeordnet ist.

[0011] Gemäß einem zweiten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine nadellose Spritze zur Verwendung bei nadellosem Einspritzen von Partikeln in das Gewebe eines Wirbeltiersubjekts bereitgestellt, wobei die Spritze umfasst:

- einen Gasströmungsweg, welcher angeordnet ist, um Gas von einer Gasquelle zu empfangen;
- eine erste Verengung in dem Gasströmungsweg zum Verringern des Drucks des Gases, welches durch den Gasströmungsweg fließt;
- einen Partikeleinlass in Verbindung mit dem Gasströmungsweg, stromabwärts von wenigstens dem Anfang der ersten Verengung, welcher ermöglicht, dass eine Nutzlast von Partikeln über den Einlass unter der Wirkung von Gas mit einem verringerten Druck in

den Gasströmungsweg gezogen wird, um in dem Gas mitgenommen zu werden; und

eine Gas-/Partikelaustrittsdüse, welche den Gasströmungsweg begrenzt, zur Beschleunigung der hineingezogenen Partikel, welche in dem Gas mitgenommen werden, entlang derselben.

[0012] Die Verwendung eines reduzierten Druckes, um Partikel in den Gasströmungsweg zu ziehen, ermöglicht, auf die Membranen, welche bisherig verwendet wurden, um die Partikel zu halten, zu verzichten. Dies wiederum gewährleistet, dass die Vorrichtung leiser arbeitet, da das Geräusch, welches durch das Zerschneiden der Membran erzeugt wird, nicht länger vorhanden ist.

[0013] Vorzugsweise ist die Vorrichtung derart konstruiert und angeordnet, dass eine wesentliche Grenzschichtablösung zwischen der Wand der Düse und dem Gasstrahl vermieden wird, was auf diese Weise ermöglicht, dass die Partikel, welche in dem Gasstrahl aus dem Düsenausgang beschleunigt werden, im Wesentlichen über die volle Breite des stromabwärtigen Ausgangs der Düse verteilt werden können.

[0014] Durch Vermeiden erheblicher Grenzschichtablösung des Gasstrahls von der Düsenwand können die beschleunigten Partikel im Wesentlichen über den vollen Querschnitt der Düse an dem stromabwärtigen Ausgang der Düse verteilt werden. Es wurde herausgefunden, dass, wo die Düse einen auseinanderlaufenden stromabwärtigen Abschnitt aufweist, durch Erweitern der Länge der Düse, um den Durchmesser der Düse an ihrem stromabwärtigen Ausgang zu vergrößern, erheblich größere Zielbereiche auf der Haut oder Schleimhaut durch die Partikel durchdrungen werden können, bei guter Gleichförmigkeit der Verteilung über dem größeren Zielgebiet.

[0015] Gemäß einem dritten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zum Erzeugen einer Gasströmung in einer nadellosen Spritze bereitgestellt, wobei das Verfahren umfasst:

Strömen von Gas durch eine erste Verengung in eine Kammer mit einem vergrößerten Querschnitt, um einen Überschallgasstrahl in der Kammer auszubilden; Durchführen des Gasstrahls von der Kammer durch eine zweite Verengung in eine und entlang einer Düse.

[0016] Es wurde herausgefunden, dass die Verwendung von zwei Verengungen in dieser Art und Weise eine besonders vorteilhafte Methode des Erzeugens eines Gasströmungsfeldes ist, welches geeignet ist, Partikel in einer nadellosen Spritze zu beschleunigen.

KURZBESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0017] Ausführungsformen einer Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung werden nun unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen nur als Beispiele beschrieben werden, in welchen:

[0018] [Fig. 1](#) einen schematischen Querschnitt entlang der mittleren Längsachse des stromabwärtigen Endes einer ersten Ausführungsform einer nadellosen Spritze ist;

[0019] [Fig. 2](#) ein axialer Querschnitt entlang der Linie II-II in [Fig. 1](#) ist;

[0020] [Fig. 3](#) ein schematischer Querschnitt entlang der mittleren Längsachse einer nadellosen Spritze der ersten Ausführungsform der Erfindung ist, welche einen Druckknopfgaszylinder zeigt;

[0021] [Fig. 4](#) eine Draufsicht des Zielgebiets eines Gelziels darstellt, nachdem darauf mit Partikeln aus der ersten Ausführungsform einer Spritze geschossen wurde;

[0022] [Fig. 5](#) einen vergrößerten Querschnitt durch das Gelziel von [Fig. 4](#) darstellt, welche eine Partikelverteilung über und eine Durchdringung in dem Ziel zeigt;

[0023] [Fig. 6](#) ein schematischer Querschnitt entlang der mittleren Längsachse des stromabwärtigen Endes einer zweiten Ausführungsform einer nadellosen Spritze ist;

[0024] [Fig. 7](#) eine Ansicht von oben des Zielgebiets eines Gelziels ist, nachdem darauf von der zweiten Ausführungsform einer Spritze mit 1 mg Nutzlast von Partikeln geschossen wurde;

[0025] [Fig. 8](#) ein vergrößerter Querschnitt durch einen Teil des Gelziels der [Fig. 7](#) ist, welcher eine Partikelverteilung über und eine Durchdringung in dem Ziel zeigt;

[0026] [Fig. 9](#) ein vergrößerter Querschnitt durch die gesamte diametrale Breite des Gelziels der [Fig. 7](#) ist;

[0027] [Fig. 10](#) eine Ansicht von oben des Zielgebiets eines Gelziels ist, nachdem darauf aus der zweiten Ausführungsform der Spritze mit 2 mg Nutzlast von Partikeln geschossen wurde;

[0028] [Fig. 11](#) ein vergrößerter Querschnitt durch einen Teil des Gelziels der [Fig. 10](#) ist;

[0029] [Fig. 12](#) eine Ansicht von oben des Zielgebiets eines Gelziels ist, nachdem darauf von der zweiten Ausführungsform der Spritze mit 3 mg Nutzlast von Partikeln geschossen wurde;

[0030] [Fig. 13](#) ein vergrößerter Querschnitt durch einen Teil des Gelziels der [Fig. 12](#) ist;

[0031] [Fig. 14](#) ein schematischer Querschnitt entlang der mittleren Längsachse einer nadellosen Spritze gemäß einer dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist, welche eine alternative Geometrie einer ersten Verengung zeigt;

[0032] [Fig. 15](#) ein schematischer Querschnitt entlang der mittleren Längsachse einer nadellosen Spritze einer vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist, welche einen auseinanderlaufenden Abschnitt anstatt einer Partikel-Entrainment-Kammer zeigt;

[0033] [Fig. 16](#) ein Querschnitt entlang der mittleren Längsachse einer fünften Ausführungsform einer nadellosen Spritze ist;

[0034] [Fig. 17](#) ein schematischer Querschnitt in einem vergrößerten Maßstab entlang der mittleren Längsachse einer wegwerfbaren Arzneimittelskassette ist, welche zur Verwendung mit einer nadellosen Spritze geeignet ist;

[0035] [Fig. 18a–Fig. 18f](#) Ansichten einer Partikelkassette und einer Stopfenanordnung gemäß der vorliegenden Erfindung zeigt;

[0036] [Fig. 19](#) ein schematischer Querschnitt entlang der mittleren Längsachse einer nadellosen Spritze ist, welche eine Partikelkassette und einen Gasbehälter angeordnet zeigt;

[0037] [Fig. 20](#) eine Ansicht ähnlich der [Fig. 19](#) ist, aber mit einem verschiedenartigen Düsenabschnitt, welcher ein Auseinanderlaufen umfasst;

[0038] [Fig. 21](#) eine Ansicht ähnlich zu der von [Fig. 19](#) und [Fig. 20](#) ist, außer dass die Düse einen parallelseitigen Erweiterungsabschnitt umfasst;

[0039] [Fig. 22](#) ein schematischer Querschnitt über die mittlere Längsachse einer nadellosen Spritze gemäß einer sechsten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist, welche einen neuartigen Betätigungshebel zeigt;

[0040] [Fig. 23](#) ein schematischer Querschnitt entlang der mittleren Längsachse des stromabwärtigen Endes einer nadellosen Spritze gemäß einer siebten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist, welche einen Aufbau zum Einspritzen der Partikel in den Flussstrom zeigt;

[0041] [Fig. 24](#) ein schematischer Querschnitt entlang der mittleren Längsachse des stromabwärtigen Endes einer nadellosen Spritze gemäß einer achten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist, wel-

che einen Aufbau zum Verhindern einer Grenzschichtablösung des Strahls zeigt;

[0042] [Fig. 25](#) ein schematischer Querschnitt entlang der mittleren Längsachse des stromabwärtigen Endes einer nadellosen Spritze gemäß einer neunten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist, welche eine alternative Düsengeometrie zeigt, die als „Schnellausdehnungs“-Düse bezeichnet wird;

[0043] [Fig. 26](#) eine Ansicht von oben des Zielgebiets eines Gelziels, eine Seitenquerschnittsansicht des Ziels und eine vergrößerte Seitenquerschnittsansicht des Gelziels zeigt, nachdem darauf mit Partikeln von der Spritze der [Fig. 20](#) geschossen wurde;

[0044] [Fig. 27](#) ein schematischer Querschnitt entlang der mittleren Längsachse einer nadellosen Spritze ist, welche eine Dämpferanordnung zeigt, die um die Auslassdüse angeordnet ist;

[0045] [Fig. 28](#) eine Ansicht von oben des Zielgebiets des Gelziels, eine Seitenquerschnittsansicht durch das Gelziel und eine vergrößerte Seitenquerschnittsansicht durch das Gelziel ist, nachdem darauf mit Partikeln von der in [Fig. 27](#) gezeigten Spritze geschossen wurde;

[0046] [Fig. 29](#) eine Ansicht von oben des Zielgebiets des Gelziels, eine Seitenquerschnittsansicht durch das Gelziel und eine vergrößerte Seitenquerschnittsansicht durch das Gelziel ist, nachdem darauf mit Partikeln von der in [Fig. 21](#) gezeigten Spritze geschossen wurde;

[0047] [Fig. 30](#) eine Ansicht von oben des Zielgebiets des Gelziels, eine Seitenquerschnittsansicht durch das Gelziel und ein Diagramm ist, welches die Eindringtiefschwankung mit Position zeigt, nachdem auf das Gelziel mit Partikeln von der in [Fig. 20](#) gezeigten nadellosen Spritze geschossen wurde;

[0048] [Fig. 31](#) eine Ansicht von oben des Zielgebiets des Gelziels, eine Seitenquerschnittsansicht durch das Gelziel und ein Diagramm ist, welches die Eindringtiefschwankung mit Position zeigt, nachdem auf das Gelziel mit Partikeln von der in [Fig. 21](#) gezeigten nadellosen Spritze geschossen wurde;

[0049] [Fig. 32](#) eine Ansicht von oben des Zielgebiets des Gelziels, eine Seitenquerschnittsansicht durch das Gelziel und ein Diagramm ist, welches die Eindringtiefschwankung mit Position zeigt, nachdem auf das Gelziel mit Partikeln von der in [Fig. 21](#) gezeigten nadellosen Spritze geschossen wurde;

[0050] [Fig. 33](#) eine Ansicht von oben des Zielgebiets des Gelziels, eine Seitenquerschnittsansicht durch das Gelziel bzw. eine vergrößerte Seitenquerschnittsansicht durch das Gelziel ist, nachdem darauf

mit Partikeln von der in [Fig. 21](#) gezeigten Spritze geschossen wurde; und

[0051] [Fig. 34](#) eine Ansicht von oben des Zielgebiets eines Gelziels, eine Seitenquerschnittsansicht durch das Gelziel und eine vergrößerte Seitenquerschnittsansicht durch das Gelziel ist, nachdem darauf mit Partikeln von der in [Fig. 20](#) gezeigten Spritze geschossen wurde.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0052] Bevor die vorliegende Erfindung im Detail beschrieben wird, sollte selbstverständlich sein, dass diese Erfindung nicht auf bestimmte pharmazeutische Rezepturen oder Verfahrensparameter begrenzt ist, da diese natürlich variieren können. Es sollte ferner verständlich sein, dass die hierin verwendete Terminologie nur den Zweck des Beschreibens spezieller Ausführungsformen der Erfindung hat und nicht zur Beschränkung bestimmt ist.

[0053] Es muss vermerkt werden, dass die Singularformen „ein/eine“ und „der/die/das“, wie sie in dieser Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen verwendet werden, plurale Verweise einschließen, außer wenn der Kontext deutlich etwas anderes vorgibt. Somit umfasst zum Beispiel ein Bezug auf „ein therapeutisches Mittel“ eine Mischung aus zwei oder mehr derartigen Mitteln, ein Bezug auf „ein Gas“ umfasst Mischungen von zwei oder mehr Gasen usw.

DEFINITIONEN

[0054] Außer anderweitig definiert, weisen alle technischen und wissenschaftlichen Begriffe, welche hierin verwendet werden, die gleiche Bedeutung auf, wie üblicherweise von einem Fachmann, den die Erfindung betrifft, verstanden wird.

[0055] Die folgenden Begriffe werden wie nachfolgend bezeichnet definiert.

[0056] Der Begriff „nadellose Spritze“, wie er hierin verwendet wird, bezieht sich ausdrücklich auf ein Partikelabgabesystem, welches verwendet werden kann, um Partikel in ein und/oder über einem Gewebe abzugeben, wobei die Partikel eine durchschnittliche Größe im Bereich von ungefähr 0,1 bis 250 µm, vorzugsweise ungefähr 1 bis 70 µm, weiter vorzugsweise 10 bis 70 µm aufweisen. Partikel größer als ungefähr 250 µm können auch von dieser Vorrichtung abgegeben werden, wobei die obere Begrenzung der Punkt ist, an welchem die Größe der Partikel einen ungehörigen Schmerz und/oder Schaden an dem Zielgewebe bewirken würden. Die Partikel können mit hoher Geschwindigkeit abgegeben werden, zum Beispiel mit Geschwindigkeiten von mindestens ungefähr 150 m/s oder mehr, und weiter typisch mit Ge-

schwindigkeiten von ungefähr 250 bis 300 m/s oder höher. Derartige nadellose Spritzen wurden zuerst in US-Patent Nr. 5,630,796 von Bellhouse et al. beschrieben, welches demselben Anmelder gehört, und wurde seitdem in der internationalen Veröffentlichung Nr. WO 96/04947, WO 96/12513 und WO 96/20022 beschrieben, welche dem gleichen Anmelder gehört.

[0057] Diese Vorrichtungen können bei der transdermalen Zuführung eines therapeutischen Mittels in Haut- oder Schleimhautzielgewebe entweder in vitro oder in vivo (in situ) verwendet werden; oder die Vorrichtungen können bei transdermaler Zuführung von allgemeinen inerten Partikeln zum Zwecke nicht oder minimal invasiver Versuche eines Analyts von einem biologischen System verwendet werden. Da sich der Begriff nur auf Vorrichtungen bezieht, welche zur Abgabe von partikelförmigen Materialien geeignet sind, sind Vorrichtungen wie zum Beispiel Flüssigstrahleinspritzvorrichtungen ausdrücklich von der Definition einer „nadellosen Spritze“ ausgeschlossen.

[0058] Der Begriff „transdermale“ Zuführung erfasst intradermale, transdermale (oder „perkutane“) und transmukosale Verabreichung, d.h. Zuführung durch Übergang eines therapeutischen Mittels in und/oder durch Haut- oder Schleimhautgewebe. Siehe zum Beispiel Transdermal Drug Delivery: Development Issues and Research Initiatives, Hadgraft and Guy (eds.), Marcel Dekker, Inc., (1989); Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications, Robinson and Lee (eds.), Marcel Dekker Inc., (1987); und Transdermal Delivery of Drugs, Vols. 1–3, Kydonieus and Berner (eds.), CRC Press, (1987). Aspekte der Erfindung, welche hierin in dem Kontext des „transdermalen“ Zuführens beschrieben sind, sind, außer anderweitig beschrieben, für ein Anwenden einer interdermalen, transdermalen und transmukosalen Zuführung bestimmt. Das heißt, der vorliegende Erfindung sollte, außer ausdrücklich anderweitig genannt, unterstellt werden, gleichermaßen für interdermale, transdermale und transmukosale Zuführverfahren geeignet anwendbar zu sein.

[0059] Die Begriffe „therapeutisches Mittel“ und/oder „Partikel eines therapeutischen Mittels“, wie sie hierin verwendet sind, sehen eine beliebige Verbindung oder Mischung einer Substanz vor, welche, wenn sie einem Organismus (menschlich oder tierisch) verabreicht wird, eine gewünschte pharmakologische, immogenische und/oder physiologische Wirkung durch lokale und/oder systemische Einwirkung aufweist. Der Begriff umfasst daher die Verbindungen oder Chemikalien, welche herkömmlich als Arzneimittel, Impfstoffe und Biopharmazeutika, einschließlich Moleküle wie zum Beispiel Proteine, Peptide, Hormone, biologische Resonanzmodifikatoren, Nukleinsäuren, Genkonstrukte und dergleichen betrachtet werden. Insbesondere umfasst der Begriff „therapeutisches Mittel“ Verbindungen oder Zusam-

mensetzungen zur Verwendung in allen der wichtigen therapeutischen Bereichen, welche Adjuvantien, Anti-Infektiva, wie zum Beispiel Antibiotika und antivirale Mittel; Analgetika und analgetische Kombinationen; lokale und allgemeine Anästhetika; Anorektika; Antiarthritika; antiasthmatische Mittel; Antikonvulsiva; Antidepressiva; Antigene, Antihistaminika; antiinflammatorische Mittel; Mittel gegen Nausea; Antineoplastika; Antiprurigikosa; Antipsychotika; Antipyretika; Antispasmodika; cardiovaskulare Zubereitungen (einschließlich Kalziumkanalblocker, Betablocker, Beta-Agonisten und Antiarrhythmika); Antihypertensiva; Diuretika; Vasodilatoren; Stimulantien des zentralen Nervensystems; Husten- und Erkältungszubereitungen; Dekongestionsmittel; Diagnostika; Hormone; Knochenwachstumsstimulantien und Knochenresorptionsinhibitoren; Immunsuppressiva; Muskelrelaxantien; Psychostimulantien; Sedativa; Tranquillizer; Proteinpeptide und Fragmente davon (entweder natürlich vorkommend, chemisch synthetisiert oder rekombinant hergestellt); und Nucleinsäuremoleküle (polymere Formen von zwei oder mehr Nucleotiden, entweder Ribonucleotide (RNS) oder Desoxyribonucleotide (DNS) einschließlich sowohl doppel- als auch einsträngige Moleküle, Genkonstrukte, Expressionsvektoren, Antisense-Moleküle und dergleichen) aufweisen, jedoch nicht darauf beschränkt sind.

[0060] Partikel eines therapeutischen Mittels, allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Mitteln, werden typischerweise als pharmazeutische Zusammensetzungen angefertigt, welche ein oder mehrere hinzugefügte Materialien, wie zum Beispiel Träger, Vehikel und/oder Exzipientien enthalten können. „Träger“, „Vehikel“ und „Exzipientien“ beziehen sich im Allgemeinen auf im Wesentlichen inerte Materialien, welche ungiftig sind und nicht mit anderen Komponenten der Zusammensetzung in einer schädlichen Art und Weise zusammenwirken. Diese Materialien können verwendet werden, um die Menge der Feststoffe in partikulären pharmazeutischen Zusammensetzungen zu erhöhen. Beispiele geeigneter Träger weisen Wasser, Silikon, Gelatine, Wachse und ähnliche Materialien auf. Beispiel normalerweise verwendeter „Exzipientien“ weisen pharmazeutische Güteklassen von Dextrose, Saccharose, Lactose, Trehalose, Mannitol, Sorbitol, Inositol, Dextran, Stärke, Cellulose, Natrium- oder Kalziumphosphate, Kalziumsulfate, Zitronensäure, Weinsäure, Glycin, hochmolekulargewichtige Polyethylenglykole (PEG) und Kombinationen daraus auf. Zusätzlich kann es wünschenswert sein, ein geladenes Lipid und/oder Detergens in den pharmazeutischen Zusammensetzungen aufzuweisen. Derartige Materialien können als Stabilisatoren, Antioxidantien verwendet werden oder zum Reduzieren der Möglichkeit einer lokalen Irritation an der Stelle der Verabreichung verwendet werden. Geeignete geladene Lipide weisen, ohne Begrenzung, Phosphatidylcholine (Lecithin) und dergleichen auf. Detergentien werden typischerweise ein nicht-ioni-

sches, anionisches, kationisches oder amphoter Tensid sein. Beispiele geeigneter Tenside weisen beispielsweise Tergitol®- und Triton®-Tenside (Union Carbide Chemicals and Plastics, Danbury, CT), Polyoxyethylensorbitane, zum Beispiel TWEEN®-Tenside (Atlas Chemical Industries, Wilmington, DE), Polyoxyethylenether, zum Beispiel Brij, pharmazeutisch annehmbaren Fettsäureester, zum Beispiel Laurylsulfat und Salze davon (SDS) und ähnliche Materialien auf.

[0061] Der Begriff „Analyt“ wird hierin in seinem breitesten Sinn verwendet, um beliebige spezielle Substanzen oder Komponenten zu bezeichnen, die jemand in einer physikalischen, chemischen, biochemischen, elektrochemischen, photochemischen, spektrophotometrischen, polarimetrischen, colorimetrischen oder radiometrischen Analyse zu detektieren und/oder messen wünscht. Ein detektierbares Signal kann entweder direkt oder indirekt von einem derartigen Material erhalten werden. In einigen Anwendungen ist das Analyt ein physiologisches Analyt von Bedeutung (zum Beispiel ein physiologisch aktives Material), zum Beispiel Glucose, oder eine Chemikalie, welche eine physiologische Wirkung aufweist, wie zum Beispiel eine Arznei oder ein pharmakologisches Mittel.

[0062] Der Begriff „Probenehmen“, wie er hierin verwendet wird, bedeutet Entnahme einer Substanz, typischerweise eines Analyss, von einem biologischen System über eine Membran, im Allgemeinen über Haut oder Gewebe.

ERSTE AUSFÜHRUNGSFORM

[0063] [Fig. 1](#) ist ein schematischer Querschnitt entlang der mittleren Längsachse des stromabwärtigen Endes einer ersten Ausführungsform einer nadelloser Spritze gemäß der vorliegenden Erfindung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Gasquelle weggelassen. Eine mögliche Gasquellenanordnung wird später in Verbindung mit [Fig. 3](#), [Fig. 16](#) und [Fig. 19–Fig. 22](#) beschrieben werden.

[0064] In [Fig. 1](#) weist das Hauptgehäuse **1** der Spritze eine mittige Öffnung auf, welche sich dadurch erstreckt, um ein Lumen auszubilden, welches den Gasströmungsweg durch die Spritze begrenzt, in deren stromabwärtigen Ende eine Düse **2** eingepasst ist. Wie ersichtlich ist, ist die Bohrung **3** der Düse, außer einer kurzen Schrägen an ihrem stromaufwärtigen Ende, im Wesentlichen parallelseitig.

[0065] Eine Schalldüse **4** ist im Allgemeinen auf halbem Weg entlang der mittleren Öffnung des Hauptgehäuses **1** eingepasst. Diese Schalldüse **4** ist mit einer Öffnung versehen, welche eine erste Verengung oder Einengung **5** für den Strom des Gases durch das Hauptgehäuse **1** ausbildet. In dieser Ausführungs-

form nimmt die erste Verengung die Form von zwei aufeinanderfolgenden ziemlich abrupten Einengungen **5a**, **5b** an. Die Öffnung der ersten Verengung ist koaxial zu der mittleren Längsachse der Bohrung **3** der Düse **2**.

[0066] Der Abschnitt der Schalldüse **4**, welcher das stromabwärtige Ende der Einengung **5b** ausbildet, ragt nach außen (in einer stromabwärtigen Richtung) von der flachen stromabwärtigen Hauptfläche **6** der Schalldüse **4** hervor. Obwohl dies nicht gezeigt ist, kann die Schalldüse **4** innerhalb der mittleren Öffnung des Hauptgehäuses **1** durch zusammenwirkende Schraubgewinde oder eine Presspassung in Verbindung mit einer stromabwärtigen Schulter, welche durch das Hauptgehäuse **1** ausgebildet ist, in der Position gehalten werden.

[0067] Es wird vermerkt werden, dass die flache stromabseitige Hauptfläche **6** der Schalldüse **4** stromaufwärts beabstandet von der stromaufwärtigen Fläche **7** der Düse **2** angeordnet ist. Die beiden Flächen **6**, **7** definieren in Kombination mit der mittleren Öffnung des Hauptgehäuses **1** zwischen diesen beiden Flächen **6**, **7** eine Kammer **8** für Partikel-Entrainment.

[0068] Das stromaufwärtige Ende der Düse **2** bildet eine zweite Verengung oder Einengung **9** für die Gasströmung durch das Hauptgehäuse **1**. In dieser Ausführungsform ist diese Verengung **9** wiederum eine ziemlich abrupte Einengung. Die Düse **2** begrenzt den Gasströmungsweg, d.h. sie umgibt und definiert den Raum durch welchen das Gas fließen kann. Die Schalldüseneinengung **5b** weist einen erheblich reduzierten Strömungsquerschnitt relativ zu dem Strömungsquerschnitt der Partikel-Entrainment-Kammer **8** auf. Ähnlich weist die zweite Verengung **9** einen stark reduzierten Strömungsquerschnitt relativ zu dem Strömungsquerschnitt der Kammer **8** auf. In der dargestellten Ausführungsform ist die Düse **2** 50 mm lang, der Durchmesser der Schalldüseneinengung **5b** beträgt 1 mm und der Durchmesser der Abgabedüseneinengung **9** beträgt 2,3 mm. Im Gegensatz dazu beträgt der Durchmesser der Partikel-Entrainment-Kammer **8** 5 mm. Demzufolge ist der Strömungsquerschnitt der zweiten Verengung **9** näherungsweise 5,3 mal größer als der Strömungsquerschnitt der ersten Verengung **5**. Das Verhältnis der Strömungsquerschnitte zwischen den ersten und zweiten Verengungen **5**, **9** ist von Bedeutung für das Funktionieren der Spritze.

[0069] Ein Partikeleinlass in Form eines Partikeleinlassdurchgangs **10** ist bereitgestellt, welcher sich radial durch das Hauptgehäuse **1** erstreckt. Das radial am weitesten innen befindliche Ende des Partikeleinlassdurchgangs **10** öffnet sich in die Partikel-Entrainment-Kammer **8** und das radial äußere Ende des Durchgangs **10** ist angeordnet, um mit einer Partikel-

quelle **11**, welche eine Nutzlast von Partikeln enthält, in Verbindung zu stehen.

[0070] Wie aus [Fig. 1](#) ersichtlich, ist die stromaufwärtige Spitze der Schalldüse **4**, welche die erste Verengung **5** definiert (die wiederum Einengungen **5a** und **5b** umfasst), im Allgemeinen übereinstimmend mit der mittleren Längsachse des Partikeleinlassdurchgangs **10**. Es wird geglaubt, dass diese relative Anordnung von Bedeutung ist, wenn, wie nachfolgend beschrieben, Partikel als ein Ergebnis des Erzeugens eines Bereichs mit reduziertem Druck (in dieser Ausführungsform unteratmosphärisch) innerhalb der Kammer **8** in die Partikel-Entrainment-Kammer **8** zu ziehen sind. Wenn der Partikeleinlassdurchgang **10** in Verbindung mit einem Abschnitt der Partikel-Entrainment-Kammer **8**, welche bei atmosphärischem Druck oder höher ist, ist, werden Partikel nicht in die Partikel-Entrainment-Kammer **8** gezogen, wenn die Spritze abgefeuert wird, in der Annahme, dass die Partikelquelle bei atmosphärischem Druck ist.

[0071] In der in [Fig. 1](#) dargestellten Ausführungsform weist die Partikelquelle **11** die Ausgestaltung einer entfernbaren Kassette mit einem mittleren Vorratsbehälter **12**, in welchem die Nutzlast der (nicht gezeigten) Partikel abgelegt ist, auf. Wenn die Kassette mit einer Aussparung, welche an der äußeren Seitenwand des Hauptgehäuses **1** vorgesehen ist, zum Beispiel um eine Presspassung damit auszubilden, in Eingriff ist, ist ein Loch in der Kassette, welches an der Basis des Vorratsbehälters **12** bereitgestellt ist, in Verbindung mit dem Partikeleinlassdurchgang **10**. Das obere Ende des Vorratsbehälters **12** ist offen zu der Atmosphäre.

[0072] Um die in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) dargestellte Spritze zu betreiben, ist eine Gasquelle notwendig, um die mittlere Öffnung des Hauptgehäuses **1** stromaufwärts der Schalldüse **4** (d.h. links der Schalldüse **4**, wie in [Fig. 1](#) gezeichnet) unter Druck zu setzen. Diese Gasquelle kann die Ausgestaltung eines Gasbehälters annehmen, welcher mit einem (nicht gezeigten) Knopfzylinder verbunden ist, wobei Betätigen des Knopfzylinders eine vorbestimmte Menge von Gas (zum Beispiel 5 ml) freisetzt, was der Gasquelle ermöglicht, verwendet zu werden, um der Reihe nach mehrere einzelne Nutzlasten von Partikeln abzugeben, ohne nachgeladen zu werden. Wahlweise kann ein geschlossener Gaszylinder, welcher eine einzelne Dosis eines Gases enthält, die für eine einzelne nadellose Injektion ausreichend ist, bereitgestellt werden. Diese letzte Anordnung ist, wie nachfolgend beschrieben wird, bevorzugt. Das bevorzugte Gas für die Gasquelle ist Helium, wobei der Gaszylinder Heliumgas bei einem Druck zwischen 15 und 35 bar, vorzugsweise ungefähr 30 bar enthält. Das bevorzugte Treibergas ist Helium, da es eine wesentlich höhere Gasgeschwindigkeit als Luft, Stickstoff oder

CO₂ abgibt. Die Verwendung von CO₂ als Quelle eines Antriebsgases ist jedoch vordergründig sehr attraktiv. Jedoch aufgrund der großen Streubreite des Sättigungsdrucks von CO₂ mit der Temperatur und der viel niedrigeren Geschwindigkeiten, welche damit erreichbar sind, kann die Verwendung von CO₂ begrenzt sein. Ein Knopfbehälter **61** für einen Schuss, welcher einen Kolben **64** und ein Hülsengehäuse **62**, das einen Gasvorratsraum **63** definiert, umfasst, ist angebracht an die Spritze der [Fig. 1](#) in [Fig. 3](#) gezeigt.

[0073] Um die nadellose Spritze zu betreiben, wird bei Verwendung ein bekanntes Volumen von Gas bei einem bekannten Druck plötzlich von der (nicht gezeigten) Gasquelle in die mittige Öffnung des Hauptgehäuses an der stromaufwärtigen Seite der Schalldüse **4** plötzlich freigesetzt. Der anfängliche Druck ist ausreichend hoch um einen gedrosselten Gasstrom an dem Ausgang der Schalldüse **4** an ihrer schmalsten Einengung **5b** aufzubauen. Der schallnahe Gasstrahl, welcher von der Einengung **5b** in die Partikel-Entrainment-Kammer **8** ausströmt, dehnt sich aus, um einen Bereich mit reduziertem Druck in der Partikel-Entrainment-Kammer **8**, in ähnlicher Art und Weise zu dem Venturi-Effekt, zu erzeugen. Der Bereich mit reduziertem Druck ist in dieser Ausführungsform unteratmosphärisch. Es ist dieser Bereich mit unteratmosphärischem Druck, welcher zusammen mit dem atmosphärischen Druck in der Partikelquelle **11** eine Nutzlast von Partikeln aus dem Vorratsbehälter **12** der Partikelquelle **11** in die Kammer **8** entlang dem Partikeleinlassdurchgang **10** zieht und dadurch bewirkt, dass die hereingezogenen Partikel in den sich ausdehnenden Gasstrahl in der Partikel-Entrainment-Kammer **8** gemischt und mitgerissen werden.

[0074] Wie in allen Ausführungsformen wird vorzugsweise Helium als das Antriebsgas verwendet. Das Gas, welches aus der Vorrichtung herausströmt, ist jedoch eigentlich eine Mischung von Helium und Luft aufgrund der Luft, welche zusammen mit den Partikeln über den Partikeleinlassdurchgang **10** gezogen wird. Typischerweise umfasst das Gas näherungsweise 15% Luft (Massenanteil) beim Ausgang (der Rest ist Helium).

[0075] Die relativen Größen der ersten und zweiten Verengungen **5**, **9** sowie der Abstand in Längsrichtung dazwischen ist derart, um den sich ausdehnenden, auseinanderlaufenden Gasstrahl darin zu verstärken, an die Wände der zweiten Verengung **9** anzusetzen und an die Wände der Düse **2** angesetzt zu bleiben, wenn der Strahl die Bohrung **3** der Düse **2** abwärts passiert. Man denkt, dass der Radius der Kammer **8** nicht besonders wichtig ist, obwohl er groß genug sein sollte, so dass ein freier Strahl in der Kammer ausgebildet werden kann. Indem der Gasstrahl angesetzt bleibt und somit eine Grenzschichtablösung des Gasstrahls von der Wand der zweiten

Verengung **9** und der Düsenbohrung **3** erheblich vermieden wird, werden die in dem Gasstrahl mitgerissenen Partikel im Wesentlichen über den gesamten Querschnitt der Düsenbohrung **3** verteilt. Wenn der Gasstrom mit darin mitgerissenen Partikeln den stromabwärtigen Ausgang der Düse verlässt und auf einen Zielbereich eines Gewebes (zum Beispiel Haut oder Schleimhaut), welches in dichter Nähe zu dem Düsenausgang angeordnet ist, aufprallt, wird auf diese Art und Weise die Größe des Zielbereichs, welcher durch die Partikel beeinflusst wird, im Wesentlichen gleich der Größe der Bohrung **3** an dem stromabwärtigen Ausgang der Düse **2** sein und die Partikel werden über den Zielbereich gut verteilt sein. Indem die Ausbildung einer erheblichen Konzentration der Partikel innerhalb des Kerns des Zielbereichs mit keinen oder wenigen Partikeln in der Nähe des Rands des Zielbereichs vermieden wird, können vergrößerte Nutzlasten von Partikeln abgegeben werden, ohne dass der mittlere Kern des Zielbereichs mit Partikeln überladen wird.

BEISPIEL DER LEISTUNGSFÄHIGKEIT EINER ERSTEN AUSFÜHRUNGSFORM

[0076] Wenn eine Spritze ähnlich zu der in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) dargestellten mit einem 5 mm Knopfzylinder, (welcher in [Fig. 3](#) gezeigt ist) welcher mit Luft mit einem Druck von näherungsweise 30 bar gefüllt ist, betätigt wurde, und eine 1,0 bis 1,5 mg Nutzlast eines 55 µm Lidocainpulvers verwendet wird, war die Spritze in der Lage die Nutzlast in einer derartigen Art und Weise auszuliefern, einen 2 bis 3 mm Durchmesser eines Unterarms innerhalb einer Minute einheitlich zu anästhesieren. In Anbetracht davon, dass der Durchmesser der Düsenbohrung **3** an dem Ausgang 2,3 mm betrug, wird die gute Verteilung der Partikel über einem Zielbereich, welcher im Wesentlichen gleich dem Bereich der Düsenbohrung **3** an dem Düsenausgang **2** ist, anerkannt werden.

[0077] Vergleichbare Leistungsfähigkeit wurde mit einem Behälter, welcher Helium bei einem Druck von 20 bar enthält, erreicht. Bei Verwendung der in den [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) dargestellten Spritze mit dem 2,3 mm Düsenbohrungsausgangsdurchmesser wurde eine zufriedenstellende Anästhesie erzielt. Heliumantriebsgas ist in jedem Fall gegenüber Luft vorzuziehen, da es ein gleichmäßigeres Verhalten ergibt.

[0078] Leistungsvergleiche (von denen später mehr) zwischen den verschiedenen Ausführungsformen wurden durch Entladen der Ausführungsform der Vorrichtung, welche mit einer bekannten Nutzlast (zwischen 1 mg und 3 mg) von Polystyrolkugeln mit 48 µm Durchmesser geladen ist, über einem 3% Agargelziel durchgeführt. Belüftete Abstandshalter wurden an das Ende der Vorrichtungsdüse angepasst um die Vorrichtung in einem festen Abstand von der Zieloberfläche und einem rechten Winkel zu

ihr zu halten. Nach dem Abfeuern der Spritze wurde dann das Agar photographiert, um den zugeführten Abdruck aufzuzeichnen. Das Gelziel wurde dann über seinen Durchmesser in Scheiben geschnitten und dünne Abschnitte wurden durch ein Mikroskop photographiert um die Tiefe des Eindringens der einzelnen Partikel zu ermitteln.

[0079] [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) zeigen den Abdruck und das Eindringen von Polystyrolkugeln in der Nähe der Mitte des Ziels, welche von der ersten Ausführungsform der Vorrichtung bei den Bedingungen, welche zum Bereitstellen der Anästhesie mit Lidocain zu Grunde lagen (d.h. 3 ml Zylinder, welcher mit Helium bei 20 bar gefüllt ist), zugeführt wurden. Der Abdruckdurchmesser betrug 3 mm und die maximale Tiefe der Partikeleindringung betrug näherungsweise 180 µm.

ZWEITE AUSFÜHRUNGSFORM

[0080] Obwohl die anästhetische Leistung der Vorrichtung aus [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) rasch und wirkungsvoll aufgrund der im Allgemeinen paralleelseitigen Beschaffenheit der Bohrung **3** in der Düse **2** war, war der Zielbereich auf dem Zielgewebe noch ziemlich klein (in der Größenordnung von 3 mm Durchmesser).

[0081] [Fig. 6](#) zeigt eine zweite Ausführungsform einer Spritze, in welcher die Düse, anstatt eine im Wesentlichen paralleelseitige Bohrung aufzuweisen, eine deutlich auseinanderlaufende aufweist. In [Fig. 6](#) wurden Komponenten, welche ähnlich zu Komponenten in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) sind, die gleichen Bezugszeichen gegeben. Die Bezugszeichen, welche der Düse zugeordnet sind, wurden jedoch geändert.

[0082] In der Anordnung der [Fig. 6](#) umfasst die Düse **15** einen kurzen stromaufwärtigen paralleelseitigen Abschnitt **16**, welcher in einen langen auseinanderlaufenden stromabwärtigen Abschnitt **17** führt. In der Ausführungsform der [Fig. 6](#) beträgt der Durchmesser des stromaufwärtigen paralleelseitigen Abschnitts **16** 2,3 mm. Dieser Abschnitt **16** bildet die zweite Verengung oder Einengung **18** für einen Gasstrom aus. In der Ausführungsform der [Fig. 6](#) beträgt der Durchmesser des minimalen Bereichs der ersten Verengung oder Einengung **5** 1,0 mm, so dass der Bereich des Flussquerschnitts der zweiten Verengung **18** näherungsweise 5,3 mal dem Bereich des Flussquerschnitts der ersten Verengung **5** entspricht.

[0083] Die Länge des stromaufwärtigen paralleelseitigen Abschnitts **16** der Bohrung der Düse **15** beträgt 7 mm. Nach dem stromaufwärtigen paralleelseitigen Abschnitt **16** weist der auseinanderlaufende stromabwärtige Abschnitt **17** einen konischen Winkel von näherungsweise 8,8° auf und läuft auseinander, um die Bohrung der Düse **15** mit einem 10 mm Ausgangsdurchmesser an dem stromabwärtigen Aus-

gang **19** der Düse bereitzustellen.

[0084] Der auseinanderlaufende Abschnitt **17** ist gedacht, um zu ermöglichen, dass die Strahlausgabe von der Schalldüse **4** sich fortgesetzt supersonisch ausbreitet, bevor er durch eine Reihe von indirekten Stößen zusammenbricht.

BEISPIELE DER LEISTUNGS DER ZWEITEN AUSFÜHRUNGSFORM

[0085] Wenn die Spritze der [Fig. 6](#) mit der Gasquelle als ein 5 mm Zylinder, welcher mit Helium bei 25 bar gefüllt ist, abgefeuert wurde, wurde eine 1 mg Nutzlast eines Lidocainpulvers erfolgreich über ein Zielgebiet mit einem Durchmesser von gerade über 10 mm, näherungsweise gleich dem Durchmesser dem stromabwärtigen Ausgang **19** der Düse, verteilt. Die maximale Partikeleindringung wurde zu ungefähr 180 µm bestimmt. Wieder war die Partikelverteilung über dem Zielbereich höchst gleichmäßig. [Fig. 7](#) ist eine Ansicht von oben des Agarziels. [Fig. 8](#) ist ein vergrößerter Querschnitt einer diametralen Scheibe durch das Agarziel, welche die Eindringung der einzelnen Partikel zeigt. [Fig. 9](#) ist eine Rekonstruktion einer 10 mm breiten diametralen Scheibe durch das Agarziel, welche die Gleichförmigkeit der Verteilung und Eindringung der Partikel über der vollen Breite des Ziels zeigt.

[0086] Wie bei der ersten Ausführungsform, wird bei der zweiten Ausführungsform geglaubt, dass die gute Verteilung der Partikel über einem Zielbereich, welcher im Wesentlichen gleich der Größe der Düse an dem stromabwärtigen Ausgang der Düse ist, durch die relativ minimalen Größen der ersten und zweiten Verengungen **5**, **16**, den Abstand, durch welchen sie getrennt beabstandet sind, und die Anordnung des Partikeleinlassdurchgangs **10** relativ zu dem Ausgang der ersten Verengung und dem Eingang zu der zweiten Verengung beeinflusst ist. In der zweiten Ausführungsform wird ferner geglaubt, dass es vorteilhaft ist, einen stromabwärtigen parallelseitigen Abschnitt **16** vor dem stromaufwärtigen auseinanderlaufenden Abschnitt **16** aufzuweisen, da geglaubt wird, dass der parallelseitige Abschnitt **16** ein Beruhigen des Gasstroms und ein Wiederansetzen an die Düsenwände des auseinanderlaufenden Gasstrahls, welcher von der ersten Verengung **5** ausströmt, unterstützt.

KLINISCHE ERPROBUNGSERGEBNISSE

[0087] Eine klinische Erprobung im kleinen Maßstab wurde mit den ersten und zweiten Ausführungsformen der Spritze durchgeführt, um ihre Wirksamkeit zu testen, wenn Lidocain der menschlichen Haut zugeführt wird.

[0088] Fünf Freiwilligen wurden 1,5 mg Lidocain auf

ihre hohlhandseitigen Unterarme verabreicht. Nach drei Minuten wurden zwei Nadelproben verwendet, um den erfahrenen Schmerz an der behandelten Stelle mit der an einer unbehandelten Stelle in der Nähe zu vergleichen. Alle außer einem der Freiwilligen befanden, dass die Nadelproben an den aktiven Stellen weniger schmerzhaft waren als die an den nicht aktiven Stellen. Anschließend wurden zwei Freiwillige mit Lidocainverabreichungen an der Fossa getestet. Beide befanden, dass die behandelten Stellen vollständig schmerzfrei waren.

[0089] Die erste Ausführungsform der Spritze erschien wirksamer über einen kleinen Bereich des Unterarms zu sein als die zweite Ausführungsform der Spritze, welche mit der gleichen Partikelnutzlast verwendet wurde. Da jedoch die Partikeleindringtiefe in beiden Fällen ähnlich war, ist eine wahrscheinliche Erklärung für dieses, dass nicht ausreichend Lidocainpartikel mit der zweiten Ausführungsform der Spritze auf das 10 mm Durchmesser Zielgebiet verabreicht wurden. [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#) zeigen die Wirkung eines Verdoppelns der Nutzlast von 1 mg auf 2 mg in der zweiten Ausführungsform. Die Eindringtiefe ist geringfügig auf 160 µm (von 180 µm) reduziert, aber die Partikel sind dichter gepackt.

[0090] Die zweite Ausführungsform der Spritze wurde auch durch Erweitern ihrer Düse **15** in der Länge verändert. Durch Beibehalten des gleichen Verjüngungswinkels von 8,8° wurde der Durchmesser der Düse an ihrem stromabwärtigen Ausgang **19** von 10 mm auf **14** mm erhöht. Diese veränderte Anordnung wurde mit einer 3 mg Nutzlast von Lidocainpulver unter Verwendung eines 5 ml Zylinders mit Helium bei 30 bar getestet. Die Ergebnisse sind in [Fig. 12](#) und [Fig. 13](#) gezeigt. Obwohl die Eindringtiefe wiederum geringfügig (auf 140 µm) gefallen ist, wurde immer noch beobachtet, dass das Pulver im Wesentlichen gleichförmig über dem gesamten Zielgebiet verteilt wurde, wobei das Zielgebiet natürlich dieses Mal einen Durchmesser von näherungsweise 14 mm aufweist.

DRITTE AUSFÜHRUNGSFORM

[0091] Die zuvor beschriebenen ersten und zweiten Ausführungsformen verwenden eine erste Verengung oder Einengung **5**, um ein Gebiet mit verringertem Druck zu erzeugen, welches verwendet wird, um eine Nutzlast von Partikeln hineinzuziehen. Die erste Verengung oder Einengung umfasst, wie beschrieben, eine stromaufwärtige Einengung **5a** und eine stromabwärtige Einengung **5b**. Es ist die kleinere stromabwärtige Einengung **5b**, welche während einer Verwendung gedrosselt wird. Die dritte Ausführungsform bezieht sich auf eine Veränderung dieser Geometrie, welche die zweistufige Verengung der ersten und zweiten Ausführungsformen durch eine gleichmäßig sich verjüngende Verengung **5'** ersetzt.

Wie in [Fig. 14](#) gezeigt verjüngt sich die Verengung **5'** von einem Durchmesser von 6 mm an dem stromaufwärtigen Ende zu einem Durchmesser von 1,2 mm an dem stromabwärtigen Ende über eine Länge von ungefähr 17 mm. Wie bei den ersten und zweiten Ausführungsformen neigt das Hochdruckgas, welches an dem stromaufwärtigen Ende der Verengung vorliegt, dazu, seinen Druck zu reduzieren, wenn es entlang des Gasströmungswegs durch die Verengung **5'** und in die Kammer **8** fließt. Dieser reduzierte Druck kann dann verwendet werden, um eine Nutzlast von Partikeln von der (in [Fig. 14](#) nicht gezeigten) Partikelquelle **11** hineinzuziehen.

[0092] Die Kammer **8** ist die bevorzugte Position für den (in [Fig. 14](#) nicht gezeigten) Partikeleinlassdurchgang **10** und es wurde herausgefunden, dass der schallnahe Gasstrahl, welcher tatsächlich ausgebildet wurde, die Partikel derart mitreißt, dass sie gleichmäßig in dem Gasstrom verteilt sind. Es ist jedoch nicht wesentlich, dass die Partikel in dieser Kammer eingeführt werden und tatsächlich können sie an einer beliebigen Stelle in der Vorrichtung, wo ein Bereich mit reduziertem Druck in dem Gasströmungsweg vorhanden ist, eingeführt werden. Da der reduzierte Druck von dem Venturi-Effekt, welcher durch die erste Verengung **5'** bewirkt wird, herrührt, ist die Vorrichtung immer noch wirksam, wenn die Partikel stromaufwärtig von der Kammer **8** in der ersten Verengung **5'** eingeführt werden. Es ist ausreichend, dass der Gasströmungspfad begonnen hat, sich an der Position, wo der Partikeleinlassdurchgang **10** angeordnet ist, zu verengen, so dass dort eine Reduktion des Luftdrucks vorhanden ist, welcher ausreichend ist die Partikel hineinzuziehen. Ebenso kann der Partikeleinlassdurchgang **10** stromabwärtig von der Kammer **8** entweder an der zweiten Verengung **9** oder stromabwärtig davon in der Düsenbohrung **3** angeordnet sein. Es wurde herausgefunden, dass der Gasdruck an diesen Stellen auf einen Wert reduziert ist, welcher ausreichend ist, den Hineinzieheffekt der Partikel zu bewirken.

[0093] Die dritte Ausführungsform arbeitet insofern in einer sehr ähnlichen Art und Weise wie die ersten und zweiten Ausführungsformen, als dort eine erste Verengung oder Einengung gefolgt von einer Kammer mit vergrößertem Querschnitt gefolgt von einer anderen Verengung oder Einengung bereitgestellt ist. Es wird geglaubt, dass die Kammer des vergrößerten Querschnitts eine Unstetigkeit für den Gasstrom bereitstellt, welche zu der Erzeugung eines schallnahen Strahls innerhalb der Kammer führt, wobei der Strahl die Kammer passiert und an die Wände der Düsenbohrung **3** in dem Bereich der zweiten Verengung **9** ansetzt. Wenn der schallnahe Strahl die zweite Verengung betritt, wird eine normale Schockwelle über die zweite Verengung ausgebildet, welche den Druck erhöht und die Geschwindigkeit des Gases verringert. Der Düsenabschnitt dient dann zum

Beschleunigen der Partikel in dem bereits sich schnell bewegenden Gasstrom.

[0094] Wie bereits erwähnt, denkt man, dass die ersten und zweiten Ausführungsformen (mit parallelseitigen Düsenbohrung **3**) eine spezielle Anwendung in der Zahnmedizin aufweisen, wo es nützlich ist, eine Durchdringung eines kleinen Zielgebiets zu erreichen, und wo die Schleimhautoberflächen verhältnismäßig einfach zu durchdringen sind. Dies wiederum bedeutet, dass niedrige Antriebsdrücke verwendet werden können (d.h. der Druck, welcher an der ersten Verengung **5** vorliegt), wie zum Beispiel 10 bar. Es wurde herausgefunden, dass, je niedriger der Antriebsdruck, um so geringer ist ein Geräusch, welches von der Vorrichtung erzeugt wird.

[0095] In allen Ausführungsformen ist der Massendurchfluss des Gases durch die Vorrichtung von dem Antriebsdruck und dem kleinsten Querschnitt des Strömungsbereichs in der

[0096] Vorrichtung bestimmt. Der kleinste Bereich ist vorzugsweise die erste Verengung **5**, **5'**. Somit wird erwartet, dass die erste Verengung im normalen Betrieb gedrosselt wird.

VIERTE AUSFÜHRUNGSFORM

[0097] [Fig. 15](#) zeigt eine vierte Ausführungsform einer nadellosen Spritze gemäß der vorliegenden Erfindung, in welcher die Kammer **8** durch einen auseinanderlaufenden Abschnitt **60** ersetzt wurde. Die erste Verengung oder Einengung **5'** ist als eine mit einer verjüngten Form ähnlich zu der in [Fig. 14](#) gezeigt, obwohl die zweistufige erste Verengung **5a**, **5b** der Ausführungsformen von [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) auch zulässig wären. In dieser Ausführungsform ist keine zweite derartige Verengung vorhanden, da dort keine Kammer **8** vorhanden ist, und der Gasströmungsweg läuft von dem Punkt des minimalen Querschnitts der ersten Verengung **5'** zu dem Querschnitt der Düsenbohrung **3** auseinander. Diese Änderung der Geometrie bedeutet, dass kein schallnaher Strahl ausgebildet wird und stattdessen die Konfiguration wie eine zusammenlaufende-auseinanderlaufende Düse arbeitet, welche den Strom auf Überschallgeschwindigkeit (mit niedrigem statischem Druck) beschleunigt. Die Partikelnutzlast kann an einem beliebigen Punkt in den Gasstrom eingeführt werden, wo der Druck niedrig genug ist, um zu bewirken, dass die Hereinziehungswirkung stattfindet. Praktisch ist dies eine Position zwischen einem Punkt in der Verengung **5'**, wo sich der Druck ausreichend reduziert hat, bis zu einem Punkt in der Düsenbohrung **3** ausreichend weit stromaufwärtig, um den Partikeln eine angemessene Verweildauer in der Düse zu geben, um die gewünschte Geschwindigkeit zu erreichen. Somit kann der Partikeleinlassdurchgang **10** irgendwo in dem auseinanderlaufenden Abschnitt **60** angeordnet wer-

den.

FÜNFTE AUSFÜHRUNGSFORM

[0098] In [Fig. 1–Fig. 2](#) und [Fig. 6](#) ist die Gasquelle nicht gezeigt. Wie zuvor erwähnt, kann die Gasquelle vorteilhafterweise die Ausgestaltung eines Einzelschussgasbehälters annehmen, vorzugsweise eines Heliumgasbehälters. Um eine mögliche Anordnung für diesen Gasbehälter zu zeigen, zeigt [Fig. 16](#) eine fünfte Ausführungsform einer Spritze gemäß der vorliegenden Erfindung. In dieser fünften Ausführungsform ist das Hauptgehäuse **30** mit einer Düse **31** versehen, welche einen stromaufwärtigen parallelseitigen Abschnitt **32**, einen kurzen auseinanderlaufenden Abschnitt **33** stromabwärtig davon, gefolgt von einem langen stromabwärtigen im Allgemeinen konischen Abschnitt **34** aufweist. An dem stromabwärtigen Ende der Düse **31** ist ein Abstandshalter **35** vorgesehen, dessen stromabwärtige Fläche bestimmt ist, gegenüber der Haut oder Schleimhaut, die das Zielgebiet umgibt, angeordnet zu werden, um die stromabwärtige Ausgangsfläche **36** der Düse von dem Zielbereich zu beabstanden. Wie ersichtlich ist, ist der Abstandshalter **35** mit mehreren radialen Auslässen versehen, um ein Entweichen des Antriebsgases zu ermöglichen.

[0099] Wie in den ersten bis vierten Ausführungsformen nimmt die Partikelquelle **37** die Ausgestaltung einer Kassette mit einem darin bereitgestellten Vorratsbehälter **38** an, um die Nutzlast der Partikel aufzunehmen. Dieser Vorratsbehälter **38** steht über den Partikeleinlassdurchgang **40** mit der Partikel-Entrainment-Kammer **39** in Verbindung.

[0100] An dem stromaufwärtigen Ende der Partikel-Entrainment-Kammer **39** ist eine Schalldüse **41** vorgesehen, deren mittlere Öffnung die erste Verengung oder Einengung **42** für den Strom des Gases von der Gasquelle ausbildet. Die zweite Verengung oder Einengung **43** wird von dem stromaufwärtigen Ende des stromaufwärtigen parallelseitigen Abschnitts **42** der Bohrung der Düse **31** bereitgestellt. Die minimalen Durchmesser der gezeigten ersten und zweiten Verengungen betragen 1 mm bzw. 2,3 mm.

[0101] Die Gasquelle ist (wie gezeichnet) links von dem Hauptgehäuse **30** angeordnet. Die Gasquelle weist einen Gaszylinder **44** auf, welcher innerhalb eines Gehäuses **45** aufgenommen ist. Das (wie gezeichnet) rechte Ende des Gaszylinders **44** ist mit einer sich in Längsrichtung erstreckenden Nase **49** versehen, wobei die Nase geeignet ist, zerbrochen zu werden, um so das Entweichen von Gas von dem Inneren des Zylinders **44** auf Anwenden eines seitlichen Druckes auf die Nase **49** in der Richtung, welche durch den mit **46** bezeichneten Pfeil gekennzeichnet ist, zu ermöglichen. In der dargestellten

Ausführungsform wird dieser seitliche Druck durch radiales ausreichend weites Einwärtsbewegen eines Kolbens **47**, welcher den Druck von einem Daumen oder Finger verwendet, angewendet, um die Nase **49** zu brechen und um eine Gasfreigabe von dem Zylinder **44** zu bewirken. Es ist diese Freigabe des Gases, welche den Raum stromaufwärtig von der Schalldüse **41** unter Druck setzt, was zu einem gedrosselten Fluss des freigesetzten Gases durch die erste Verengung **42** führt.

[0102] Die Nase des Gaszylinders **44** braucht nicht (wie gezeichnet) nach rechts zeigen. Sie kann zum Beispiel um 180° gedreht sein, so dass seine Nase nach links zeigt.

[0103] Um die Möglichkeit, dass einige Bruchstücke von dem Bruch der Nase entweder die Schalldüse **41** blockieren oder durch die in der Schalldüse **41** vorgesehene Öffnung durchgehen, zu vermeiden, kann ein dünner Gazefilter **48** wie gezeichnet zwischen dem Gaszylinder **44** und der Schalldüse **41** bereitgestellt werden, um das Gas von dem Zylinder vor seinem Durchgang durch die Schalldüse **41** zu filtern.

[0104] Das Verfahren und der Mechanismus des Betriebs der fünften Ausführungsform ist vergleichbar mit der ersten bis vierten Ausführungsformen und wird hier nicht weiter beschrieben werden.

[0105] Bei all den Ausführungsformen wird geglaubt, dass das Verhältnis zwischen dem Bereich der ersten und zweiten Verengungen (oder das Verhältnis zwischen dem Bereich der ersten Verengung und dem Bereich der Düse in der vierten Ausführungsform) wesentlich ist. Durchmesser von 1,0 und 2,3 mm für die ersten bzw. zweiten Verengungen, was einem Flussquerschnittsbereichsverhältnis von 1:5,3 gleichgesetzt ist, funktionierten gut. Andere Konstruktionen, welche gut funktionierten, waren Durchmesser von 1,2 und 3,0 mm für die ersten bzw. zweiten Verengungen, 1,3 und 3 mm für die ersten bzw. zweiten Verengungen und 1,4 und 3,5 mm für die ersten bzw. zweiten Verengungen, was mit Flussquerschnittsbereichsverhältnissen von 1:6,25, 1:5,3 bzw. 1:6,25 gleichzusetzen ist. Im Gegensatz dazu funktionierten Durchmesser von 1,2 und 2,3 für die ersten bzw. zweiten Verengungen, was einem Verhältnis von 1:3,7 entspricht, nicht gut.

[0106] Für größere Durchmesser der ersten Verengung (zum Beispiel 1,4 mm) kann ein größerer Massendurchfluss eingerichtet werden und eine leistungsfähigere Vorrichtung hergestellt werden. Drücke von bis zu 60 bar können als Antrieb verwendet werden um genug Treibgas bereitzustellen, um den erhöhten Massendurchfluss zu unterstützen.

[0107] Während die Partikelquelle **11** in den dargestellten Ausführungsformen zur Verwendung in dem

Labor geeignet sind, wären sie für kommerzielle Verwendung nicht besonders gut geeignet, da das abzugebene Pulver verunreinigt werden könnte und/oder aus dem Vorratsbehälter, welcher in der Partikelquellenkassette bereitgestellt ist, herausfallen könnte.

[0108] [Fig. 17](#) zeigt eine mögliche Art und Weise des Abdichtens einer abgemessenen Menge eines Pulvers in einem abgedichteten Container bis es bereit für eine Verwendung ist. In [Fig. 17](#) weist die Partikelquelle **50** eine zweiteilige Konstruktion auf, welche ein Kassettengehäuse **51** und einen drehbaren und axial verschiebbaren Stopfen **52** umfasst.

[0109] Das Kassettengehäuse **51** weist drei radiale Löcher **53**, **54** darin bereitgestellt auf. Loch **54** ist ein einzelnes Füllloch, um zu ermöglichen, dass die Pulveraushöhlung **55** in dem Stopfen **52** mit einer abgemessenen Dosis eines Pulvers gefüllt wird. Ein Paar von diametral gegenüber angeordneten Löchern **53** sind ferner bereitgestellt, von denen nur eins in [Fig. 17](#) sichtbar ist. Eines dieser Löcher **53** ist ein Pulverausgangsloch. [Fig. 17](#) zeigt den Stopfen **52** in einer Position, welche ermöglicht, dass die darin bereitgestellte Pulveraushöhlung **55** durch das Füllloch **54** gefüllt wird. Nach einem Füllen wird der Stopfen **52** (wie gezeichnet) nach links verschoben, um die Pulveraushöhlung **55** in der gleichen Ebene wie die Löcher **53** anzuordnen, jedoch nicht, um sie mit einem der Löcher **53** auszurichten. Die Kassette **50** kann dann an der Spritze mit dem einen oder dem anderen ihrer radialen Durchgangslöcher **53**, welches mit dem Partikeleinlassdurchgang der Spritze, der zu der Partikel-Entrainment-Kammer **8** führt, ausgerichtet ist, angebracht werden. Um die Kassette vor der Verwendung scharf zu machen, kann ein Werkzeug, zum Beispiel eine Klinge in Form eines Schraubendrehers, in einen Schlitz **57**, welcher an dem (wie gezeichnet) rechten Ende des Stopfens bereitgestellt ist, eingesetzt werden, welcher ermöglicht, den Stopfen innerhalb des Kassettengehäuses **51** um 90° zu drehen, um die Pulveraushöhlung **55** mit beiden der diametral gegenüberliegenden Löcher **53** auszurichten. Durch Scharfmachen der Kassette auf diese Art und Weise kann, wenn die Spritze dann betätigt wird, Luft durch das eine stromaufwärtige des Paares der Löcher **53** eindringen, um zu ermöglichen, dass das Pulver in der Aushöhlung **55** aus dem anderen des Paares der Löcher **53** durch den Partikeleinlassdurchgang in die Partikel-Entrainment-Kammer herausgetragen wird.

[0110] [Fig. 18a–Fig. 18f](#) zeigen eine zweite Art und Weise des Abdichtens einer abgemessenen Menge eines Pulvers in einem abgedichteten Behälter bis es bereit zur Verwendung ist. Die gleichen Bezugszeichen wie in [Fig. 17](#) sind, wo möglich, verwendet. [Fig. 18a](#) zeigt ein Stopfenbauteil **52**, [Fig. 18b](#) und [Fig. 18c](#) zeigen orthogonale Ansichten eines Kassettengehäuses **50** und [Fig. 18d](#) bis [Fig. 18f](#) zeigen das

Stopfenbauteil **52**, welches in das Kassettengehäuse **50** eingesetzt ist, in verschiedenen Ausrichtungen. Wie in [Fig. 17](#) weist das Kassettengehäuse **50** drei radiale Löcher **53**, **54** darin bereitgestellt auf, ein einzelnes Füllloch **54**, um ein Befüllen des Pulverhohlraums **55** in dem Stopfen **52** mit einer abgemessenen Dosis eines Pulvers zu ermöglichen, und ein Paar von diametral gegenüber angeordneten Löchern **53**, welche verwendet werden, wenn der Stopfen **52** in der Betriebsposition ([Fig. 18f](#)) ist. Wie in der Ausführungsform der [Fig. 17](#) ist der Stopfen **52** drehbar in dem Kassettengehäuse, aber, im Gegensatz zu der Ausführungsform der [Fig. 17](#), ist es nicht gemeint, dass er in Verwendung aktiv verschiebbar ist. Vor einem Befüllen wird der Stopfen **52** mit seinem Füllloch **54** derart ausgerichtet, dass Partikel über ein Loch **54** in der Pulveraushöhlung **55** angeordnet werden können (siehe [Fig. 18d](#)). Der Stopfen **52** wird dann (wiederum durch Verwenden eines Schraubendrehers in Schlitz **57** oder anderen Mitteln zum Drehen, zum Beispiel Verwenden eines Schraubenschlüssels oder manuelles Betätigen eines Hebels, welcher in den Stopfen **52** eingebaut ist) um näherungsweise 45° derart gedreht, dass, obwohl die Pulveraushöhlung **55** in der gleichen Ebene wie alle drei Löcher **53**, **54** ist, er nicht in Verbindung mit einem von diesen ist (siehe [Fig. 18e](#)). Diese Speicherposition stellt sicher, dass Pulver nicht entkommen kann. Bei Verwendung wird der Stopfen **52** um weitere 45° derart gedreht, dass die Partikel in Strömungsverbindung mit jedem der diametral gegenüber angeordneten Löcher **53** kommen (siehe [Fig. 18f](#)). Somit benötigt diese Ausführungsform nicht den zusätzlichen Schritt des aktiven Schiebens des Stopfens **52**, obwohl sie ähnlich zu der Ausführungsform der [Fig. 17](#) ist.

[0111] [Fig. 19](#) zeigt das Kassettengehäuse **50** und den Stopfen **52**, welche an einer nadellosen Spritze ähnlich zu der in [Fig. 1](#) gezeigten angebracht sind. Wie ersichtlich ist, kann das Kassettengehäuse **50** ganzheitlich mit dem Spritzenhauptgehäuse **1** derart gefertigt werden, dass die Löcher **53** mit dem Partikeleinlassdurchgang **10** bzw. der Atmosphäre ausgerichtet sind.

[0112] Es ist verständlich, dass zahlreiche andere mögliche Arten und Weisen zum luftdichten Abdichten einer vorher abgemessenen Dosis eines Pulvers vor einer Verwendung der Spritze vorhanden sind.

DÜSENAUSGANGSKONFIGURATIONEN

[0113] Es wurde festgestellt, dass verschiedene Konfigurationen eines Düsenausgangs wirksam sind. [Fig. 1](#) und [Fig. 19](#) zeigen einen Düsenausgang **2** mit einer im Wesentlichen parallelseitigen Bohrung **3**. Diese kann verwendet werden, um Partikel auf einen verhältnismäßig kleinen Zielbereich abzugeben, und es wurde herausgefunden, dass aufgrund der örtlich begrenzten Abgabe dies besonders wirkungsvoll in

zahnmedizinischen Anwendungen, zum Beispiel bei Anästhesie, verwendet werden kann. [Fig. 6](#) und [Fig. 20](#) zeigen einen Ausgang einer Düse **2** mit einem verhältnismäßig kurzen parallelen Abschnitt **16**, welcher von einem auseinanderlaufenden Abschnitt **17** gefolgt wird. Es wurde herausgefunden, dass dies den Zielbereich der Partikeleindringung wirksam vergrößert, obwohl es den Anschein hat, dass es eine Grenze gibt, wie weit der Ausgang der Düse auseinanderlaufen kann, bevor Grenzschichtablösung stattfindet und der Strahl einen „Kern“ von Partikeln ausbildet, welcher kleiner als der Ausgangsdurchmesser der Düse ist.

[0114] Um dieses Problem des „Kernbildens“ zu behandeln, wurde die in [Fig. 21](#) gezeigte Düse entwickelt, in welcher ein kurzer paralleler Abschnitt **16** von einem auseinanderlaufenden Abschnitt **17** gefolgt wird, welcher wiederum von einem parallelen Abschnitt **65** gefolgt wird. Der stromabwärtige parallele Abschnitt **65**, welcher dem auseinanderlaufenden Abschnitt **17** folgt, hilft die Grenzschicht wieder anzusetzen, welche sich in dem auseinanderlaufenden Abschnitt **17** ablösen kann, und erzielt eine einheitlichere Partikelverteilung über den gesamten Ausgangsdurchmesser der Düse.

SECHSTE AUSFÜHRUNGSFORM

[0115] [Fig. 22](#) zeigt eine sechste Ausführungsform der Erfindung, welche viele der Merkmale der zuvor beschriebenen Ausführungsformen kombiniert, aber ferner einen neuartigen Betätigungsmechanismus aufweist, welcher dazu dient, den Stopfen **52** der Pulverkassette in die Betriebsposition auszurichten und den zerbrechenden Zylindermechanismus in einem einfachen Vorgang betätigt. Wie aus [Fig. 22](#) ersichtlich, ist ein Betätigungshebel **66** bereitgestellt, welcher sich um die gleiche Drehachse **67** wie der Stopfen **52** der Pulverkassette dreht. Anfänglich ist der Betätigungshebel **66** in einer scharf gemachten Stellung bereitgestellt, in welcher die Pulveraushöhlung **55** um 45° von der Position entfernt ausgerichtet ist, in welcher sie mit dem Partikeleinlassdurchgang **10** ausgerichtet ist. Dies ist die zuvor beschriebene „Speicher“-Position. Der Betätigungshebel **66** kann durch den Daumen einer Bedienperson gedrückt werden und dreht sich dabei um seine Drehachse **67**, um die Pulveraushöhlung **55** nahezu in Ausrichtung mit dem diametral gegenüber angeordneten Löchern zu bringen und somit das Pulver in Strömungsverbindung mit dem Gasströmungsweg (über den Partikeleinlassdurchgang **10**) zu bringen. Diese Position des Betätigungshebels ist ferner in [Fig. 22](#) gezeigt und mit **66'** bezeichnet. In den endgültigen Stufen des Drückens des Betätigungshebels **66** stößt der Hebel **66** an den Betätigungsstift **47** und weiterer Druck bewirkt, dass die zerbrechliche Spitze **49** des Gaszylinders **44** bricht und dadurch die Vorrichtung auslöst ([Fig. 22](#) zeigt die zerbrechliche Spitze **49** in sowohl

einer unzerbrochenen als auch zerbrochenen Position). Der Hebel **66** dreht sich typischerweise um 40° bevor er an den Betätigungsstift **47** stößt und die letzten 5° werden verwendet, um die Behälterspitze zu zerbrechen und die Pulveraushöhlung **55** in vollständige Ausrichtung zu bringen. Somit wird ein Mechanismus bereitgestellt, womit das Pulver von der Speicherposition zu der Betriebsposition bewegt werden kann und die Vorrichtung mit einer einfachen Bewegung ausgelöst werden kann.

[0116] [Fig. 22](#) ist mit der Düse der [Fig. 21](#) gezeigt (parallel-auseinanderlaufendeparallele Düse). Es kann jedoch eine beliebige der bisher beschriebenen Düsenausführungen entweder mit oder ohne einem Abstandshalter **35** verwendet werden.

SIEBTE AUSFÜHRUNGSFORM

[0117] Die obigen Ausführungsformen verwenden alle eine erste Verengung **5**, **5'**, um einen Bereich mit reduziertem Druck zu erzeugen, welcher verwendet werden kann, um die Partikel in den Gasstromweg zu ziehen. Da die Partikel anfänglich in Berührung mit der Atmosphäre bereitgestellt werden, muss in den gezeigten Ausführungsformen der reduzierte Druck notwendigerweise unteratmosphärisch sein, um zu bewirken, richtig zu funktionieren. Die siebte Ausführungsform bezieht sich auf eine Konstruktion, in welcher die Partikel in Strömungsverbindung mit einem stromaufwärtigen Abschnitt des Gasströmungspfad des derart bereitgestellt sind, dass bei Verwendung der reduzierte Druck nicht unteratmosphärisch sein muss und nur verringert verglichen mit dem Druck an dem stromaufwärtigen Abschnitt des Strömungswegs sein muss.

[0118] [Fig. 23](#) stellt schematische das Konzept einer Vorrichtung dar, welche eine ähnliche Konstruktion zu der in [Fig. 14](#) gezeigten aufweist, aber mit einer auseinanderlaufenden Düse. In [Fig. 23](#) ist die Pulverkassette **50** verglichen mit der in den [Fig. 19](#) bis [Fig. 22](#) gezeigten Ausrichtung um eine vertikale Achse um 90° gedreht und das obere Loch **53** der Pulverkassette **50** ist in Strömungsverbindung mit einem stromaufwärtigen Teil **68** des Gasströmungspfad des stromaufwärts der ersten Verengung **5'** bereitgestellt, anstatt zur Atmosphäre belüftet zu sein. Diese Strömungsverbindung wird durch einen Durchgang **69** erreicht. Der Partikeleinlassdurchgang **10** ist strömungstechnisch mit dem anderen Loch **53** der Partikelkassette **50** und einem weiteren stromabwärtigen Teil **70** der Verengung **5'** verbunden. Die Verengung **5'** bewirkt im Betrieb eine Verringerung des Gasdrucks aufgrund des Venturi-Effekts derart, dass im Betrieb eine Druckdifferenz über dem Pulverhohlraum **55** vorhanden ist. Daher werden die Partikel, sogar wenn der Druck in dem Gasströmungsweg an der Position **70** benachbart zu dem Partikeleinlassdurchgang **10** nicht unteratmosphärisch ist, nach wie

vor in den Gasströmungspfad gezogen, da der Druck zumindest verringert verglichen mit dem Druck, welchem die Partikel ausgesetzt sind, ist (d.h., dass Druck an dem stromaufwärtigen Ende **68** der Vorrichtung vorliegt).

[0119] Die Menge des Gases, welche entlang des Durchgangs **69** fließt, ist vorzugsweise klein verglichen mit der Durchflussmenge entlang des Gasströmungsweges, zum Beispiel 20% oder dergleichen.

[0120] Theoretisch kann Gasdruck nahe dem Antriebsdruck verwendet werden, um die Partikel in die Gasströmung einzuspeisen. Typischerweise sind aber der Partikeleinlassdurchgang **10** und der Durchgang **69** derart angeordnet, dass ungefähr 0,2 mal der Antriebsdruck über den Partikeln bei Verwendung vorliegt. Wenn ein 30 bar Antriebsdruck verwendet wird, entspricht dies einer Druckdifferenz von 6 bar, welche dazu dient, die Partikel in die Strömung zu ziehen. Durch Verändern dieser Druckdifferenz kann der Zeitpunkt, an welchem die Partikel in die Strömung gezogen werden, gesteuert werden. Diese Zeitsteuerung kann ferner durch Verändern der Länge und/oder der Gewundenheit des Durchgangs **69** gesteuert werden.

[0121] Somit stellt diese Ausführungsform eine Ausgestaltung einer Partikel-„Einspeisung“ bereit und ermöglicht eine größere Flexibilität bezüglich wo die Partikel eingeführt werden können, da auf die Anforderung nach unteratmosphärischem Druck verzichtet wird. Obwohl gezeigt wird, dass die Partikel in die erste Verengung **5'** eingespeist werden, können sie in die Kammer **8**, die zweite Verengung **9**, die Düsenbohrung **3**, **16**, **17** oder den auseinanderlaufenden Abschnitt **60** eingespeist werden, wie in Bezugnahme auf die anderen Ausführungsformen beschrieben.

[0122] Diese Ausführungsform weist den weiteren Vorteil auf, dass keine atmosphärische Luft in den Gasstrom geführt wird, was bedeutet, dass die Vorrichtung im Betrieb in sich abgeschlossen ist. Dies verringert die Möglichkeit einer Verschmutzung der Partikel durch in der atmosphärischen Luft aufgelöste Verschmutzungen.

ACHTE AUSFÜHRUNGSFORM

[0123] Wie zuvor beschrieben, kann ein weiter auseinanderlaufender Abschnitt **17** des Ausgangs der Düse **2** eine „Kernbildung“ bewirken, wodurch sich die Grenzschicht von den Düsenwänden ablöst und der Großteil der Strahlkraft entlang einer mittleren Längsachse derart konzentriert wird, dass die Partikel nicht gleich über dem gesamten Bereich der Düse an der Ausgangsebene der Düse verteilt werden. Dies kann durch die Verwendung eines zweiten parallelen Abschnitts **65** (siehe [Fig. 21](#)) verbessert wer-

den und es wird geglaubt, dass der parallele Abschnitt **65** ein Wiederansetzen der Grenzschicht in der Düse unterstützt. Es ist jedoch wünschenswert, das anfängliche Ablösen zu verhindern, um eine wünschenswertere Gasströmung aus Sicht einer guten Partikeleinspeisung bereitzustellen. Die achte Ausführungsform stellt eine weitere Veränderung für den auseinanderlaufenden Abschnitt **17** des Ausgangs der Düse bereit, welche diese Wirkung verbessern kann.

[0124] [Fig. 24](#) zeigt schematisch das Prinzip, wie es auf die Ausführungsform von [Fig. 14](#) angewendet wird, aber mit einer auseinanderlaufenden Düse. Ein Rücklaufgasströmungsweg **71** ist zwischen einem Punkt **72** in der auseinanderlaufenden Düse und einem Punkt **73** stromaufwärtig von diesem Punkt **72** bereitgestellt. Der Venturi-Effekt besagt, dass die Position **73** mit niedrigerem Querschnittsbereich einen verringerten Druck verglichen mit der Position **72** mit höherem Querschnittsbereich aufweisen wird. Dies wird bewirken, dass eine Gasströmung von dem stromabwärtigen Punkt **72** zu dem stromaufwärtigen Punkt **73** aufgrund der Druckdifferenz bei Verwendung geführt wird. Dies erzeugt eine Unterdruckwirkung nahe der Wände der Düse an dem stromabwärtigen Punkt **72**, welcher darauf abzielt, eine Trennung der Grenzschicht von den Wänden zu verzögern. Diese Ausführungsform kann deshalb verwendet werden, eine gleichmäßigere Streubreite der Partikel und weniger „Kernbildung“ des Gasstroms bereitzustellen.

NEUNTE AUSFÜHRUNGSFORM

[0125] Diese Ausführungsform verwendet eine weitere Düsengeometrie, welche ähnlich zu der in [Fig. 21](#) gezeigten Geometrie ist, außer dass das Auseinanderlaufende sich über eine sehr kurze Länge in Längsrichtung erstreckt, wie in [Fig. 25](#) gezeigt. Das Auseinanderlaufende deckt typischerweise eine Länge „A“ in Längsrichtung von nur einem Viertel bis einem Achtel des Durchmessers der zweiten Verengung **9** ab und diese Düsengeometrie wird als eine „schnell aufweitende“ Düse bezeichnet. Die Idee dahinter ist, dass das Gas so schnell wie möglich expandiert werden soll, um sicherzustellen, dass Partikel durch den schnell bewegenden Gasstrom für die längstmögliche Zeitdauer beschleunigt werden. Man glaubt, dass dies eine höhere Partikelgeschwindigkeit bereitstellt. Die „schnell aufweitende“ Düse kann verwendet werden, um die Düse einer beliebigen der zuvor beschriebenen Ausführungsformen zu ersetzen.

BEISPIELE DER LEISTUNG EINIGER AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0126] Die in [Fig. 20](#) gezeigte Vorrichtung, welche einen Düsenausgangsdurchmesser von 10 mm auf-

weist, wurde mit unterschiedlichen Volumina (3 und 5 ml) und Antriebsdrücken (20 bis 60 bar) getestet. Im Allgemeinen ergeben niedrige Antriebsdrücke (5 ml bei 25 bar) eine sehr gleichförmige Verteilung der Partikel auf dem Ziel, aber mit verhältnismäßig geringen Eindringtiefen (160 bis 180 μm) der Polystyrolperlen mit 47 μm Durchmesser in einem 3% Agargelziel. Wenn der Antriebsdruck vergrößert wird, vergrößert sich die Eindringtiefe, aber die Partikelverteilung wird zu der Seite des Ziels, welche gegenüber der Position des Pulvereintritts über den Partikeleinlassdurchgang **10** ist, asymmetrisch. Weiteres Erhöhen des Gasdruckes bewirkt, dass der Druck in der Kammer **8** über den der Atmosphäre steigt, was dazu führt, dass die Partikel von dem Luftabsaugloch ausgestoßen werden. Dieses Problem wurde durch Erhöhen des Durchmessers des stromaufwärtigen parallelen Ausgangsabschnitts der Düse überwunden, um höhere Gasdurchflussmengen aufzunehmen.

[0127] Massendurchflüsse (und Partikeleindringtiefe) wurden ferner durch Verwenden größerer Durchmesser der Schallengstellen vergrößert. In dieser Ausführungsform, welche den äußeren atmosphärischen Druck verwendet, um die Partikelnutzlast hineinzuziehen, ist es notwendig, sicherzustellen, dass die Schallengstellen und der parallele Abschnitt der Durchmesser abgestimmt sind, um ein Zurückblasen der Partikel zu verhindern. Das Angleichen der Ausgangsebene der Schallengstelle und des Partikeleinlassdurchgangs **10** in die Kammer **8** ist auch wichtig um das Partikelzurückblasen zu verhindern.

[0128] Eine Vorrichtung mit einer Ausgangsebene von 10 mm Durchmesser, welche an eine Schallengstelle mit 1,2 mm Durchmesser und einen parallelen Abschnitt eines stromaufwärtigen Ausgangs einer Düse mit einem 3 mm Durchmesser angepasst ist und einen 5 ml, 40 bar Heliumbehälter verwendet, ergab die Abdruck- und Eindringergebnisse, welche in [Fig. 26](#) gezeigt sind. Die Nutzlast war 1 mg von 48 μm Polystyrolperlen.

[0129] Das linke Bild zeigt den Abdruck (näherungsweise 11 mm Durchmesser) der Partikel und ein 3% Agargelziel. Dort ist eine erhöhte Konzentration der Partikel nahe der Mitte des Abdrucks, aber die Asymmetrie der Verteilung ist nicht so bemerkenswert in diesem Bild. Das mittlere Bild zeigt die Verteilung der Partikel über eine Durchmesserscheibe des Ziels und das rechte Bild zeigt eine vergrößerte Ansicht der Partikeleindringung in der Mitte der Scheibe, aus welchem eine maximale Eindringung von 250 μm gemessen werden kann.

[0130] Geräuschpegel von dieser Vorrichtung bei diesen Bedingungen waren nicht hoch (max = 81 dBA, linearer Spitzenwert = 120 dB, gemessen in 0,3 m).

[0131] Eine einfache (in [Fig. 27](#) gezeigte) Dämpfervorrichtung wurde an die Ausführungsform der [Fig. 20](#) angepasst. Der Dämpfer besteht aus einem ersten Durchgang **80**, entlang welchem das Gas auf Rückstoß von der Zielebene verläuft. Dieser Durchgang **80** ist in einem Ring um den Ausgang der Düse **17** ausgerichtet. Das Gas verläuft dann durch einen Anschluss **81** bevor es über eine Reihe von sich radial erstreckenden Leitblechen **82** geführt wird. Es wird geglaubt, dass die Leitbleche dazu dienen, den Gasdruck in eine Reihe von Schockwellen unterzubrechen. Schließlich verläuft das Gas durch ein Siebfilter **83** und hinaus durch einen Ausgangsanschluss **84**.

[0132] Diese Anordnung erzeugt erheblich geringere Geräuschpegel (max. = 73 dBA, linearer Spitzenwert = 109 dB bei 0,3 m). Eine Verwendung des Dämpfers erzeugt einen Gegendruck, welcher zwei Wirkungen aufweist. Die erste Wirkung ist ein Erzeugen einer „Abhebe“-Kraft, welche darauf gerichtet ist, die Vorrichtung von der Zielebene zu trennen und die zweite Wirkung ist, die Leistung der Vorrichtung zu verringern, da das Gas jetzt auf einen Ausgangsdruck der Düse oberhalb des atmosphärischen expandiert wird.

[0133] Die Abhebekraft der gedämpften Vorrichtung wurde durch Betreiben gegen eine flache Platte, welche mit unterschiedlichen Massen belastet war, gemessen, wobei ein Verschiebungsmessaufnehmer anzeigt, wenn die abdichtende Kraft unzureichend war, um Kontakt zu halten. Dieses Verfahren ergab Abhebekräfte in der Größenordnung von 5 N, was erheblich niedriger als die Zahl ist, welche durch eine Annahme erreicht wird, dass der Spitzendruck, welcher auf der Platte erhalten wird, die maximale Abhebekraft erzeugt (13 N).

[0134] [Fig. 28](#) zeigt die gleichen Daten für die gedämpfte Vorrichtung wie die in [Fig. 26](#) dargestellten für die ungedämpfte Vorrichtung. Der Hauptunterschied ist, dass die maximale Eindringung auf 225 μm reduziert wurde.

[0135] Die in [Fig. 21](#) gezeigte Vorrichtung wurde auch getestet. Diese Vorrichtung weist auch eine Ausgangsebene mit 10 mm Durchmesser auf und die stromabwärtige parallele Verlängerung **65** ist 30 mm lang.

[0136] [Fig. 29](#) zeigt den verbesserten Abdruck, welcher erreicht wird, wenn diese Vorrichtung bei Bedingungen entsprechend zu denen der [Fig. 26](#) betrieben wird. Die Partikel sind gleichförmig über dem Ziel verteilt und die maximale Eindringung ist immer noch 250 μm . Die gemessenen Geräuschpegel in diesem Fall waren max. = 79,3 dBA, linearer Spitzenwert = 119,4 dB.

[0137] Die Vorrichtung der [Fig. 20](#) wurde ferner mit

einer 0,6 mg Nutzlast von 50R Goldpartikeln (mittlerer Durchmesser = 1,8 µm) getestet. Die Schallengstelle wurde auf 1,3 mm vergrößert und mit einem 50 bar, 5 ml Heliumzylinder verwendet. Der Abdruck und mittlere Eindringungen sind in [Fig. 30](#) gezeigt.

[0138] Aus den Figuren ist ersichtlich, dass die Partikel ziemlich asymmetrisch auf dem Ziel verteilt sind und dass die Verteilung der Eindringtiefen weit ist – sich erstreckend von 60 µm an den Rändern zu 120 µm nahe der Mitte.

[0139] Eine parallele Verlängerung von 30 mm, wie in [Fig. 21](#) gezeigt, wurde der Vorrichtung hinzugefügt und die Ergebnisse sind in [Fig. 31](#) gezeigt. Wie ersichtlich ist, wurden die Dinge nicht besonders verbessert, da die Haupteindringungstiefen nun geringer sind, die asymmetrische Verteilung immer noch offensichtlich ist und sich die Schwankung der Tiefe der Partikel erhöht hat.

[0140] Eine verbesserte Verteilung und Eindringung wurde durch Hinzufügen von Goldpartikeln zu Lidocainpulver mit größerem Durchmesser in der Pulverkassette erreicht. Die Goldpartikel waren sandwichtig zwischen zwei Schichten von Lidocain angeordnet. Die Ergebnisse sind in [Fig. 32](#) gezeigt, wo ersichtlich ist, dass die Lidocainpartikel einige Schäden an der Oberfläche des Agargelziels bewirkt haben, aber rasch aufgelöst wurden, um die Goldpartikel hinter sich zu lassen.

[0141] Die leistungstärkste getestete Variante der Vorrichtung der [Fig. 20](#) wies eine Schallengstelle mit 1,4 mm Durchmesser, einen stromaufwärtigen Düsenausgangsabschnitt mit 3,5 mm Durchmesser auf und verwendete einen 60 bar, 5 ml Heliumbehälter. Bei Verwendung mit einer Nutzlast von 1 mg von Polystyrolkugeln erzeugte sie einen Krater in der Mitte des 3% Agargelziels. Mit der parallelen Erweiterung ([Fig. 21](#)) von 30 mm war verhältnismäßig geringer Schaden an dem Ziel vorhanden. Ein Beispiel für die Leistung der Vorrichtung ist in [Fig. 33](#) gezeigt, wo das Ziel ein 3% Agargel ist und die Nutzlast 1 mg von Agaroseperlen (A-121) mit 50 µm war. Diese Partikel weisen eine niedrigere Dichte als entweder Polystyrol oder Lidocain auf und folglich dringen sie nicht so tief bei einer gegebenen Geschwindigkeit ein. Dennoch betrug die maximale gemessene Eindringung 280 µm.

[0142] [Fig. 34](#) zeigt die Ergebnisse, wenn die Vorrichtung der [Fig. 20](#) mit einer 1 mg Nutzlast von Partikeln und einem Antriebsdruck von 25 bar verwendet wird. Wie ersichtlich ist, wurde eine maximale Eindringung von 120 µm und ein Abdruck von ungefähr 11 mm Durchmesser erzielt.

[0143] Es kann vorteilhaft sein, einen hochwirksamen Partikelluftfilter bereitzustellen, um jegliche

mögliche Quelle einer Verunreinigung von der Luft, welche in die Spritze durch die Kassette der Partikelquelle gezogen wird, zu eliminieren. Derartige Filter sind handelsüblich erhältlich und weisen geringe Druckverluste auf. Derartige Filter weisen eine obere Grenze für eine Gasgeschwindigkeit durch das Filter auf, um sicherzustellen, dass sie gemäß der Beschreibung arbeiten. Der Oberflächenbereich eines derartigen Filters kann eindeutig gewählt werden, um der Gasgeschwindigkeit dadurch, welche im Betrieb angetroffen werden wird, zu entsprechen.

[0144] Eine Alternative zu einem Luftfilter wäre eine Anlieferung des Antriebsgases bei oder in der Nähe atmosphärischen Drucks zu dem Partikelkassetteneinlass ausströmen zu lassen. Wie zuvor im Zusammenhang mit der siebten Ausführungsform beschrieben, kann jedoch das Gas, welches zu dem Partikeleinlass ausströmt, erheblich höher als atmosphärisch sein.

[0145] Obwohl die zuvor beschriebenen Ausführungsformen für einen Einzeldosisbetrieb verwendet wurden, können sie leicht verändert werden, um sie geeignet für einen Mehrfachdosisbetrieb zu machen, zum Beispiel indem sie mit mehreren Gasbehältern versehen werden und indem die Kassette der Partikelquelle **11** verändert wird, mehrere einzelne Partikelbehälter **12** zu enthalten, welche jeweils indiziert werden können, um mit dem Partikeleinlassdurchgang **10** zwischen aufeinanderfolgenden Schüssen ausgerichtet zu werden.

[0146] Jede der bereits beschriebenen Düsen kann mit einer Kontur versehen werden, zum Beispiel durch Verwenden des Charakteristikenverfahrens, um eine Reduktion der Anzahl der indirekten Schockwellen, welche in der Düse während der Verwendung ausgebildet werden, bereitzustellen. Es wird geglaubt, dass eine Formgebung der Düse auf diese Art und Weise ferner die Partikelverteilung an der Ausgangebene verbessert.

[0147] Bei einigen Benutzungsorten, wie zum Beispiel Behandlungsräumen, Operationssälen und dergleichen, in welchen eine Verbindung der Spritze mit einer Gasversorgung durch zum Beispiel einen flexiblen Schlauch annehmbar wäre, könnte eine Mehrfachverwendung der Vorrichtung unter Verwendung einer einfachen Druck-Zugventilanordnung zum Abdrücken der Spritze gut möglich sein.

[0148] Die Hauptkomponenten der nadellosen Spritze (Hauptgehäuse, Schalldüse, Düsenzylinder usw.) können beispielsweise aus Metall oder technischen Kunststoffmaterialien hergestellt sein. Die zuletzt genannten Materialien wären bevorzugt, da sie leicht geformt werden können und leicht im Gewicht sind.

[0149] Obwohl die Vorrichtung aller Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ausgestaltet ist, um im Betrieb leiser als die Vorrichtung der US 5,630,796 (welche eine zerreibare Membran verwendet) zu sein, wird immer noch etwas Geräusch erfasst und eine Dmpfervorrichtung, welche vielleicht mehrere Leitbleche und einen Siebfilter umfasst, kann verwendet werden, um das erfahrene Geräusch weiter zu reduzieren.

Patentansprüche

1. In-Vitro-Verfahren zur Verteilung von Partikeln in einer Gasströmung von einer nadellosen Spritze, wobei das Verfahren umfasst:

(a) Hervorrufen einer Strömung von Gas durch eine erste Verengung (5') in einem Gasströmungsweg in der Spritze, wodurch das Gas ausgedehnt wird und sein Druck verringert wird, um einen Bereich mit einem verringerten Gasdruck bereitzustellen;
 (b) Ausnutzen des verringerten Gasdrucks, um eine Zuladung von Partikeln von außerhalb des Gasströmungswegs in den Gasströmungsweg zu ziehen und um sie in der Gasströmung in dem Gasströmungsweg mitzunehmen; und
 (c) Leiten des Gases durch eine Abgabedüse (2), welche den Gasströmungsweg begrenzt, um so die mitgenommenen Partikel zu beschleunigen und um zu bewirken, dass die mitgenommenen Partikel am stromabwärtigen Ausgang der Düse im Wesentlichen über die gesamte Breite der Düse (2) verteilt sind.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Gasströmungsweg weiterhin durch eine Kammer (8) mit einem vergrößerten Querschnitt relativ zur ersten Verengung begrenzt ist, und wobei das Gas durch die erste Verengung (5') in die Kammer (8) und von der Kammer (8) in die Abgabedüse (2) strömt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Kammer (8) eine Partikelmitnahmekammer ist, und wobei der Bereich mit dem verringerten Druck in der Kammer (8) erzeugt wird, um die Partikel in der Gasströmung in der Kammer mitzunehmen.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei das Gas durch eine zweite Verengung (9) in die und entlang der Abgabedüse durchgeführt wird.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die erste Verengung (5') eine Verjüngung ist.

6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei die erste Verengung (5') eine sich stetig ändernde Verjüngung ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–6, wobei die Zuladung von Partikeln an einer Position stromaufwärts des Endes der ersten Verengung (5')

in den Gasströmungsweg gezogen wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–7, wobei die erste Verengung (5) eine abrupte Engstelle ist.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Bereich mit dem verringerten Druck einen subatmosphrischen Druck aufweist.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die Partikel anfänglich bei Atmosphärendruck gehalten werden und durch den subatmosphrischen Druck im Gasströmungsweg in den Gasströmungsweg gezogen werden.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–10, wobei der verringerte Druck im Vergleich zum Druck des Gases verringert ist, welches stromaufwärts des Bereichs mit dem verringerten Druck strömt, und wobei sich die Zuladung von Partikeln in einer Fluidverbindung mit dem Gas, welches stromaufwärts des Bereichs mit dem verringerten Druck strömt, befindet, so dass die Zuladung von Partikeln durch den Druckunterschied zwischen dem Gas, welches stromaufwärts strömt, und dem Bereich mit dem verringerten Druck in den Gasströmungsweg gezogen wird.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Strömung von Gas durch die erste Verengung (5') eine gedrosselte Strömung ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Partikel einen durchschnittlichen Durchmesser zwischen 10 und 100 µm, bevorzugt zwischen 30 und 80 µm aufweisen.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Gas durch einen Gaskanister (61) zugeführt wird, welcher mit dem stromaufwärtigen Ende des Gasströmungswegs verbunden ist, wobei der Gaskanister ein Volumen von weniger als 100 ml aufweist.

15. Nadellose Spritze zur Verwendung bei der nadellosen Injektion von Partikeln in das Gewebe eines Wirbeltiersubjekts, wobei die Spritze umfasst: einen Gasströmungsweg, welcher angeordnet ist, um Gas von einer Gasquelle (61) zu empfangen; eine erste Verengung (5') in dem Gasströmungsweg zur Verringerung des Drucks des Gases, welches durch den Gasströmungsweg fließt; einen Partikeleinlass (10) in Verbindung mit dem Gasströmungsweg, stromabwärts von wenigstens dem Anfang der ersten Verengung (5'), welcher ermöglicht, dass eine Zuladung von Partikeln über den Einlass (10) unter der Wirkung von Gas mit einem verringerten Druck in den Gasströmungsweg gezogen wird, um in dem Gas mitgenommen zu werden;

und eine Gas-/Partikelaustrittsdüse (2), welche den Gasströmungsweg begrenzt, zur Beschleunigung der hineingezogenen Partikel, welche in dem Gas mitgenommen werden, entlang derselben.

16. Spritze nach Anspruch 15, welche weiterhin eine Kammer (8) mit einem vergrößerten Querschnitt stromabwärts der Verengung (5) umfasst, welche den Gasströmungsweg derart begrenzt, dass im Gebrauch ein transsonischer Gasstrahl in der Kammer gebildet wird.

17. Spritze nach Anspruch 16, wobei der Partikeleinlass (10) relativ zu der Kammer so positioniert ist, dass die Partikel im Gebrauch in die Kammer (8) gezogen werden.

18. Spritze nach Anspruch 17, wobei am stromaufwärtigen Ende der Düse (2) ein Gas- und Partikeleinlass für die Strömung der hineingezogenen Partikel, welche in dem Gasstrahl mitgenommen werden, durch denselben in die Düse (2) vorgesehen ist, wobei der Gas- und Partikeleinlass eine zweite Verengung (9) mit einem relativ zum Strömungsquerschnitt der Kammer verringerten Strömungsquerschnitt umfasst.

19. Spritze nach Anspruch 18, wobei der minimale Strömungsquerschnitt der zweiten Verengung (9) wenigstens die vierfache Fläche, bevorzugt wenigstens die fünffache Fläche des minimalen Strömungsquerschnitts der ersten Verengung (5) aufweist.

20. Spritze nach Anspruch 18 und 19, wobei die erste (5) und die zweite (9) Verengung entlang einer gemeinsamen Achse ausgerichtet sind, und wobei der Partikeleinlass eine Durchföhrung umfasst, deren Längsmittelachse im Allgemeinen quer zu der gemeinsamen Achse verläuft.

21. Spritze nach einem der Ansprüche 15–20, wobei der Gasströmungsweg einen divergenten Abschnitt (60) stromabwärts der Verengung (5') umfasst, und wobei der Partikeleinlass (10) in dem divergenten Abschnitt positioniert ist.

22. Spritze nach einem der Ansprüche 15–21, wobei der Partikeleinlass (10) in der Austrittsdüse (2) positioniert ist.

23. Spritze nach einem der Ansprüche 15–21, wobei der Partikeleinlass (10) in der ersten Verengung (5) positioniert ist.

24. Spritze nach einem der Ansprüche 15–23, weiterhin umfassend eine Pulverkammer (11', 50), welche wenigstens eine Zuladung von Partikeln enthält, in Verbindung mit dem Partikeleinlass (10), um so zu ermöglichen, dass die Partikel einer Zuladung

von der Pulverkammer (11) entlang der Durchföhrung des Partikeleinlasses (10) in den Gasströmungsweg gezogen werden.

25. Spritze nach Anspruch 24, wobei die Pulverkammer (50) beweglich ist, um so die Partikelzuladung mit dem Partikeleinlass in Verbindung zu bringen und diese Verbindung zu trennen.

26. Spritze nach Anspruch 25, wobei ein Bewegen der Pulverkammer (50), so dass sich die Partikelzuladung in Verbindung mit dem Partikeleinlass (10) befindet, auch die Spritze auslöst.

27. Spritze nach einem der Ansprüche 15–26, wobei der Partikeleinlass (10) mit einem stromaufwärtigen Bereich des Gasströmungswegs verbunden oder verbindbar ist, so dass die Partikel im Gebrauch aufgrund des Druckunterschieds zwischen dem stromaufwärtigen Bereich und dem Gasströmungsweg benachbart zum Partikeleinlass (10) in den Gasströmungsweg gezogen werden.

28. Spritze nach einem der Ansprüche 15–27, wobei die Austrittsdüse (15) einen stromaufwärtigen Abschnitt (16) mit parallelen Seiten umfasst, welcher in einen divergenten Abschnitt (17) föhrt.

29. Spritze nach Anspruch 28, welche weiterhin eine Durchföhrung (71) umfasst, die eine Fluidverbindung eines Teils des divergenten Abschnitts (17) mit einem weiter stromaufwärtigen Teil des Gasströmungswegs herstellt.

30. Spritze nach Anspruch 28 oder 29, wobei der Durchmesser der Düse (15) an ihrem stromabwärtigen Austritt ein Durchmesser zwischen 2 und 30 mm, bevorzugt zwischen 3 und 15 mm, weiter bevorzugt größer als 5 mm, noch weiter bevorzugt größer als 8 mm und am meisten bevorzugt größer als 11 mm ist.

31. Spritze nach einem der Ansprüche 18–20, wobei die zweite Verengung (9) eine abrupte Engstelle ist.

32. Spritze nach einem der Ansprüche 15–31, wobei die erste Verengung (5) eine abrupte Engstelle ist.

33. Verfahren zur Erzeugung einer Gasströmung in einer nadellosen Spritze, wobei das Verfahren umfasst:

Hervorrufen einer Strömung von Gas durch eine erste Verengung (5) in eine Kammer (8) mit einem vergrößerten Querschnitt, um einen transsonischen Gasstrahl in der Kammer (8) zu bilden; Durchföhrung des Gasstrahls von der Kammer (8) durch eine zweite Verengung (9) in eine und entlang einer Düse (2).

34. Verfahren nach Anspruch 33, wobei die ersten und zweiten Verengungen (5, 9) abrupte Engstellen sind.

35. In-Vitro-Verfahren zur Verteilung von Partikeln in der Strömung von Gas von einer nadellosen Spritze, wobei das Verfahren umfasst:

Hervorrufen einer Strömung von Gas durch eine erste Engstelle (5) in eine Partikelmitnahmekammer (8) mit einem vergrößerten Querschnitt, um einen transsonischen Gasstrahl in der Kammer (8) zu bilden, und Ausdehnen des Gasstrahls, um einen Bereich mit subatmosphärischem Druck in der Kammer zu erzeugen;

Ausnutzen des Bereichs mit subatmosphärischem Druck, um eine Zuladung von Partikeln von außerhalb der Kammer (8) in die Kammer (8) zu ziehen und um sie in dem Gasstrahl in der Kammer (8) mitzunehmen; und

Durchführung des Gasstrahls und der mitgenommenen Partikel von der Kammer (8) durch eine zweite Engstelle (9) in eine und entlang einer Abgabedüse (2), ohne eine wesentliche Grenzschichtablösung des Gasstrahls von den Wänden der Düse zu verursachen, um dadurch die mitgenommenen Partikel zu beschleunigen und um zu bewirken, dass die mitgenommenen Partikel am stromabwärtigen Austritt der Düse in dem Gasstrahl im Wesentlichen über die gesamte Breite der Düse (2) verteilt sind.

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–14 oder 33–35, wobei die Partikel einen pulverisierten therapeutischen Wirkstoff umfassen.

37. Verfahren nach Anspruch 36, wobei die Partikel pulverisierte Arzneimittelpartikel sind.

38. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–14 oder 33–35, wobei die Partikel mit Material beschichtete Trägerpartikel umfassen.

39. Verfahren nach Anspruch 38, wobei die Partikel mit genetischem Material beschichtet sind.

40. Nadellose Spritze zur Verwendung bei der nadellosen Injektion von Partikeln in die Haut oder Schleimhaut eines Wirbeltiersubjekts, wobei die Spritze umfasst:

eine Partikelmitnahmekammer (8), welche angeordnet ist, um Gas von einer Gasquelle (61) zu empfangen, um einen transsonischen Gasstrahl in der Kammer (8) zu bilden;

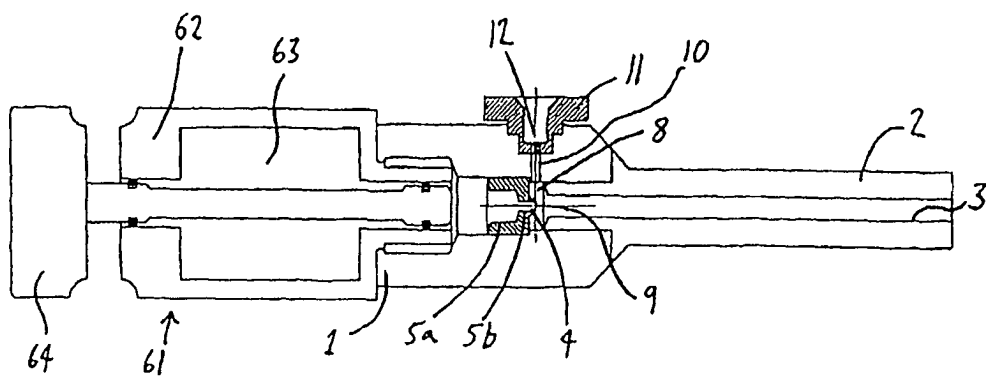
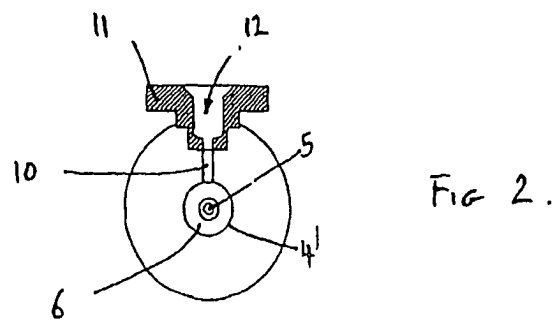
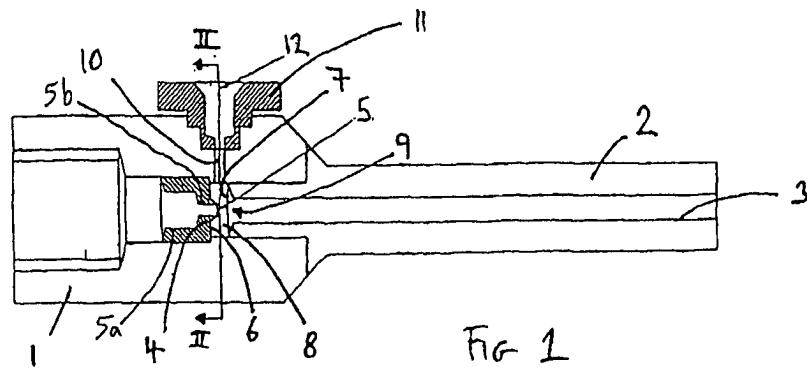
einen Partikeleinlass (10), welcher in der Kammer (8) positioniert ist, um so zu ermöglichen, dass eine Zuladung von Partikeln über den Einlass unter der Wirkung des sich ausdehnenden Gasstrahls in die Kammer (8) gezogen wird, um in dem Gasstrahl mitgenommen zu werden; und

eine Gas-/Partikelaustrittsdüse (2), welche aus der Kammer (8) herausführt, zur Beschleunigung der hi-

neingezogenen Partikel, welche in dem Gasstrahl mitgenommen werden, entlang derselben; wobei die Vorrichtung derart ausgestaltet und angeordnet ist, dass eine wesentliche Grenzschichtablösung zwischen der Wand der Düse (2) und dem Gasstrahl vermieden wird, um so zu ermöglichen, dass die Partikel, welche aus der Austrittsdüse im Gasstrahl beschleunigt werden, im Wesentlichen über die gesamte Breite des strömabwärtigen Austritts der Düse verteilt sind.

Es folgen 13 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



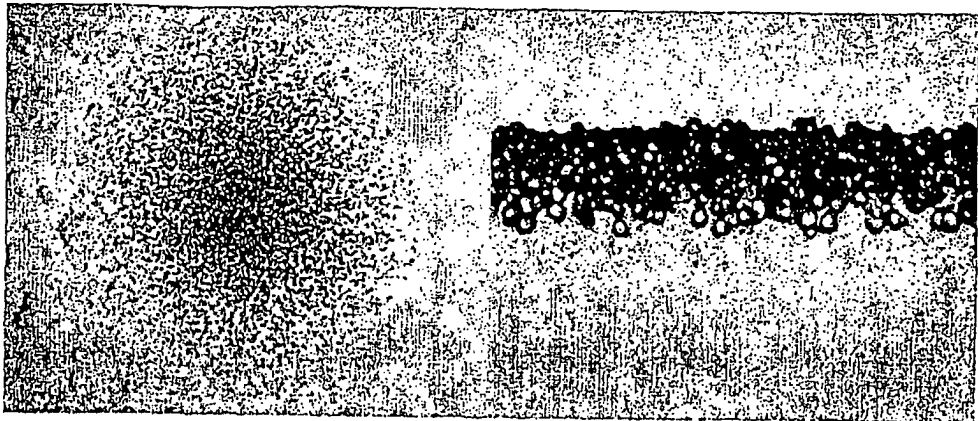


FIG. 4

FIG. 5

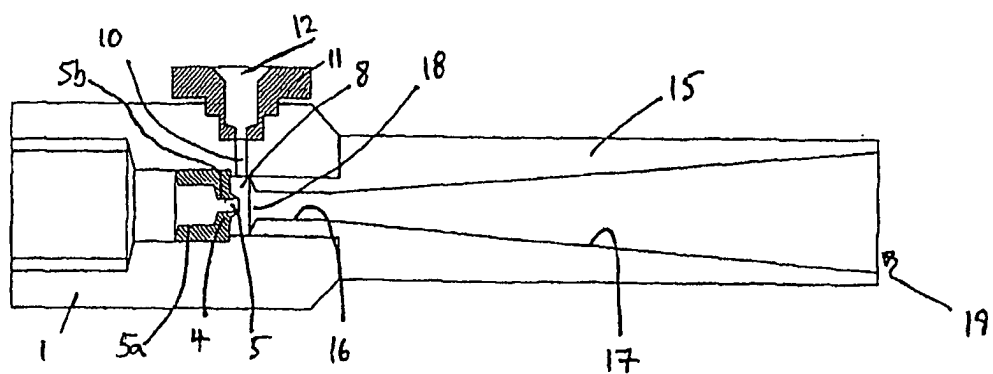


FIG. 6

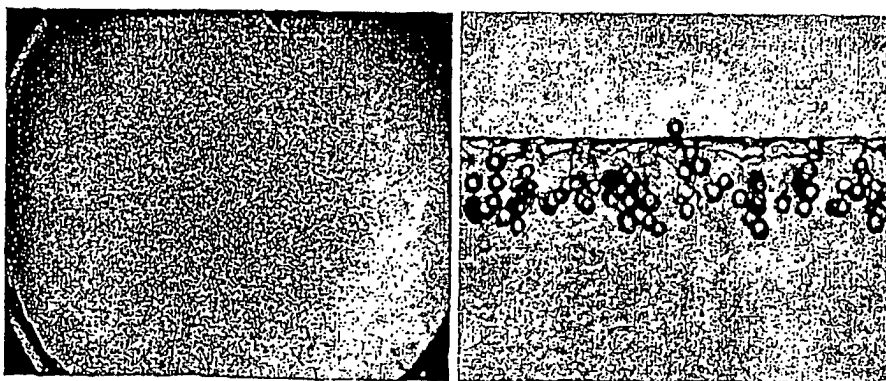


FIG. 7

FIG. 8

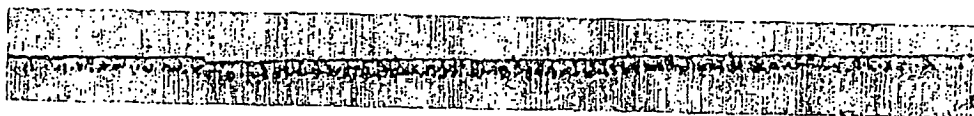


FIG. 9

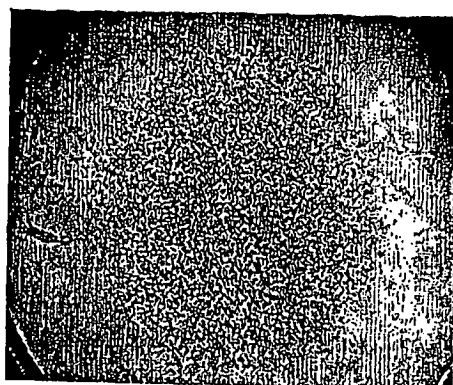


FIG. 10

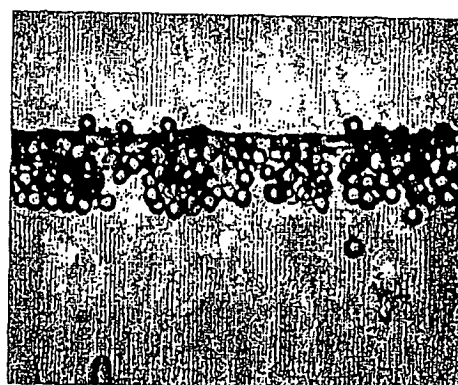


FIG. 11

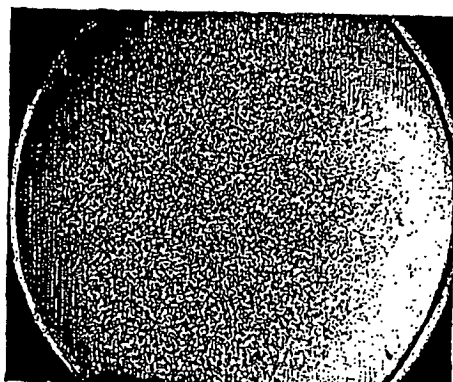


FIG. 12

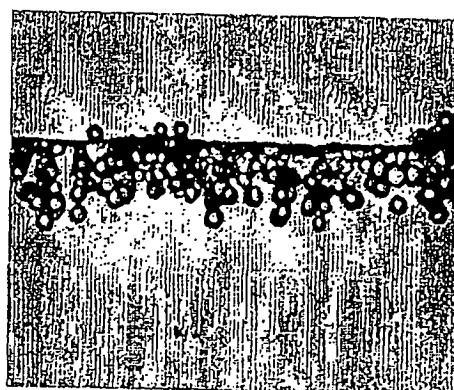
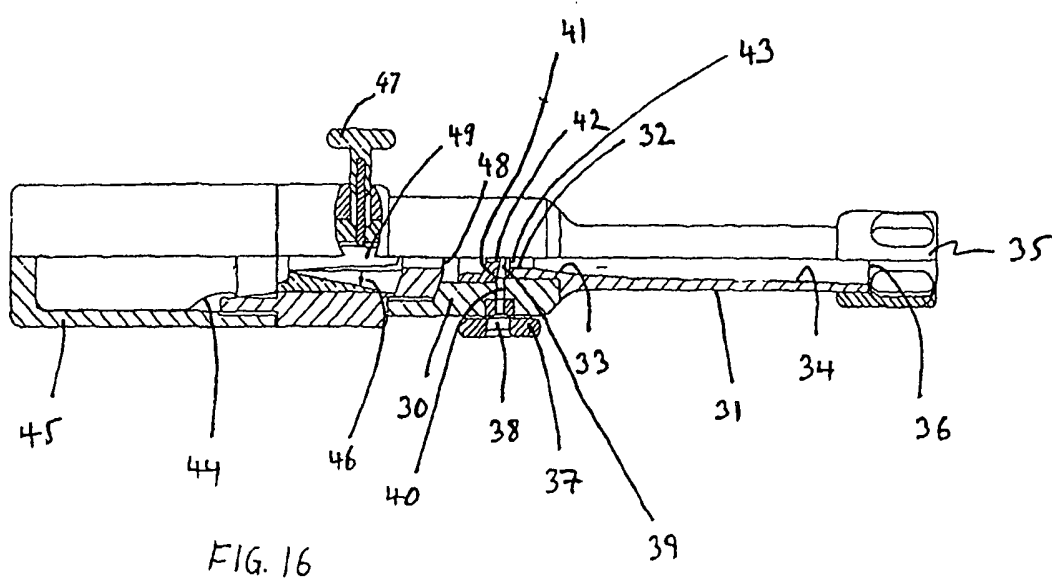
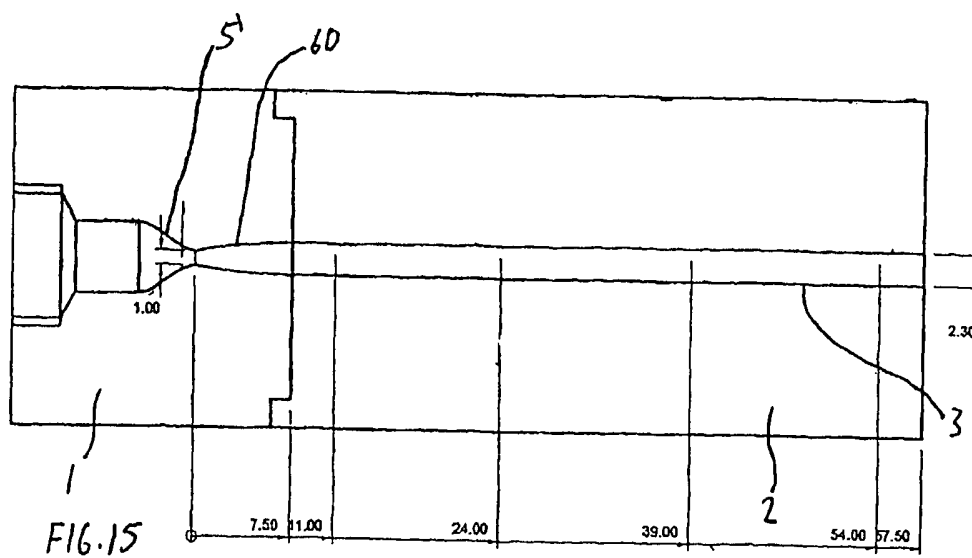
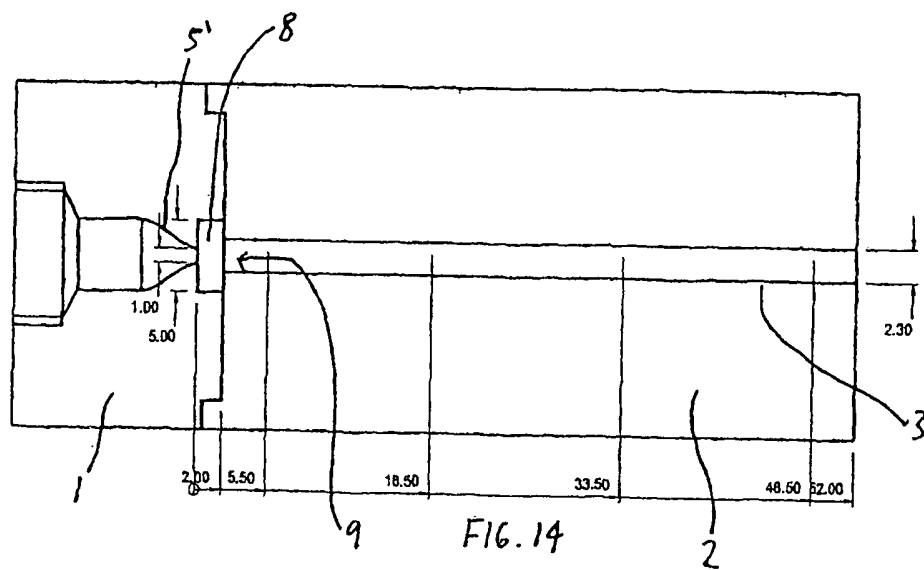


FIG. 13



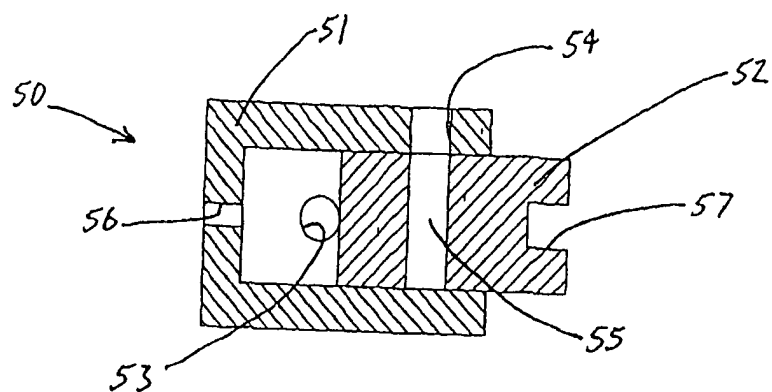


FIG. 17

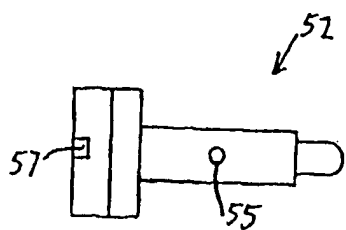


FIG 18a

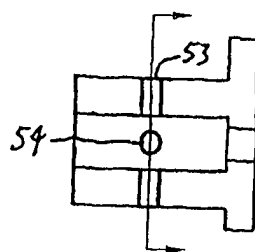


FIG 18b

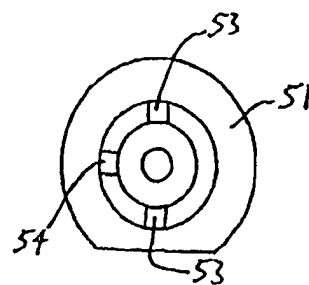


FIG 18c

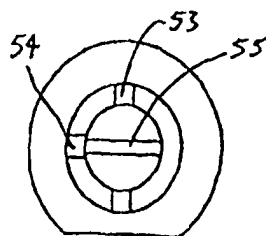


FIG 18d

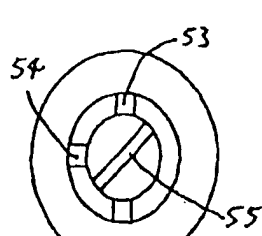


FIG 18e

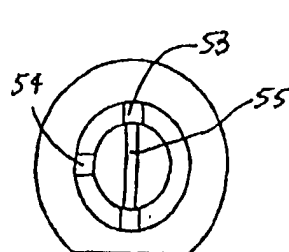


FIG 18f

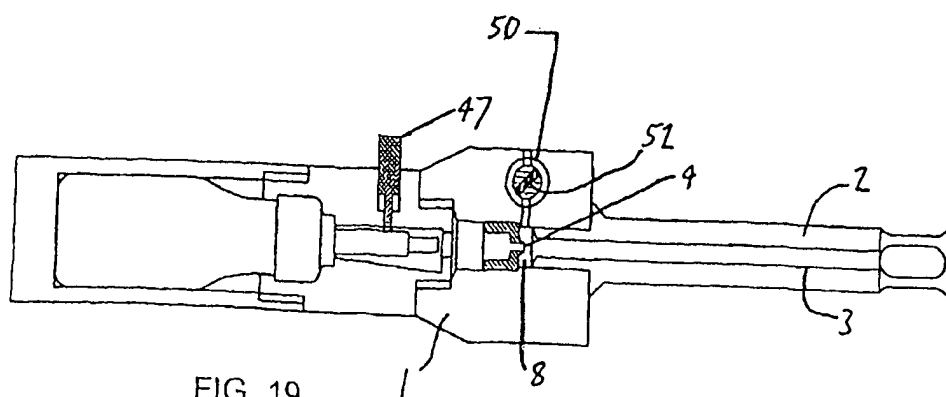


FIG. 19

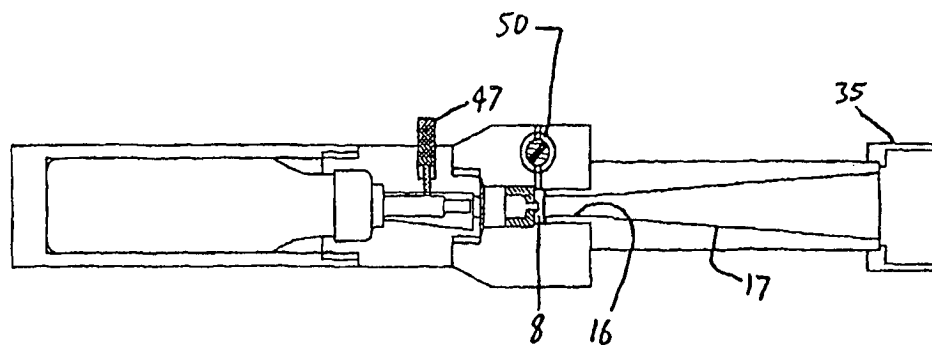


FIG. 20

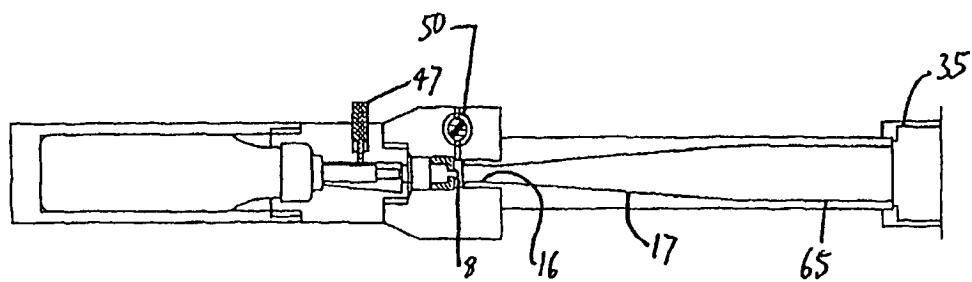


FIG. 21

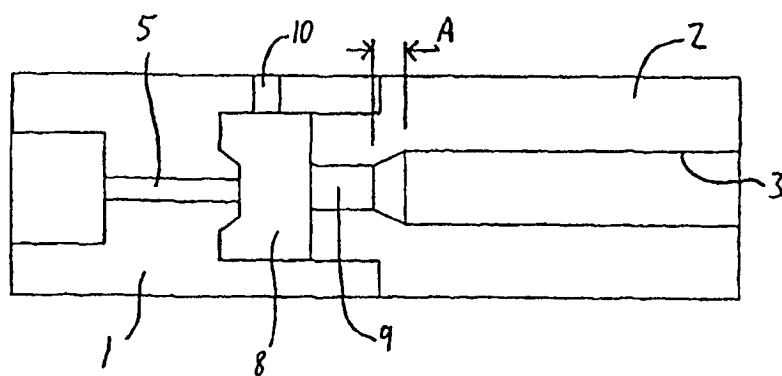


FIG. 25

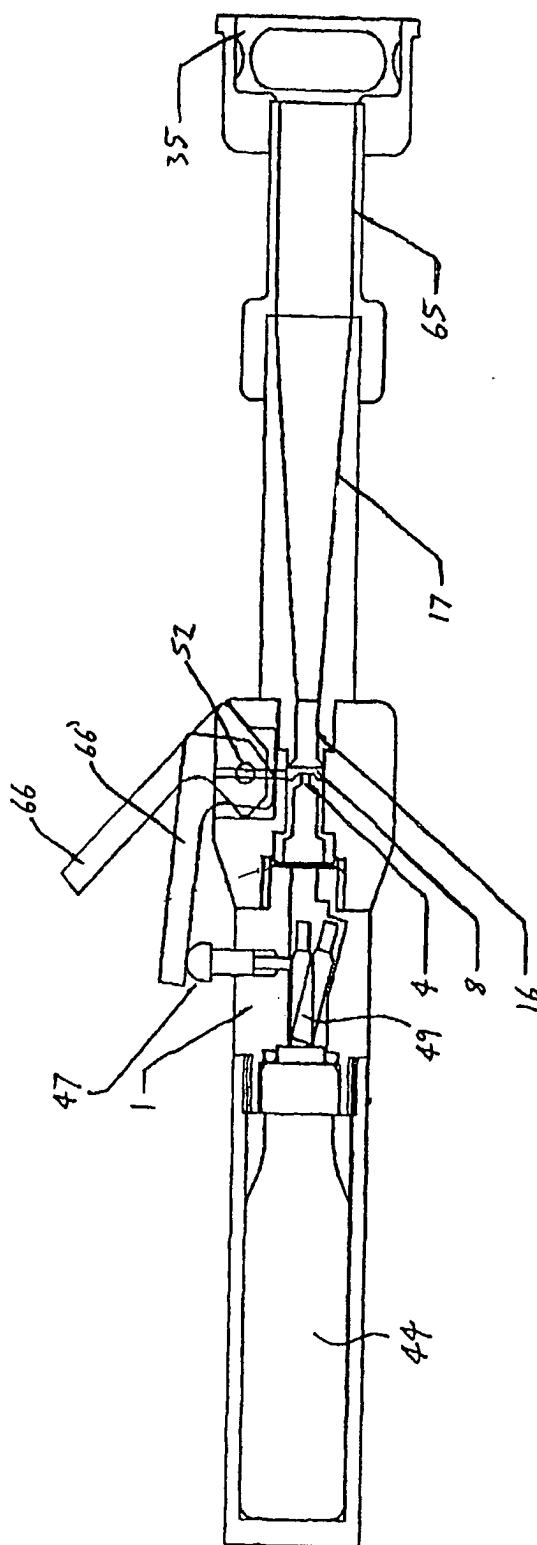
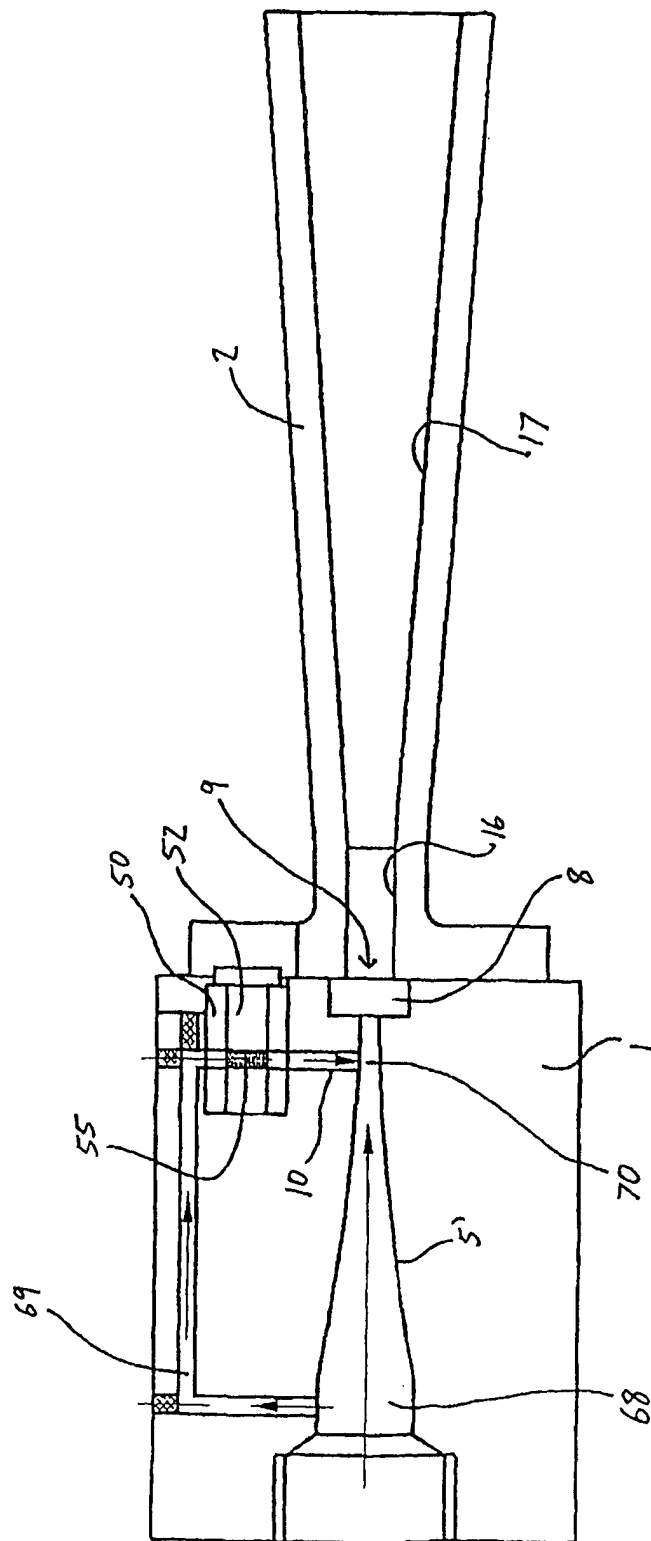


FIG. 22



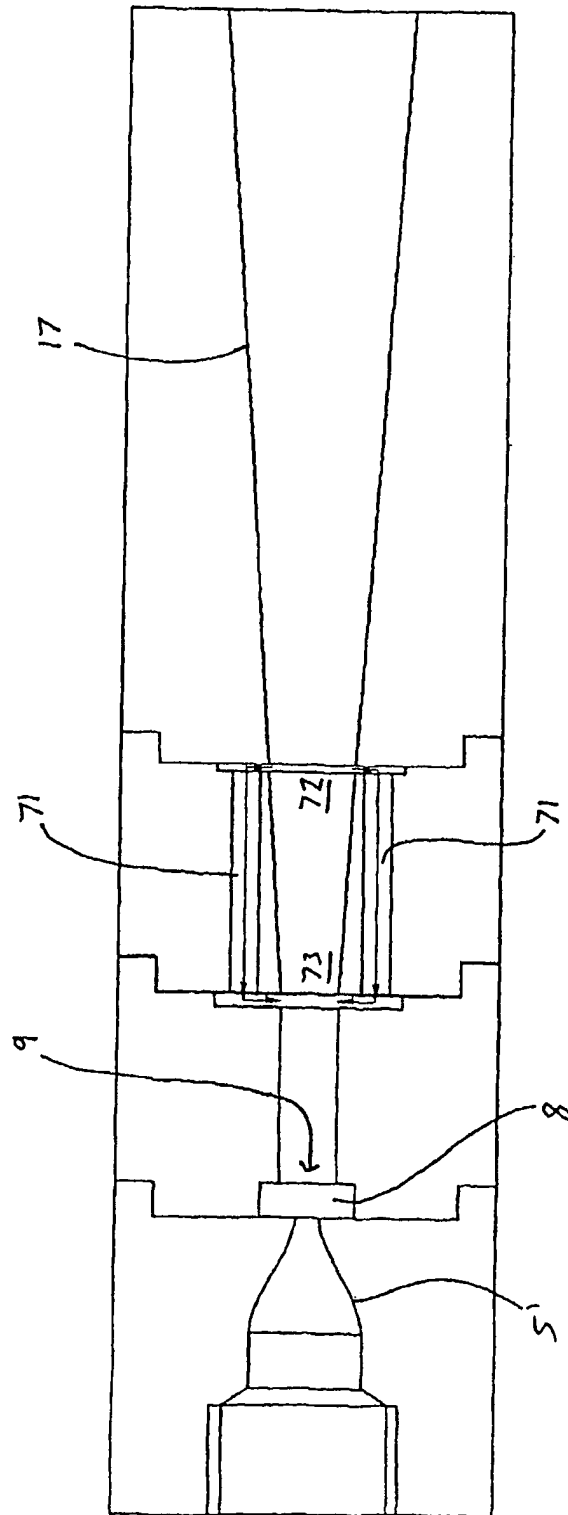


FIG. 24

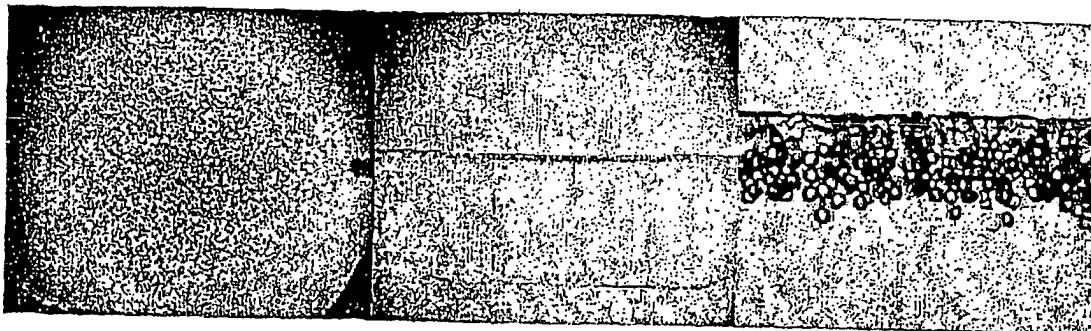


FIG. 26

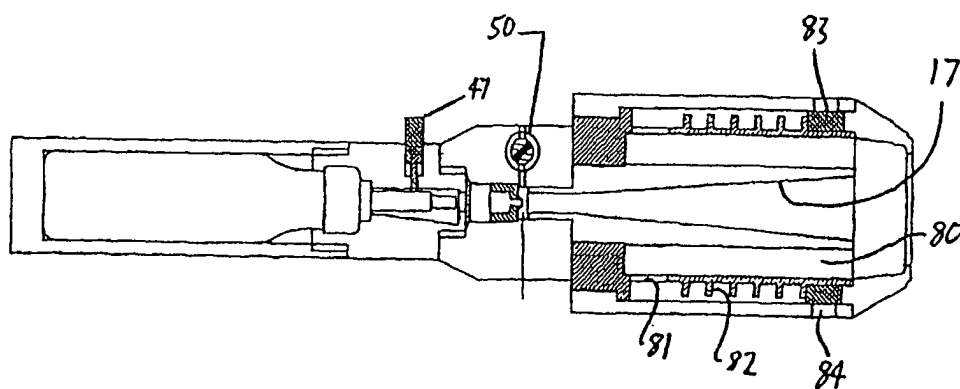


FIG. 27

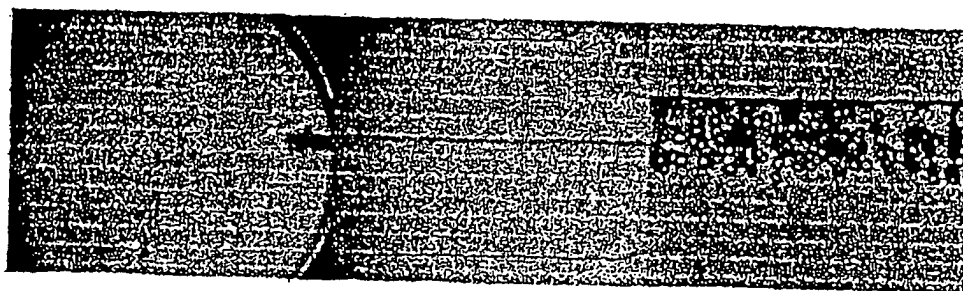


FIG. 28

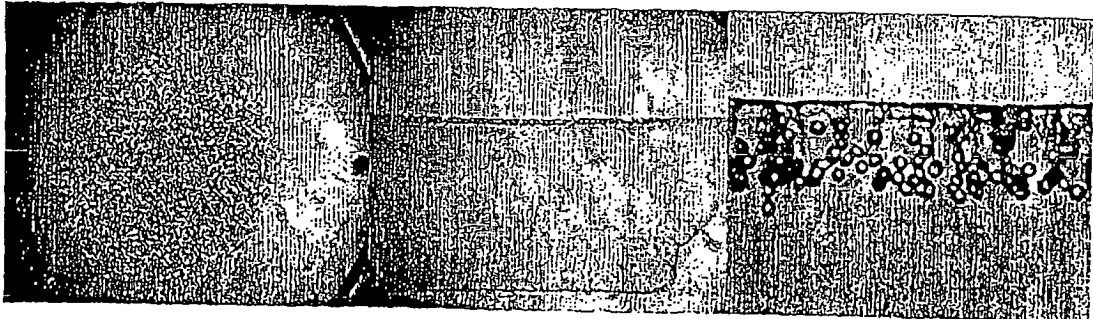
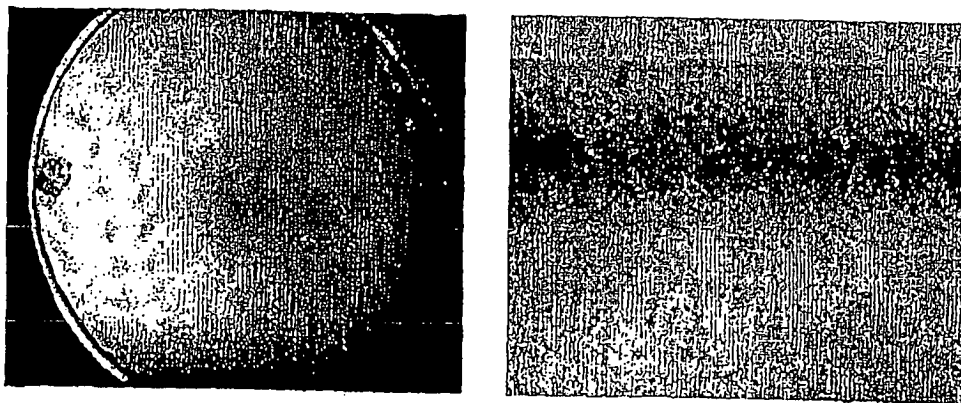


FIG. 29



10 mm Venturi ohne Verlängerung, 1,3 mm Schallengstelle, 3,0 mm Düse, kein Dämpfer
(belüfteter Abstandshalter) 50 bar 5 ml BOC He, 600 mg 50R Au

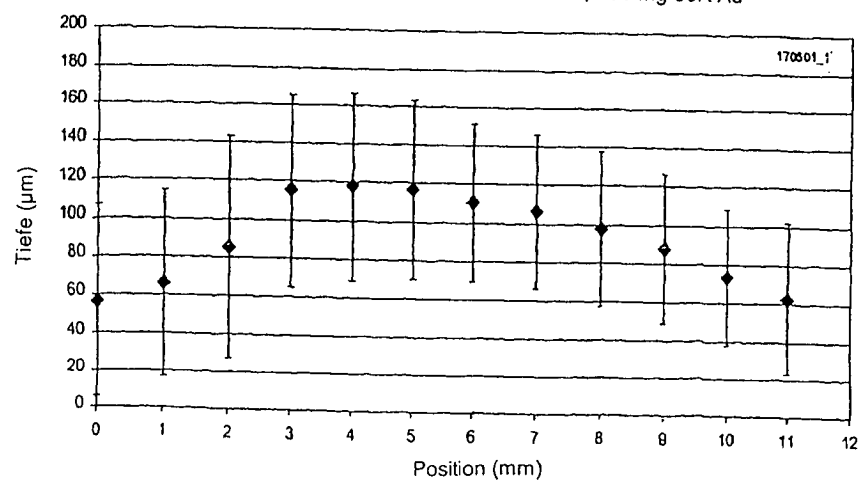
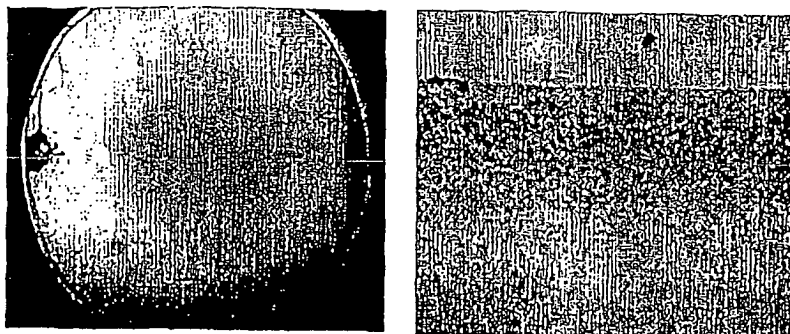


FIG. 30



10 mm Venturi mit Verlängerung, 1,3 mm Schallengstelle, 3,0 mm Düse, kein Dämpfer
(belüfteter Abstandshalter) 50 bar 5 ml BOC He, 600 mg 50R Au

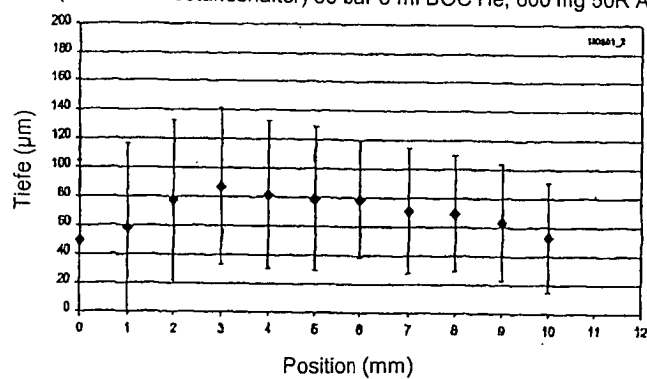
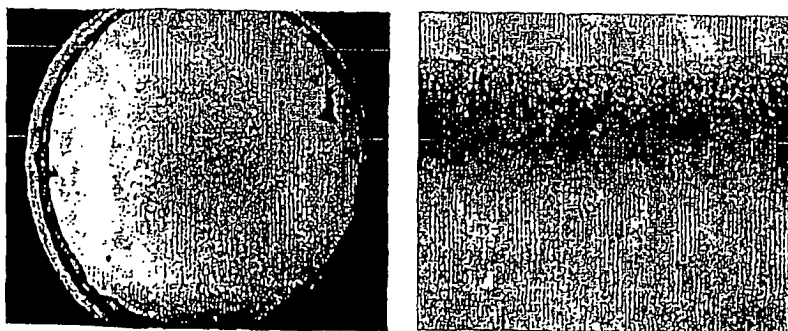


FIG. 31



10 mm Venturi mit Verlängerung, 1,3 mm Schallengstelle, 3,0 mm Düse, kein Dämpfer
(belüfteter Abstandshalter) 50 bar 5 ml BOC He, 600 mg 50R Au & Lidocain

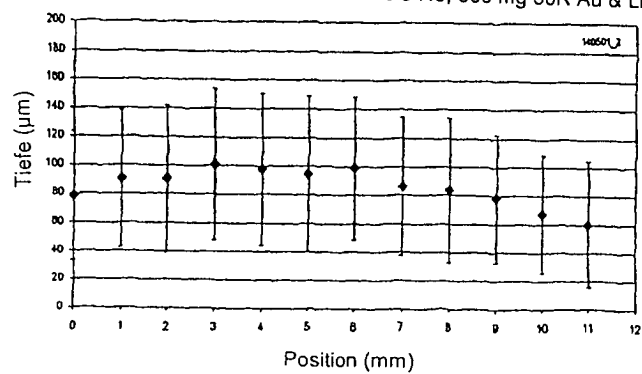


FIG. 32

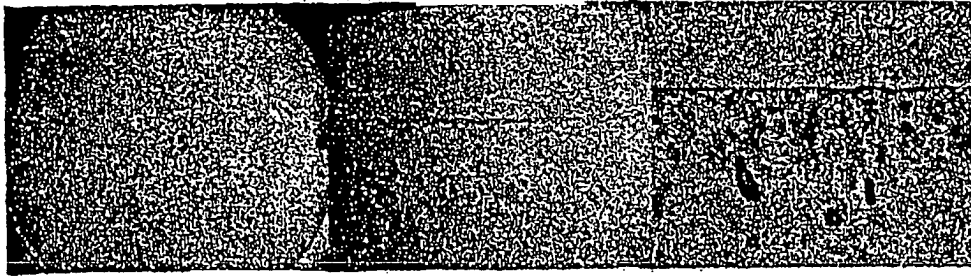


FIG. 33

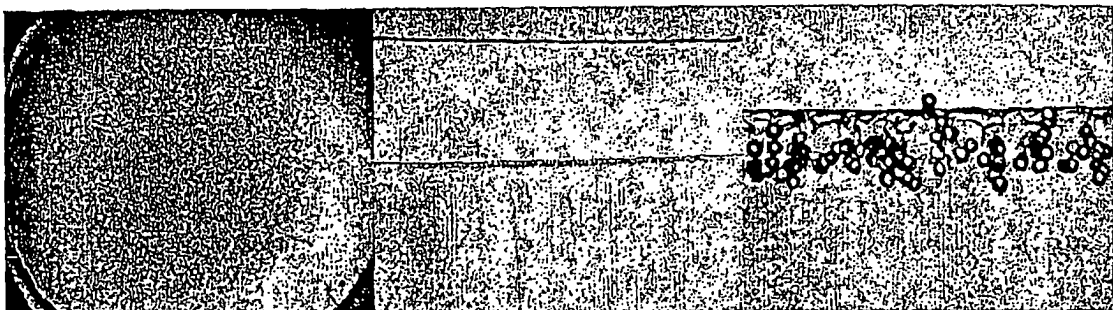


FIG. 34