



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 22 049 T2 2006.03.30**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 196 210 B1**

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

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 22 049.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/02257**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 937 100.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/005455**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **25.01.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.04.2002**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **17.08.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.03.2006**

(30) Unionspriorität:  
**9916800 16.07.1999 GB**

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

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

(72) Erfinder:  
**KENDALL, Mark A. F., 4 Robert Robinson Avenue,  
Oxford OX4 4GA, GB; BROWN, Garry, 4 Robert  
Robinson Avenue, Oxford OX4 4GA, GB**

(74) Vertreter:  
**Rechts- und Patentanwälte Lorenz Seidler Gossel,  
80538 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

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft im Allgemeinen eine nadellose Spritzenvorrichtung zur Beschleunigung von Partikeln für die Zufuhr in ein Zielgewebe einer Person.

**[0002]** Die Verabreichbarkeit von Pharmazeutika durch Hautoberflächen (transdermale Verabreichung) bietet gegenüber oralen oder parenteralen Verabreichungsverfahren viele Vorteile. Insbesondere bietet die transdermale Verabreichung eine sichere, praktische und nicht invasive Alternative zu herkömmlichen Arzneimittelverabreichungssystemen, wobei praktischerweise die Hauptprobleme in Verbindung mit einer oralen Verabreichung (z.B. variable Absorptions- und Stoffwechselraten, gastrointestinale Reizungen und/oder bitterer oder unangenehmer Medikamentengeschmack) oder mit einer parenteralen Verabreichung (z.B. Nadelschmerz, das Risiko der Infizierung behandelter Personen, das Risiko der Kontamination oder Infektion von medizinischem Personal, die durch versehentliche Nadelstiche und die Entsorgung benutzter Nadeln verursacht wird) entfallen. Ferner bietet die transdermale Verabreichung ein hohes Maß an Kontrolle über die Blutkonzentrationen der verabreichten Pharmazeutika.

**[0003]** Jüngst wurde ein neuartiges Arzneimittelzufuhrsystem beschrieben, das die Verwendung einer nadellosen Spritze zum Abfeuern von Pulvern (d.h. festen arzneistoffhaltigen Partikeln) in gesteuerten Dosen in und durch unversehrte Haut mit sich bringt. Insbesondere beschreibt das U.S. Patent Nr. 5,630,796 für Bellhouse et al. eine nadelfreie Spritze, die pharmazeutische Partikel zuführt, die in einer Überschallgasströmung mitgeführt werden. Die nadelfreie Spritze kann für die transdermale Verabreichung von pulverförmigen Arzneistoffverbindungen und – zusammensetzungen (z.B. Medikamente, Impfstoffe etc.), für das Einschleusen genetisches Materials in lebende Zellen (z.B. Gentherapie) und für den Transport von Biopharmazeutika zu Haut, Muskel, Blut oder Lymphe verwendet werden. Die nadelfreie Spritze kann auch in Verbindung mit Operationen eingesetzt werden, um Partikel zu Organflächen, soliden Tumoren und/oder Operationshöhlen zu befördern (z.B. Tumorbetten oder Höhlen nach Tumorsektion). In der Theorie kann praktisch jedes pharmazeutische Mittel, das in einer im Wesentlichen festen Partikulatform hergestellt werden kann, mit Hilfe dieser Vorrichtungen unbedenklich und problemlos verabreicht werden.

**[0004]** Eine in Bellhouse et al. beschriebene nadelfreie Spritze umfasst eine längliche, rohrförmige überweite Laval-Düse mit einer zunächst den Durchlass durch die Düse verschließenden zerreißen Membran, welche im Wesentlichen neben dem stromaufwärts befindlichen Ende der Düse angeord-

net ist. Zu verabreichende Partikel befinden sich angrenzend zur zerreißen Membran und werden unter Verwendung eines Beaufschlagungsmittels zugeführt, welches auf die stromaufwärts befindliche Seite der Membran einen ausreichenden Gasdruck ausübt, um die Membran bersten zu lassen und eine Überschallgasströmung (welche die pharmazeutischen Partikel enthält) durch die Düse zur Zufuhr aus dem stromabwärts befindlichen Ende derselben zu erzeugen.

**[0005]** Die transdermale Verabreichung mit der in Bellhouse et al. beschriebenen nadellosen Spritze wird mit Partikeln mit einer ungefähren Größe ausgeführt, die allgemein von 0,1 bis 250  $\mu\text{m}$  reicht. Für die Arzneimittelverabreichung beträgt eine optimale Partikelgröße für gewöhnlich mindestens 10–15  $\mu\text{m}$  (die Größe einer typischen Zelle). Für den Gentransfer liegt eine optimale Partikelgröße allgemein erheblich unter 10  $\mu\text{m}$ . Es können auch Partikel, die größer als etwa 250  $\mu\text{m}$  sind, aus der Vorrichtung zugeführt werden, wobei die obere Grenze der Punkt ist, an welchem die Größe der Partikel eine unerwünschten Schädigung der Zielzellen verursachen würde. Die tatsächliche Tiefe, bis zu der verabreichte Partikel eindringen, hängt von der Partikelgröße (z.B. dem Sollpartikeldurchmesser unter der Annahme einer in etwa kugelförmigen Partikelgeometrie), der Partikeldichte, der Anfangsgeschwindigkeit, bei der der Partikel auf die Hautoberfläche auftrifft, und der Dichte und kinematischen Viskosität der Haut ab. Diesbezüglich reichen optimale Partikeldichten zur Verwendung bei der nadellosen Injektion allgemein von etwa 0,1 bis 25  $\text{g}/\text{cm}^3$ , vorzugsweise von etwa 0,8 bis 1,5  $\text{g}/\text{cm}^3$ , und Injektionsgeschwindigkeiten reichen allgemein von etwa 100 bis 3.000  $\text{m}/\text{s}$ . Diese Partikelgrößen- und Dichtenbereiche sind auch für die vorliegende Erfindung geeignet.

**[0006]** Es gibt zwei verschiedene Phasen von Gasströmung, die in der Vorrichtung auftreten. Die erste Phase geht mit den Druckwellen einher, die bei Reißen der Membran erzeugt werden, und wird als „Startprozess“ (oder „transienter Startvorgang“) bezeichnet. Das zweite Strömungsschema tritt stromaufwärts der Druck- und Expansionswellen auf, die mit dem Startprozess einhergehen, und wird als quasi gleichmäßige Düsenströmung bezeichnet.

**[0007]** Wie in Bellhouse et al. beschrieben wird, wurde berücksichtigt, dass die Partikelgeschwindigkeit von dem Strom im Startprozess abhängt. Der Startprozess wird durch eine plötzliche Impulsänderung des Drucks in der divergenten Düse erzeugt, und wird in der Vorrichtung von Bellhouse et al. am Hals der Düse eingeleitet. Dies wird durch das Raum-Zeit-Diagramm (x-t) von [Fig. 1](#) gezeigt. Diese Figur zeigt die Strecke stromabwärts (positive Werte von x) und stromaufwärts (negative Werte von x) der Düsenaustrittsebene (d.h. das distale Ende der Dü-

se) entlang der Abszisse und zeigt auf der Ordinate die Zeit. Die Zeit beginnt, wenn die Vorrichtung betätigt wird. Nach Reißen der Membran (die bei etwa  $x=50$  angeordnet ist) fegt eine steile Hochdruckfront (Druckwelle **11**) entlang der Länge der Düse nach unten. Darauf folgt eng die so genannte „Kontaktfläche“ **12**.

**[0008]** Die Kontaktfläche **12** ist die Grenze zwischen den Gasen, die zuvor durch die Membran getrennt wurden. Es ist gut belegt, dass sich die Gase an dieser Grenze nicht nennenswert mischen, was die Wirkung hat, dass das Treibergas (das Gas stromaufwärts der Membran vor dem Reißen) das angetriebene Gas (das Gas stromabwärts der Membran vor dem Reißen) wie ein Kolben aus der Düse „schiebt“, wobei die Kontaktfläche **12** analog zur Fläche des Kolbens ist. Hinter der Kontaktfläche **12** folgt dicht eine zweite Druckwelle **13**. Die zweite Druckwelle **13** ist gefolgt von einer Reihe von schiefen Druckfronten **16** in einem Startprozess (Bereich 1 in [Fig. 1](#)) mit großen Schwankungen der Gasdichte und -geschwindigkeit (und daher der Partikelgeschwindigkeit). Der Startprozessbereich 1 wird im Wesentlichen durch die Druckwellen **11**, **14** und **15** begrenzt; die Druckwellenfront **15** wird weiter unten erwähnt.

**[0009]** Auf den Startprozess folgt ein Schema quasi gleichmäßigen Strömens (in Bereich 3). Das quasi gleichmäßige Strömen ist sauber, soll heißen, es ist im Wesentlichen frei von Druckwellen, so dass sich die Geschwindigkeit an einem bestimmten Punkt im zeitlichen Verlauf so langsam ändert, dass sie durch Gleichungen für ein quasi gleichmäßiges Strömen ohne zeitliche Veränderung präzise modelliert werden kann. Das quasi gleichmäßige Strömen unterscheidet sich dadurch vom wirklich gleichmäßigen Strömen, bei dem sich die Mach-Zahl bei einem bestimmten Punkt im zeitlichen Verlauf nicht ändert, und dem nicht gleichmäßigen Strömen, bei dem sich die Mach-Zahl bei einem bestimmten Punkt ändert und das Strömen nicht gleichmäßigen Gleichungen unterliegt. Sowohl der Startprozess als auch das quasi gleichmäßige Strömen werden durch eine schiefe Druckwellenfront **15** beendet, die vom Düsenauslass infolge eines Betriebs mit überweiter Düse stromaufwärts jagt. Dieser Druck markiert die Grenze von Bereich 2. Wie in Bellhouse et al. erwähnt wird, dachte man, dass sich die Partikel, die zunächst an oder sehr nahe an der zerreißen Membran positioniert waren, mit der Kontaktfläche **12** zwischen den Fronten der primären und sekundären Druckwellen **11**, **13** bewegen würden. Im Hinblick auf Untersuchungen der vorliegenden Erfinder wird diese Betrachtungsweise nun für zu vereinfachend gehalten, und der Gas-Partikel-Strom in vorbekannten Vorrichtungen ist (wie später beschrieben wird) bei Gruppen von Partikeln, welche durch verschiedene Mechanismen beschleunigt werden, komplizierter. Es trifft dennoch zu, dass der Startprozess für die Beschleunigung ei-

nes Teils der Partikel in vorbekannten Vorrichtungen ausschlaggebend ist. Das Wesen der vorliegenden Erfindung beruht dagegen auf der Idee zu versuchen, das Mitreißen der Partikel im Startprozess zu vermeiden.

**[0010]** Frühere Vorrichtungen haben überweite Düsen eingesetzt, die eine Austrittsquerchnittfläche  $A_e$  aufweisen, die größer als die Austrittsquerchnittfläche einer korrekt geweiteten Düse  $A_{correct}$  ist. Der überweite Betrieb tritt ein, wenn das Verhältnis  $P_{tot}/P_e$  des Gesamtdrucks  $P_{tot}$  zum Umgebungsaustrittsdrucks  $P_e$  für einen korrekt geweiteten Überschallstrom bei einem vorgegebenen Düsenflächenverhältnis  $A_i/A_e$  (wobei  $A_i$  der Mindestdurchmesser des Systems ist) ungenügend ist. Bei vorbekannten Vorrichtungen wurde eine überweite Düse verwendet, da man glaubte, dass zum Erhalt einer ausreichenden Verteilung der Nutzlast auf dem Ziel eine große Austrittsfläche erforderlich wäre. Experimente haben aber gezeigt, dass die Verwendung einer überweiten Düse zu Ungleichmäßigkeiten des Stroms führt, beispielsweise schiefe (oder senkrecht) verlaufende quasi gleichmäßige Druckwellen im Strom, die bewirken, dass sich der Strom von den Düsenwänden löst. Dieser Strom beschleunigt die Partikel in einem getrennten Strahl. Dabei hat sich erstaunlicherweise gezeigt, dass die Verwendung einer größeren Austrittsfläche nicht unbedingt die nutzbare Zielfläche vergrößert und vielmehr häufig bewirkt, dass sich der Strom ablöst, was zu einer mittleren Strahlkernausbildung und einer nachfolgenden geringen Nutzlastverteilung führt. Dies ist unerwünscht und ist als „Strahlbildung“ bekannt.

**[0011]** Weiterhin verwenden vorbekannte Vorrichtungen (wie sie in Bellhouse et al beschrieben werden) einen konvergenten Düsenteil stromabwärts der Partikel enthaltenden Kassette. Dieser Teil dient als Schnittfläche zwischen dem relativ großen Membrandurchmesser und dem relativ kleinen Düsenhalsdurchmesser. Der gewählte Halsdurchmesser wird durch die gewünschte maximale begrenzte Durchsatzrate durch die Vorrichtung gesteuert, und der gewählte Membrandurchmesser wird durch die Notwendigkeit gesteuert, die Kassette leicht herstellen zu können und die erforderliche Partikeldosis aufzunehmen. Somit werden bei Betätigung die Partikel durch eine Verjüngung in der Vorrichtung gezwängt. Man glaubt, dass dies den Partikelwandabrieb vergrößern und die Partikelgröße reduzieren kann und dadurch die Beschleunigungs- und Eindringeeigenschaften der Partikel unerwünscht beeinflussen kann.

**[0012]** Vom vorliegenden Erfinder gesponserte Experimentalforschung hat gezeigt, dass die vorbekannten Vorrichtungen zwei verschiedene Arten von Partikelverhalten erzeugen. Ergebnisse von zeitlich gesteuerten DGV-Messungen (Doppler Global Ve-

locimetry) werden in [Fig. 2](#) gezeigt (siehe Kendall MAF, Quinlan NJ, Thorpe SJ, Ainsworth RW und Bellhouse BJ (1999), „The gas dynamics of a high speed needlefree drug delivery system“, International Symposium on Shock Waves 22, Imperial College, London, 19.–23. Juli und Quinlan NJ, Thorpe SJ und Ainsworth RW (1999), „Time-resolved Doppler global velocimetry of gas-particle flows in transdermal powder drug delivery“, 8. Int. Conf. On Laser Anemometry-Advances and Applications, 6.–9. Sept., Universität Rom, Italien. Dies zeigt einen Querschnitt des divergenten Teils einer Düse **20** und gibt die Momentangeschwindigkeit der Partikel bei einer Zeit von 177  $\mu$ s nach Reißen der (nicht dargestellten) Membran an.

**[0013]** Wie ersichtlich ist, werden die führenden Partikel **21** in einer breiten Wolke bei einer typischen Geschwindigkeit von 200–400 m/s zugeführt. Ein schmalerer quasi gleichmäßiger Strom von Partikeln **22** folgt auf die führende Wolke bei 650–800 m/s; zu beachten ist, dass das weiße kreisförmige Bild, das auf der Ebene des Düsenaustritts mittig angeordnet ist, zusammen mit dem eingezeichneten dunklen Schatten an seiner rechten Grenze ein durch dieses Messverfahren erzeugtes Artefakt ist. Die führenden Partikel werden mit dem transienten Startprozess im Gasstrom assoziiert, während die Hochgeschwindigkeitspartikel in dem quasi gleichmäßigen Düsenstrom mitgeführt werden. Wie bereits erwähnt ist die Düse in dieser vorbekannten Vorrichtung überweit, was bedeutet, dass in der Düse schiefe Druckwellen vorhanden sein werden. Das Ablösen des Hochgeschwindigkeitspartikelstroms von den Düsenwänden ist eine direkte Folge des druckwelleninduzierten Ablösens des Düsengasstroms aufgrund dieser Druckwellen. Unter erneutem Bezug auf [Fig. 1](#) wird der Gasstrom grob in drei Strömungsschemata unterteilt:

- i) Der Startprozess (Bereich 1)
- ii) Druckwellenbeeinflusste Strömung (Bereich 2)
- iii) Quasi gleichmäßige Überschallströmung (Bereich 3)

**[0014]** Die Partikelbahnen **17** werden ebenfalls in [Fig. 1](#) gezeigt. Wie ersichtlich ist, wird ein erheblicher Teil der Partikel innerhalb des Startprozesses beschleunigt, bremst dann aber ab, wenn er die sekundäre Druckwelle **13** und die Kontaktfläche **12** erreicht. Man sieht, wie eine Wolkenfront **18** aus Partikeln an Geschwindigkeit verliert, wenn sie die Düse verlässt, wobei der Düsenaustritt durch  $x=0$  dargestellt wird. Diese Partikel sind die Partikel, die in der anfänglichen Wolke mit 200–400 m/s mitgeführt werden, die an der Düsenwand anliegt. Naturgemäß erzeugt der Startprozess ein Strömen mit großen Schwankungen der axialen Gasgeschwindigkeit und -dichte. Diese werden für die beiden wichtigsten Parameter für die Partikelbeschleunigung gehalten. Es gibt auch radial große Schwankungen der Gasgeschwindigkeit und -dichte. Dieses Strömungsschema gilt daher als ungeeig-

net für die Arzneimittelzufuhr, wenn gleichmäßige Geschwindigkeiten und Verteilungen erforderlich sind. Ein weiterer Anteil an Partikeln erreicht nicht die sekundäre Druckwelle **13**, sondern wird erst durch die schiefen Druckwellen **16** im Startprozess (in Bereich 1) und dann durch die sich stromaufwärts bewegende schiefe Druckwelle **15** beeinflusst, welcher den abgetrennten Strom in der Bereich 2 bildet. Die letzte Komponente der Partikelnutzlast wird in dem quasi gleichmäßigen Strom (Bereich 3, Partikelbahnen werden in der Figur nicht gezeigt) beschleunigt, bevor sie durch die quasi gleichmäßige Druckwellenfront **14** (in Bereich 2 ausgebildet) getrennt wird. Diese Beschleunigungsstrecke führt zur höchsten Partikelgeschwindigkeit von 850 m/s, die auf einen abgetrennten Strahl von etwa 9 mm Durchmesser beschränkt ist.

**[0015]** Es scheint, dass entgegengesetzt zur bisherigen Auffassung der Startprozess nicht der Hauptbeschleuniger der Partikel ist, sondern vielmehr als Hindernis für Hochgeschwindigkeitspartikel wirkt. Die Partikel, die zunächst in einer großen Wolke austreten, scheinen als Sperre für in dem anschließenden quasi gleichmäßigem Strom mitgeführten Partikel zu wirken, was zu geringeren Gesamtgeschwindigkeiten der Partikel führt, was unerwünscht sein kann.

**[0016]** Die vorliegende Erfindung ergibt sich aus der Idee, dass, wenn man ein Mitführen der Partikel in dem Startprozessstrom verhindern kann, dann im Wesentlichen alle Partikel in dem anschließenden quasi gleichmäßigen Überschallstrom mitgeführt werden, was zu höheren und gleichmäßigeren Partikelgeschwindigkeiten führt. Die vorliegende Erfindung entschärft auch das Problem der „Strahlbildung!“ durch Verwenden einer im Wesentlichen korrekt geweiteten Düse und das Problem des Partikelabriebs durch Verzicht auf eine Konvergenz stromabwärts der Membran.

**[0017]** US 5,899,880 offenbart den Oberbegriff von Anspruch 1.

**[0018]** Dementsprechend wird ein Verfahren zur Beschleunigung einer Dosis von Partikeln in einer nadellosen Injektionsvorrichtung mit einer Treiberkammer und einem Kanalabschnitt stromabwärts der Treiberkammer beschrieben, wobei das Verfahren umfasst:

Öffnen eines zwischen der Treiberkammer und dem Kanalabschnitt angeordneten Verschlussmittels;  
Erzeugen einer primären Druckwelle, die sich stromabwärts in dem Kanalabschnitt fortbewegt;  
Ausbilden eines im Wesentlichen quasi gleichmäßigen Fluidstroms in dem Kanalabschnitt stromaufwärts der primären Druckwelle; und  
Mitführen und Beschleunigen von im Wesentlichen der gesamten Partikeldosis in dem im Wesentlichen quasi gleichmäßigen Strom, solange die Partikel im

Kanalabschnitt sind.

**[0019]** Ein Startprozess kann erzeugt werden, wenn die primäre Druckwelle das stromabwärtige Ende des Kanals erreicht. Eine sekundäre Druckwelle kann zudem hinter der primären Druckwelle erzeugt werden und der quasi gleichmäßige Strom wird vorzugsweise stromaufwärts der sekundären Druckwelle erzeugt und setzt sich nach Austreten der sekundären Druckwelle aus der Vorrichtung fort.

**[0020]** Die vorliegende Erfindung schließt eine nadellose Injektionsvorrichtung ein, welche umfasst: eine Treiberkammer, welche bei Gebrauch so ausgelegt ist, dass sie eine Druckgasladung enthält; einen mit der Treiberkammer verbundenen Kanalabschnitt zur Aufnahme von Gas von dieser; ein Verschlussmittel für das Verhindern des Strömens von Gas von der Treiberkammer zu dem Kanalabschnitt, bis das Verschlussmittel geöffnet wird; und einer Dosis von Partikeln, welche in der Vorrichtung in dem Bereich des Verschlussmittels angeordnet sind; wobei die Vorrichtung so konstruiert und ausgelegt ist, dass bei Öffnen des Verschlussmittels eine primäre Druckwelle erzeugt wird, um sich entlang des Kanalabschnitts in Stromabwärtsrichtung fortzubewegen, und ein im Wesentlichen quasi gleichmäßiger Gasstrom in dem Kanalabschnitt stromaufwärts der primären Druckwelle aufgebaut wird, wobei die Dosis an Partikeln im Wesentlichen vollständig in dem im Wesentlichen quasi gleichmäßigen Strom mitgeführt wird, um dadurch beschleunigt und aus der Vorrichtung ausgestoßen zu werden.

**[0021]** Die Treiberkammer kann mit Gas vorbeladen werden oder könnte mit einer Gasquelle verbunden werden, die zum Laden der Treiberkammer mit Druckgas dient. Die Treiberkammer kann durch ein Rohr konstanter Fläche gebildet werden oder kann an ihrem stromabwärts befindlichen Ende eine Konvergenz aufweisen.

**[0022]** Der Kanalabschnitt ist vorteilhafterweise von konstanter Querschnittfläche und die Partikel werden brauchbar stromaufwärts des Verschlussmittels positioniert.

**[0023]** Vorzugsweise gibt es keinen konvergenten Teil stromabwärts des Verschlussmittels, und es gibt einen divergenten Teil stromaufwärts des Kanalabschnitts. Wenn ein solcher divergenter Teil vorgesehen wird, löst die Druckwelle einen transienten Startprozess aus, wenn sie ihn erreicht, und auf diesen transienten Prozess folgt ein quasi gleichmäßiges Überschallströmen in dem divergenten Teil.

**[0024]** Der Zweck des divergenten Teils ist es, die mitgeführten Partikel weiter in gesteuerter Weise zu beschleunigen. Der divergente Teil weist vorzugswei-

se ein solches Flächenverhältnis auf, dass der Strom durch diesen im Wesentlichen korrekt geweitet wird und auch konturiert werden kann, um das Bilden von schiefen Druckwellen in der Divergenz zu verhindern und/oder um eine gleichmäßige Verteilung der Partikel vorzusehen.

**[0025]** Ein weiteres Verschlussmittel kann vorgesehen werden, und dieses oder das erste Verschlussmittel kann eine reißbare Membran umfassen. Bei Verwendung von zwei Verschlussmitteln werden die Partikel vorteilhafterweise zwischen ihnen positioniert, und jeder Verschluss kann den gleichen oder einen anderen Öffnungsdruck haben.

**[0026]** Nun werden Ausführungen der erfindungsgemäßen nadellosen Spritzenvorrichtung lediglich beispielhaft unter Bezug auf die Begleitzeichnungen beschrieben. Hierbei zeigen:

**[0027]** [Fig. 1](#) zeigt schematisch ein x-t-Diagramm, das das Stromschema einer vorbekannten Vorrichtung ähnlich den von Bellhouse et al beschriebenen Vorrichtungen beschreibt;

**[0028]** [Fig. 2](#) zeigt eine Querschnittansicht der Düse und die axiale Momentangeschwindigkeit der aus der oben erwähnten vorbekannten Vorrichtung austretenden Partikel nach einem Strömen mit 177  $\mu\text{s}$ ;

**[0029]** [Fig. 3](#) zeigt schematisch ein x-t-Diagramm, welches die in einer Vorrichtung nach einer ersten erfindungsgemäße Ausführung vorhandenen Ström-schemata beschreibt;

**[0030]** [Fig. 4](#) zeigt eine schematische Querschnitt-Seitenansicht einer Zielfläche und einer Auftrefffläche;

**[0031]** [Fig. 5](#) zeigt eine nadellose Injektionsvorrichtung nach einer ersten erfindungsgemäßen Ausführung in einer schematischen Querschnitt-Seitenansicht;

**[0032]** [Fig. 6](#) zeigt einen Teil eines schematischen x-t-Diagramms, das das Verhalten des Startprozesses in einer Vorrichtung nach einer zweiten erfindungsgemäßen Ausführung beschreibt, wenn das Gas in Bereich 2 Unterschallgas ist und in Bereich 3 Überschallgas ist;

**[0033]** [Fig. 7](#) zeigt einen Teil eines schematischen x-t-Diagramms, das das Verhalten des Startprozesses in einer Vorrichtung nach einer dritten erfindungsgemäßen Ausführung beschreibt, wenn das Gas in den Bereichen 2 und 3 Unterschallgas;

**[0034]** [Fig. 8a](#) und [Fig. 8b](#) sind schematische Querschnitt-Seitenansichten (vorher und nachher) des

Membranbereichs eines Kanalabschnitts einer vierten Ausführung einer nadellosen Injektionsvorrichtung und zeigen eine weitere Ausgestaltung der Erfindung, wobei der Kanalabschnitt einen vergrößerten Kanalteil aufweist, um nach Reißen der Membran eine konstantere Querschnittfläche zu halten;

[0035] [Fig. 9](#) zeigt eine fünfte Ausführung, die eine Abwandlung der Ausführung von [Fig. 5](#) ist, wobei die Treiberkammer eine größere Querschnittfläche als der Kanalabschnitt hat, wobei nur ein Teil der Vorrichtung gezeigt wird;

[0036] [Fig. 10a](#), [Fig. 10b](#) und [Fig. 10c](#) sind eine Folge von schematischen Querschnitt-Seitenansichten des Membranbereichs einer sechsten Ausführung einer nadellosen Injektionsvorrichtung und zeigen eine andere Ausgestaltung der Erfindung im Zusammenhang mit der Entstehung einer gemischten Gas-Partikel-Wolke zwischen zwei Verschlüssen in einer Treiberkammer;

[0037] [Fig. 11a](#), [Fig. 11b](#), [Fig. 11c](#), [Fig. 11d](#) und [Fig. 11e](#) zeigen eine siebte Ausführung, die eine Folge ähnlich zu [Fig. 10](#) betreffen, wobei aber die Berstdrücke und die Zeitpunkte des Partikelmitführens anders sind;

[0038] [Fig. 12a](#), [Fig. 12b](#) und [Fig. 12c](#) sind eine Folge von schematischen Querschnitt-Seitenansichten des Membranbereichs einer achten Ausführung und zeigen die Verwendung eines Transferkanals und einer separaten zerreißen Membran, um eine gemischte Gas-Partikel-Wolke zwischen zwei Verschlüssen in der Treiberkammer zu erzeugen; und

[0039] [Fig. 13a](#), [Fig. 13b](#) und [Fig. 13c](#) sind Folgen schematischer Querschnitt-Seitenansichten des Membranbereichs einer Abwandlung der achten Ausführung, bei der der Transferkanal in dem stromaufwärts befindlichen Verschlussmittel angeordnet ist.

#### Ausführung 1

[0040] Die erste erfindungsgemäße Ausführung ist eine druckluftbetriebene Einwegvorrichtung und wird schematisch in [Fig. 5](#) gezeigt. Die Vorrichtung könnte aber wieder verwendbar sein und/oder durch ein anderes Fluid als Luft, zum Beispiel durch Helium, Stickstoff oder ein Gemisch von Gasen betrieben werden. Die Wahl des Gases kann zum Abstimmen der Leistung der Vorrichtung genutzt werden. Verschiedene Gase oder Gasgemische liefern verschiedene quasi gleichmäßige Gasgeschwindigkeiten in der gleichen Vorrichtung, und daher kann die Zielpartikelgeschwindigkeit durch eine geeignete Treiber-gaswahl genau gesteuert werden.

[0041] Die Vorrichtung umfasst eine längliche, rohr-

förmige Treiberkammer **51**, die an einem zylindrischen Kanalabschnitt (oder Stoßrohr) **52** mit gleichem Durchmesser wie Treiberkammer **51** angebracht ist. In dieser Ausführung hat jedes Rohr einen Durchmesser von 6 mm, aber allgemein können die Durchmesser unterschiedlich ausfallen und können von jeder praktischen Größe sein.

[0042] In dieser Ausführung weist die Treiberkammer **51** eine Länge  $L_D$  von 65 mm auf und der Kanalabschnitt **52** hat eine Länge  $L_1$  von 30 mm. Andere Längen sind möglich, und bei der Beeinflussung der Leistung der Vorrichtung wird die Festlegung der Längen sogar für wichtig gehalten (siehe später).

[0043] An der Schnittstelle zwischen der Treiberkammer **51** und dem Kanalabschnitt **52** befindet sich eine zerreißen Membran **53**. Die Membran **53** ist von der in Bellhouse et al beschriebenen Art und reißt typischerweise bei einer Druckdifferenz über dieser in einem Bereich von etwa 5 bis 20 Bar, vorzugsweise 10 bis 15 Bar. Der Berstdruck ist ein wichtiger Parameter der Vorrichtung, doch könnten auch andere Berstdrücke abhängig von den erwünschten Ergebnissen verwendet werden. Die Steuerung des Berstprozesses kann für das Mischen und die Strömgleichmäßigkeit wichtig sein und kann durch vorheriges Einkerbungen oder Einritzen der Membran, vorzugsweise entlang radialer Linien, entlang welcher der Riss sich ausbreitet, verbessert werden. Dies erzeugt eine symmetrischere Membranöffnung, die wiederum eine symmetrischere Partikelverteilung auf der Zielebene bieten kann.

[0044] Das stromabwärts befindliche Ende des Kanalabschnitts **52** ist in dieser Ausführung mit einer konturierten divergenten Düse **54** versehen. Die Düse **54** weist ein Flächenverhältnis  $A_0/A_1$  auf, so dass sich in ihr ein korrekt geweitetes Strömen einstellt, wenn die Membran **53** birst und die Treiberkammer **51** ablässt. In der Praxis könnte dieses Verhältnis ( $A_0/A_1$ ) von 1 bis 50 reichen. Wie dargestellt hat die konturierte Düse **54** eine konische Form mit einem Halbwinkel, der nicht so steil ist, dass er eine Strömungstrennung bewirkt. Halbwinkel bis zu  $15^\circ$  könnten in der Praxis eingesetzt werden, und es hat sich gezeigt, dass  $6^\circ$  zufrieden stellend ist. Die divergente Düse **54** könnte andere Formen einnehmen und ist für die vorliegende Erfindung eigentlich nicht wesentlich.

[0045] Die Treiberkammer **51** ist an ihrem stromaufwärts befindliche Ende mit einem Speicher **55** mit Druckgas (in diesem Fall Luft) durch ein Zapfloch **56** kleinen Durchmessers verbunden. Andere Gase oder Gasgemische, die steril und leicht erhältlich sind, wie Helium, Stickstoff, Argon oder  $\text{CO}_2$ , sind ebenfalls geeignet. Der Gasdruck in dem Speicher **55** sollte ausreichen, damit das Gas in die Treiberkammer **51** gelangen und die Membran **53** zum Bersten

bringen kann. In dieser Ausführung ist der Gasdruck 60 Bar, könnte aber abhängig von dem Membranberstdruck höher oder niedriger sein. Ferner könnten Beaufschlagungsmittel (beispielsweise Sprengladungen) verwendet werden, um Gas in die Treiberkammer **51** abzulassen.

**[0046]** Der Speicher **55** kann mit dem Zapfloch **56** in üblicher Weise verbunden sein (beispielsweise mit einem in der Figur gezeigten Ventil **57**), so dass ein Gasstrom vom Speicher **55** zur Treiberkammer **51** bei Bedarf ausgelöst werden kann. In dieser Ausführung weist das Zapfloch **56** einen Durchmesser von 0,4 mm auf. Dies entkuppelt effektiv den Speicher **55** und die Treiberkammer **51** während des Zeitraums des Vorrichtungsbetriebs (eine Erläuterung zur Entkuppelung findet sich nachstehend). Wenn größere Löcher verwendet werden, würde eine vollständige Entkuppelung nicht hergestellt werden und der Gesamtdruck  $P_{\text{tot}}$  in der Treiberkammer **51** könnte ansteigen, wenn die Vorrichtung betätigt wird (bei Entkuppeln bleibt der Gesamtdruck konstant).

**[0047]** Als weitere Alternative könnte die Treiberkammer **51** mit Druckgas vorbeladen werden und es könnte auf den Speicher **55** verzichtet werden. Bei einer solchen Anordnung könnte die Membran **53** mechanisch durchstoßen werden, um die Vorrichtung zu betätigen.

**[0048]** Die zu beschleunigenden Partikel **58** sind in dieser Ausführung zunächst in der Treiberkammer **51** in dem Bereich der zerreißbaren Membran **53** angeordnet. Die Partikel **58** müssen anfangs nicht unbedingt benachbart zur Membran **53** angeordnet sein. Wenn sie zunächst an anderer Stelle in der Treiberkammer **51** angeordnet sind, werden sie in dem transienten Startvorgang nicht mitgerissen und die Erfindung sollte immer noch funktionieren. Ferner könnten die Partikel **58** benachbart zur stromabwärts liegenden Seite der Membran **53** angeordnet sein und die Vorrichtung sollte immer noch funktionieren.

**[0049]** Die Funktionsweise dieser Vorrichtung wird durch das x-t-Diagramm in [Fig. 3](#) schematisch gezeigt, wobei  $t=0$  einem Membranbersten entspricht. Wenn das Speicherventil **57** geöffnet wird, strömt Gas von dem Speicher **55** über das Zapfloch **56** zu der Treiberkammer **51**, bis in der Treiberkammer **51** der Membranberstdruck erreicht ist. Dadurch wird bei Bersten der Membran **53** eine Druckwelle **31** erzeugt, die sich den Kanalabschnitt **52** hinab stromabwärts fortsetzt. Nach einer charakteristischen Druckwellenbildungsstrecke, bewegt sich die Druckwelle **31** vor der Kontaktfläche **32** bei konstanter Geschwindigkeit fort. Die Kontaktfläche **32** folgt dicht hinter der Druckwelle **31** und die Partikel **33** folgen hinter dieser. Es können drei Strömbereiche ausgemacht werden:

i) bewegungsloses Gas vor der Druckwelle **31** (Bereich 1)

ii) Gas zwischen der Druckwelle **31** und der Kontaktfläche **32** (Bereich 2)

iii) Gas zwischen der Kontaktfläche **32** und den Partikeln **33** (Bereich 3)

**[0050]** Der Abstand zwischen den Partikeln **33** und der Kontaktfläche **32** nimmt aufgrund der langsameren Beschleunigung der Partikel verglichen mit dem Gas im Verlauf der Zeit zunächst zu. Die Funktion des Kanalabschnitts **52** ist es, einen Abstand zu bieten, über den sich die Druckwelle **31** und die Kontaktfläche **32** bilden können, so dass die Trennung zwischen der Druckwelle **31** (was den Startprozess am Übergang zwischen dem Kanal **52** und der divergenten Düse **54** einleitet), d.h. der „Düsenstart“-Position in [Fig. 3](#), und den Partikeln **33** zunimmt. Die Momentanverzögerungszeit  $t_0$  (die Zeit zwischen der Einleitung des Startprozesses und dem Erreichen der Divergenz **54** durch die Partikel) ist eine Funktion der Partikelgröße und der Gasart, wobei größere und dichtere Partikel stärker verzögert werden.

**[0051]** Gleichzeitig mit Obigem bewegt sich eine erste (u-a)-Expansionswelle **34** bei einer konstanten Geschwindigkeit (zunächst die Geschwindigkeit von Schall in Gas, a) von dem Ort der geborstenen Membran **53** stromaufwärts, bis sie das Zapfloch **56** erreicht. Hier wird sie als eine (u+a)-Welle **36** stromabwärts reflektiert, wo sie beschleunigt, bis sie schließlich durch die Düse **54** austritt. Die Gasgeschwindigkeit in Richtung stromabwärts wird mit u bezeichnet und die lokale Geschwindigkeit von Schall in Gas wird mit a bezeichnet. Weitere (u-a)-Expansionswellen werden erzeugt und das Ergebnis ist ein in [Fig. 3](#) gezeigter unregelmäßiger Expansionsfächer.

**[0052]** Wenn sich die Druckwelle **31** durch das Rohr in Bereich 2 bewegt, dient sie zum Vorbewegen des bewegungslosen Gases in Bereich 1 hin in Bereich 2 und erhitzt das Gas, auf das sie einwirkt, wobei dessen Temperatur und Dichte ansteigen. Dies ist der so genannte „Stoßerhitzungs“-Prozess.

**[0053]** Wenn die Druckwelle **31** den Anfang der divergenten Düse **54** erreicht, wird der Startprozess eingeleitet und eine zweite (u-a)-Welle am Übergang zwischen der konstanten Fläche **52** und der Divergenz **54** erzeugt. In der Ausführung von [Fig. 3](#) ist das Treibergas so und der Druck ausreichend hoch, so dass die Mach-Zahl des Gases in beiden Bereichen 2 und 3 über 1 liegt. Diese zweite (u-a)-Welle **35** setzt sich entlang der Düse **54** relativ langsam stromabwärts fort und wird schneller, sobald die Kontaktfläche **32** sie überholt hat. Dies tritt ein, da das Gas vor der Kontaktfläche **32** in Bereich 2 durch das Durchlaufen der Druckwelle schockerhitzt wurde und daher eine höhere Temperatur und Schallgeschwindigkeit hat als das Gas hinter der Kontaktfläche **32** in Bereich 3. Das Gas in Bereich 3 wurde durch die Expansionswelle **34** gekühlt. Wenn daher die zweite

(u-a)-Welle **35** von der Kontaktfläche **32** überholt wird, beschleunigt sie stromabwärts, da der Wert von  $a$  plötzlich fällt (wogegen der Wert der Geschwindigkeit  $u$  quer über die Kontaktfläche **32** ausgeglichen ist). Die Schockerhitzungs- und Expansionsabkühlprozesse sind daher beim Eindämmen und Beschleunigen des Startprozesses aus dieser Vorrichtung vorteilhaft.

**[0054]** Wenn sich die Druckwelle **31** in dem divergenten Abschnitt fortpflanzt, stellt sich ein komplexes System von (u-a)-Wellen ein. Dieses System von Wellen **37** ist in diesem Beispiel stromabwärts der (u-a)-Welle **35**. Die Wellen **37** müssen dem Strom stromaufwärts der Druckwelle **31** und dem quasi gleichmäßigen Überschallstrom in der divergenten Düse **54** entsprechen. Dieses System von Wellen **37** vereinigt sich im Allgemeinen, um eine sekundäre Druckwelle **38** zu bilden. Wie in [Fig. 3](#) gezeigt wird, kann die zweite (u-a)-Welle **35** und das stromabwärtige System von Wellen **37** und **38** in den Bereich 3 eindringen.

**[0055]** Die Länge  $L_1$  des Kanalabschnitts **52** wird so gewählt, dass der Großteil der Partikelwolke **33** in dem divergenten Kanal **54** durch einen quasi gleichmäßigen Überschallstrom beschleunigt wird. Dies kann durch Gewährleisten, dass die sekundäre Druckwelle **38** vorausgeht und den divergenten Kanal vor der Partikelwolke verlässt, verwirklicht werden. Der quasi gleichmäßige Strom ist im Wesentlichen ein gleichmäßiger Strom und ist insbesondere in dieser Anwendung ein Strom, der im Wesentlichen frei von Druckwellen ist. Expansionswellen (beispielsweise (u-a)-Welle **35**) können in diesem quasi gleichmäßigen Strom vorhanden sein.

**[0056]** Die Vorrichtung ist mit anderen Worten so angeordnet, dass die endgültige Verzögerungszeit  $t_r$  (die Zeit zwischen der sekundären Druckwelle **38** und dem Kopf der Partikelwolke **33**) positiv ist.

**[0057]** Weiterhin ist die Länge  $L_1$  des Kanalabschnitts **52** ebenfalls wichtig, da die Partikel **33** um so stärker beschleunigt werden und sich der Gasgeschwindigkeit nähern, je länger diese ist. Das Gas im Bereich 3 hat eine gleichmäßige Dichte und Geschwindigkeit, so dass die Partikel **33** aufgrund der Differenz zwischen ihrer Geschwindigkeit und der des Gases eine gleichmäßige Beschleunigung erfahren.

**[0058]** Eine große Länge  $L_1$  würde theoretisch zu Partikelgeschwindigkeiten nahe der Gasgeschwindigkeit führen. In der Praxis bringt aber eine Zunahme der Länge  $L_1$  über einen gewissen Punkt aufgrund der Stoßdämpfung und der sich näher zur Druckwelle **31** bewegenden Kontaktfläche **32** infolge eines Grenzschichtwachstums an den Kanalwänden ein kleiner werdendes Ergebnis. Es gibt daher eine opti-

male Kanallänge  $L_1$ , die auch von anderen Parametern (beispielsweise der Treibergasart und dem Druck) und anderen Beschränkungen des Systems abhängt.

**[0059]** Die Länge  $L_D$  der Treiberkammer **51** wird so gewählt, dass die Partikel **58** aus der Vorrichtung getreten sind, bevor die reflektierte Expansionswelle **36** aus der Vorrichtung tritt. Die Länge wird mit anderen Worten vorzugsweise so gewählt, dass die reflektierte Expansionswelle **36** nominell nicht den Großteil der Partikelwolke **33** überholt. Diese Länge muss idealerweise länger sein, wenn in der Treiberkammer leichte Gase (z.B. Helium) verwendet werden, die eine höhere Schallgeschwindigkeit haben. Dadurch grenzt die zeitliche Grenze zwischen dem Punkt, da die Druckwelle **38** an dem divergenten Düsenaustritt ankommt (was effektiv den Startprozess beendet), und dem Punkt, da die reflektierte erste (u-a)-Welle **36** am Düsenaustritt ankommt, ein Schema eines sauberen, quasi gleichmäßigen Stroms ein. Es werden im Wesentlichen alle Partikel **58** in diesem Schema eines sauberen Stroms mitgeführt (das an anderer Stelle als Partikel "zufuhrfenster" bezeichnet wird).

**[0060]** Bei Betätigung bewirkt das Zapfloch **56** ein allmähliches Füllen der Treiberkammer **51**, bis der Membranberstdruck erreicht ist. Das Zapfloch **56** (das durch eine Öffnungsplatte gebildet werden könnte) soll sicherstellen, dass während des Ablassvorgangs eine vernachlässigbare Gasmenge aus dem Speicher **55** in die Treiberkammer **51** entweichen kann. Das Zapfloch **56** erzeugt daher effektiv eine Endwandbedingung und hat die Wirkung des Entkuppelns des Speichers **55** vom Strömssystem. Dadurch bleibt der statische Druck  $P_{\text{static}}$  in der Treiberkammer **51** während der Zeit, da die Partikel beschleunigt werden, im Wesentlichen konstant. In dieser Ausführung ist der Druck  $P_{\text{static}}$  in der Treiberkammer **51** der Membranberstdruck. Der anfänglich am Düsenaustritt vorliegende atmosphärische (oder Umgebungs-)Austrittsdruck wird durch  $P_e$  bezeichnet. Das Verhältnis  $P_3/P_e$  ( $P_3$  ist der statische Druck im Bereich 3) wird über analytische Gleichungen dem Verhältnis  $A_1/A_e$  angepasst, um einen quasi gleichmäßigen, korrekt geweiteten Strom durch den Düsenabschnitt **54** sicherzustellen. Da der Gesamtdruck konstant ist, wird die Düse **54** für die Dauer des Partikelzufuhrfensters korrekt geweitet, was über im Wesentlichen die gesamte Betätigungsdauer zu einem anliegenden Strömen führt. Der Strom ist daher sauber und im dem Zeitraum, in dem die Partikel **58** mitgeführt werden, anliegend. Die obige Beschreibung betrifft eine korrekt geweitete Düse. Das System ist aber robust, und Experimente haben gezeigt, dass ein im Wesentlichen sauberer und anliegender Strom auch bei einer zu wenig geweiteten Düse oder sogar einer zu stark geweiteten Düse erhalten werden kann. Dennoch wird eine korrekt geweitete Düse be-

vorzugt.

**[0061]** Durch das Zapfloch **56** lässt sich die Vorrichtung auch leichter dämpfen, da es die Gasströmrate aus dem Speicher **55** beschränkt.

**[0062]** Es wird angenommen, dass ein Sicherstellen, dass die Partikel **58** in dem quasi gleichmäßigen Strom mitgeführt werden, einen weiteren Vorteil bietet. Wenn ein Strom auf einen flachen Bereich **41** (in diesem Fall die Haut oder anderes Gewebe) auftrifft, wird ein „Auftrittsbereich“ (siehe [Fig. 4](#)) gebildet. Dieser Bereich umfasst eine Stagnationsblase **42**, welche dazu dient, die Geschwindigkeit der Partikel **58** zu reduzieren, wenn sie sich der Oberfläche der Haut **41** nähern. Idealerweise wird der Düsenaustritt durch einen Abstandshalter (in [Fig. 4](#) nicht dargestellt) bei einem vorbestimmten Abstand zur Zielebene gehalten. Der von Bereich 3 in dem divergenten Kanal geweitete quasi gleichmäßige Strom ist ein Überschallstrom und wird in dem Auftreffbereich durch eine Druckwelle **43** abgebremst. Bei korrekt geweiteter divergenter Düse bildet dieser Überschallstrom einen Parallelstrahl am Austritt und erzeugt dadurch eine im Auftreffbereich im Wesentlichen senkrechte Druckwelle **43**. Dieser gesteuerte Auftreffbereich gewährleistet, dass die Arzneistoffpartikel **58** von der Strahlmittellinie zu den Außenkanten gleichmäßige Geschwindigkeiten wahren, wenn sie nach Passieren der Druckwelle und vor Auftreffen auf die Haut oder auf ein Gewebeziel langsamer werden.

#### Ausführung 2

**[0063]** In der obigen Ausführung ist der Gasstrom in den beiden Bereichen 2 und 3 ein Überschallstrom (d.h. er hat eine Machzahl  $M > 1$ ). Zu beachten ist aber, dass die Vorrichtung auch funktioniert, wenn das Gas im Bereich 2 eine Mach-Zahl unter 1 hat. In diesem Fall wird die Natur des Startprozesses geändert, wie in [Fig. 6](#) gezeigt wird, wo identische Bezugszeichen ähnlichen Merkmalen entsprechen. Hier bewegt sich die (u-a)-Welle **35** anfangs stromaufwärts fort (da u jetzt kleiner als a ist). Diese (u-a)-Welle **35** und folgende (u-a)-Wellen **37** werden an der Kontaktfläche **32** reflektiert und jeweils als (u+a) bzw. (u-a)-Wellen übertragen (nur die übertragenen (u-a)-Wellen werden in [Fig. 6](#) gezeigt). Das komplexe System aus Wellen **37** vereint sich, um wieder eine sekundäre Druckwelle **38** zu bilden.

**[0064]** Daher ist die Nettowirkung von  $M < 1$  im Bereich 2 eine Verschiebung der Ankunftszeit am Düsenaustritt der sekundären Druckwelle **38** (was effektiv den Startprozess beendet). Dies ist durch Vergleichen der [Fig. 3](#) und [Fig. 6](#) ersichtlich, wo die Druckwelle **38** in [Fig. 6](#) später als in [Fig. 3](#) ankommt, was in [Fig. 6](#) einen reduzierten Wert  $t_r$  ergibt. Dies ändert einfach die Dauer des begrenzten Schemas des sauberen Strömens (das Zufuhrfenster) zwischen Ein-

treffen der sekundären Druckwelle **38** und Eintreffen der ersten reflektierten (u-a)-Welle **36** (in [Fig. 6](#) nicht dargestellt).

#### Ausführung 3

**[0065]** Eine weitere Möglichkeit für den Vorrichtungsbetrieb ergibt sich, wenn das Strömen in Bereich 3 eine Mach-Zahl von unter 1 hat.

**[0066]** Wenn das angetriebene Gas Luft ist und der Treiberkanal **51** zunächst mit:

- Luft (oder Stickstoff oder anderen Gasen mit verhältnismäßig hohen Molekulargewichten) mit einem Verschlussmittel, das bei einem hinreichend niedrigen Druck bricht, oder
- einer anderen Gasart als Luft mit einer höheren Schallgeschwindigkeit als Luft

versehen wird, dann kann der Strom in Bereich 3 eine Mach-Zahl unter 1 haben (siehe [Fig. 7](#)). In dieser dritten Ausführung expandiert das Gas in Bereich 3 über einen zweiten ungleichmäßigen Expansionsfächer **71**, der zu Beginn des divergenten Abschnitts **54** der Düse eingeleitet wird, zu Mach 1, solange der Treibergesamtdruck über einem kritischen Wert liegt. Dieser Expansionsfächer **71** bringt das Gas am stromaufwärts liegenden Ende des divergenten Abschnitts **54** auf Schallgeschwindigkeit. Dieses Schallgas expandiert dann quasi gleichmäßig als Überschallstrom im divergenten Abschnitt, wie in den beiden vorherigen Ausführungen beschrieben wird. Ferner ist der in den früheren Ausführungen beschriebene Startprozess vorhanden, wobei die Einzelheiten davon abhängen, ob der Strom in Bereich 2 größer oder kleiner als Mach 1 ist. Der Strom in Bereich 2 ist in [Fig. 7](#) ein Unterschallstrom. Dadurch wird ein Zufuhrfenster eines quasi gleichmäßigen Stroms, der im Wesentlichen korrekt expandiert und gleichförmig ist, verwirklicht, in dem die Arzneistoffpartikel-Nutzlast nominell mitgeführt wird.

#### Ausführung 4

**[0067]** Es wurde festgestellt, dass die Vorrichtung auf die Membranöffnungsfläche recht empfindlich reagiert. Dadurch ist es wünschenswert, dass die Membran **53** nach Bersten (oder jeder andere geeignete Verschluss nach Öffnen) eine Fläche bieten sollte, die im Wesentlichen identisch zu der Fläche des Kanalabschnitts **52** ist. Ein Beispiel einer Vorrichtung, die dies verwirklicht, wird in den [Fig. 8a](#) und [Fig. 8b](#) gezeigt. [Fig. 8a](#) zeigt die Situation vor dem Reißen. Ein ringförmiger Kanal **81** ist benachbart zur stromabwärts liegenden Seite der Membran **53** (die in [Fig. 8](#) gestrichelt gezeigt ist, aber tatsächlich nicht porös ist) angeordnet, so dass bei Bersten der Membran **53** die dem Gasstrom gebotene Fläche im Wesentlichen konstant ist (siehe [Fig. 8b](#)). Wenn die gebotene Fläche kleiner ist, kommt es zu einer Verengung im

Strom, was zu unerwünschter Gasdynamik führt, beispielsweise der Erzeugung einer stetigen Expansion und von Strömungsstörungen.

#### Ausführung 5

**[0068]** In den obigen Ausführungen wird die Treiberkammer **51** mit der gleichen Fläche wie der Kanalabschnitt **52** gezeigt. Die Treiberkammer **51** könnte aber so konstruiert sein, dass sie eine größere Fläche als der Kanalabschnitt **52** hat. Dies wird in [Fig. 9](#) gezeigt. Eine solche Konstruktion verursacht einen schwächeren ungleichmäßigen Expansionsfächer **30** und daher eine schwächere reflektierte (u+a)-Welle **36**. Die durch die größere Treiberkammer-Querschnittfläche verursachten schwächeren Expansionswellen führen zu einer kleineren Beeinträchtigung der Beschleunigung der Partikel **58**, wenn diese Wellen einige der Partikel vor dem Eindringen in Hautgewebe oder ein Ziel einholen.

**[0069]** Weiterhin macht diese Konstruktion die Vorrichtung weniger empfindlich gegenüber Schwankungen der Membranöffnungsfläche. Zu beachten ist, dass die Treiberkammer  $A_0$  vorzugsweise nicht kleiner als die Kanalabschnittfläche  $A_1$  ist, da dies effektiv zu einer Divergenz an der Membran führen würde. Dies würde Wellen an dem Punkt erzeugen, an dem die Partikel starten, und daher wäre es unwahrscheinlich, dass sie den transienten Startvorgang aus der Düse austreten lassen, bevor die Partikel **58** in dem Gasstrom mitgeführt werden.

#### Ausführung 6

**[0070]** Eine weitere mögliche Ausgestaltung der Erfindung zur Verbesserung des Partikelmischens wird nun beschrieben. [Fig. 10a](#) zeigt eine Vorrichtung mit zwei Membranen (**101**, **102**). Die Partikel **58** befinden sich zunächst zwischen den beiden Membranen in der Treiberkammer **51**. Die Membranen sind so aufgebaut, dass sie verschiedene Berstdrücke haben, wobei die stromaufwärtige Membran **101** einen niedrigeren Berstdruck als die stromabwärtige Membran **102** hat. Wenn die Treiberkammer **51** gefüllt ist und der stromaufwärtige Berstdruck erreicht ist, reißt die erste Membran **101** (siehe [Fig. 10b](#)), in welcher Zeit ein Gasstrom **103** in das Volumen abgelassen wird, in dem die Partikel **58** zurückgehalten werden. Man glaubt, dass dieser Strahl **103** das Mischen des Gases und der Partikel verursacht, so dass eine Gas-Partikel-Wolke gebildet wird, die recht gleichmäßig ist (siehe [Fig. 10c](#)). Wenn die stromabwärts befindliche Membran **102** bei einem höheren Druck birst, sind dadurch die Partikel **58** bereit in einer Wolke mitgeführt und es wird eine gleichmäßigere Verteilung von Partikeln erhalten. Die durch die Differenz des Berstdrucks der beiden Membranen verursachte Verzögerungszeit reicht aus, um ein Gas-Partikel-Mischen und eine Wolkenbildung zuzulassen und da-

durch mögliche Wirkungen von Schwerkraft oder Anziehungskraft zwischen den Partikeln zu überwinden, die die Partikel veranlassen, sich vor dem Reißen der stromabwärts befindlichen Membran **102** zu verdichten (z.B. am niedrigsten Punkt in der Vorrichtung). Vorteilhafterweise sollte ein Abstand (z.B. ein Abstand, der größer als ein Membranradius ist) die beiden Membranen trennen, um ein sauberes Membranbersten und ein gutes Mischen zu ermöglichen.

**[0071]** Als weitere Abwandlung könnten sich die Partikel **58** anfangs stromaufwärts der stromaufwärtigen Membran **101** befinden. Wenn die stromaufwärts liegende Membran **101** reißt, trägt das in den Raum zwischen den Membranen strömende Gas die Partikel **58** mit sich und dadurch wird Mischen erzeugt, um in gleicher Weise wie oben beschrieben eine Wolke zu erzeugen.

#### Ausführung 7

**[0072]** Nun wird unter Bezug auf die [Fig. 11a](#) bis [Fig. 11e](#) ein weiteres mögliches Partikelmitführungskonzept beschrieben. Die Partikel **58** sind erneut zunächst zwischen den beiden Membranen angeordnet, doch weist die stromaufwärtige Membran **111** jetzt einen höheren Berstdruck als die stromabwärtige Membran **112** auf (siehe [Fig. 11a](#)). Wenn die stromaufwärtige Membran **111** in einer kurzen, aber endlichen Zeit reißt, mischt ein Gasstrom **113** die Partikel, während er das Volumen füllt, und erhöht den lokalen Druck (siehe [Fig. 11b](#) und [Fig. 11c](#)). Die stromabwärtige Membran **112** reißt infolge ihres niedrigeren Berstdrucks während oder unmittelbar nach dem Berstzeitpunkt der stromaufwärtigen Membran **111**. Der durch diesen Prozess erzeugte neue Strahl **114** (siehe [Fig. 11d](#)) ist schwächer als der Strahl **113**, und diese Membran **112** öffnet über eine kürzere Berstzeit als die Membran **111** und führt zu einem gesteuarteren Mitführprozess (die Berstzeit wird zum Teil durch den unnötigen Drucküberschuss bestimmt, der beim Öffnen der Membran vorhanden ist).

#### Ausführung 8

**[0073]** Die [Fig. 12a](#) bis [Fig. 12c](#) zeigen Phasen des Betriebs einer achten Ausführung der Erfindung, die dafür ausgelegt ist, das Partikelmischen zu unterstützen.

**[0074]** Wie in [Fig. 12a](#) ersichtlich ist, ist ein Transferkanal **121** vorgesehen, um einen Gaskanal zu erzeugen, der den Treiberkanal mit dem Volumen zwischen den beiden Membranen **123** und **124** verbindet. Der Transferkanal ist selbst mit einer Membran **122** versehen, welche idealerweise einen niedrigeren Berstdruck als die Membran **123** aufweist.

**[0075]** Bei Betrieb wird Gas zur Treiberkammer ge-

leitet und dringt in den Transferkanal. Die Membran **122** reißt, wenn das Gas seinen vorbestimmten Berstwert erreicht. Wenn die Membran **122** reißt, bewegt sich das Gas entlang des Transferkanals und strömt in den Raum zwischen den Membranen **123** und **124** (siehe [Fig. 12b](#)). Dies bewirkt ein Mischen des Gases und der Partikel **58**, so dass eine Wolke aus Gas und Partikeln zwischen den Membranen erzeugt wird. Die Membran **123** birst dann ebenso wie die Membran **124**, wobei der Zeitpunkt durch die relativen Berstdrücke bestimmt wird. Es ist ersichtlich, dass der Transferkanal dazu dient, einen Gasstrahl in das Volumen der Partikel zu liefern, um Mischen zu verursachen, bevor die Membrane **123** und **124** geborsten werden.

**[0076]** Die Membran **122** ist nicht wesentlich und kann weggelassen werden, vor allem wenn der Transferkanal einen sehr kleinen Querschnitt hat, so dass er effektiv vom Treiberkanal **51** entkuppelt ist.

**[0077]** Allgemein ist es erforderlich, dass der Transferkanal **121** eine kleinere Querschnittfläche als der Treiberkanal **51** hat, um sicherzustellen, dass das Treibergas nicht ganz die Membran **123** umgeht, indem es vollständig den Transferkanal **121** hinunter strömt. Ferner kann die Membran **122** einen etwas höheren oder den gleichen Berstdruck wie die Membran **123** haben. In diesem Fall wird der durch den Transferkanal **121** erzeugte seitliche Strahl kurz nach oder zum gleichen Zeitpunkt erzeugt, da der Strahl durch das Öffnen der Membran **123** gebildet wird.

**[0078]** Es können ein oder mehrere Transferkanäle **121** in der Vorrichtung vorgesehen werden und es können einer oder einige dieser Transferkanäle so geleitet werden, dass seitliche Strahle in Volumen vorgesehen werden, die zunächst keine Partikel enthalten.

**[0079]** In den [Fig. 13a](#) bis [Fig. 13c](#) der Begleitzeichnungen wird eine bevorzugte Abwandlung des Obigen gezeigt. Bei dieser Abwandlung besteht der Transferkanal aus einer kleinen Öffnung **134** in dem stromaufwärts befindlichen Verschlussmittel **131**. Wenn auf das stromaufwärts liegende Verschlussmittel **131** ein Gasdruck ausgeübt wird, wird dadurch ein Teil Gas **133** durch die kleine Öffnung **134** geleitet, welche als Transferkanal vor dem Bersten der Membran dient. Dies bewirkt einen ähnlichen Mischeffekt wie er durch die separaten, rohrförmigen Transferkanäle erzeugt wird.

**[0080]** Die stromaufwärts befindliche Membran **131** hat eine Öffnung **134** mit einer so kleinen Größe, dass ein Entweichen von Partikeln verhindert wird. Die Öffnung ist vorzugsweise kreisförmig und an der stromaufwärts befindlichen Membran **131** mittig angeordnet. Alternativ kann der Transferkanal durch eine Membran vorgesehen werden, die eingeritzt ist,

so dass sie in zwei Stufen birst; ein mittig eingeritzter Teil würde zuerst reißen, um einen Gasstrahl **133** in das Volumen zwischen den beiden Membranen eindringen zu lassen, und dann reißt der Rest der Membran, was das Ausbilden eines quasi gleichmäßigen Gasstroms zulässt.

**[0081]** Der Transferkanal **134** kann idealerweise durch ein oder mehrere Nadelstiche in die Membran **131** vorgesehen werden, oder der mittlere Teil der Membran kann aus einer Reihe blattartiger Klappen bestehen, die sich öffnen, wenn auf diese ein Gasdruck ausgeübt wird. Jedes Mittel, das Gas in das Volumen zwischen der stromaufwärts und der stromabwärts befindlichen Membran eindringen lässt, bevor die stromaufwärts befindliche Membran vollständig reißt, ist geeignet.

**[0082]** Auch wenn in der obigen Beschreibung das Verschlussmittel die Form einer reißbaren Membran angenommen hat, könnten alternativ alle anderen geeigneten, schnell öffnbaren Verschlussmittel verwendet werden, beispielsweise eine Nicht-Membran-Kassette.

**[0083]** Die divergente Düse **54** könnte ein einfaches Profil haben bzw. ein Profil, das so konturiert ist, dass der Düsengasstrom gleichmäßig und frei von schiefen Druckwellen ist. In diesem Fall bewirkt der parallele und gleichmäßige Düsenaustrittstrom auch eine nominell flache auftreffende Druckwelle und einen gleichmäßigeren Auftreffbereich.

**[0084]** Die Erfindung arbeitet immer noch zufrieden stellend, wenn auf die divergente Düse **54** vollständig verzichtet wird. In einem solchen Fall wird das Gas am stromabwärts befindlichen Ende des Kanalabschnitts **52** einer schnellen Expansion unterzogen. Dieser Fall ist gleichwertig mit einem Betrieb mit zu weiter Düse mit einem Startprozess im stromabwärtigen freien Strahl, der analog zu dem obigen Startprozess ist. Dadurch wird ein wie immer gearteter Startprozess selbst bei Fehlen einer divergenten Düse erzeugt und das Konzept der Erfindung ist auch noch bei Vorrichtungen anwendbar, die keine divergente Düse aufweisen.

## Patentansprüche

1. Nadellose Injektionsvorrichtung mit:  
einer Treiberkammer (**51**), welche bei Gebrauch so ausgelegt ist, dass sie eine Druckgasladung enthält; einem mit der Treiberkammer (**51**) verbundenen Kanalabschnitt (**52**) zur Aufnahme von Gas von dieser; einem Verschlussmittel (**53**) für das Verhindern des Strömens von Gas von der Treiberkammer zu dem Kanalabschnitt, bis das Verschlussmittel (**53**) geöffnet wird; und  
einer Dosis von Partikeln (**58**), welche in der Vorrichtung in dem Bereich des Verschlussmittels (**53**) ange-

ordnet sind, gekennzeichnet dadurch, dass die Vorrichtung so konstruiert und ausgelegt ist, dass bei Öffnen des Verschlussmittels (53) eine primäre Druckwelle (31) erzeugt wird, um sich entlang des Kanalabschnitts (52) in Stromabwärtsrichtung fortzubewegen, und ein im Wesentlichen quasi gleichmäßiger Gasstrom in dem Kanalabschnitt stromaufwärts der primären Druckwelle (31) aufgebaut wird, wobei die Dosis an Partikeln (58) im Wesentlichen vollständig in dem im Wesentlichen quasi gleichmäßigen Strom mitgeführt wird, um durch beschleunigt und aus der Vorrichtung ausgestoßen zu werden.

2. Nadellose Injektionsvorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die primäre Druckwelle (31) bei Erreichen des stromabwärts gelegenen Endes des Kanalabschnitts einen vorübergehenden Startprozess einleitet.

3. Nadellose Injektionsvorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Verschlussmittel (53) an der stromabwärts gelegenen Ausdehnung der Treiberkammer (51) angeordnet ist.

4. Nadellose Injektionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Treiberkammer (51) mit Druckgas vorbeladen ist.

5. Nadellose Injektionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, welche weiterhin eine Quelle (55) gasförmigen Fluids umfasst, wobei die Treiberkammer (51) mit der Quelle (55) fluidverbunden und so ausgelegt ist, dass sie bei Öffnen der Fluidverbindung (56) dazwischen mit der Ladung Druckgas durch die Quelle versorgt wird.

6. Nadellose Injektionsvorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluidverbindung aus einem Zapfloch (56) von so kleiner Abmessung besteht, dass die Treiberkammer (51) bei Öffnen des Verschlussmittels (53) von der Quelle (55) gasförmigen Fluids im Wesentlichen entkuppelt wird.

7. Nadellose Injektionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Kanalabschnitt (52) ein Rohr vom im Wesentlichen konstanter Querschnittfläche umfasst.

8. Nadellose Injektionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel (58) stromaufwärts des Verschlussmittels (53) angeordnet sind.

9. Nadellose Injektionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Kanalabschnitt (52) darin im Wesentlichen keinen zusammenlaufenden Bereich stromabwärts

des Verschlussmittels (53) aufweist.

10. Nadellose Injektionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, welche weiterhin einen stromabwärts des Kanalabschnitts (52) angeordneten auseinander laufenden Düsenteil (54) umfasst.

11. Nadellose Injektionsvorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der auseinander laufende Düsenteil (54) eine Einlassquerschnittfläche (A1) und eine Austrittquerschnittfläche (A2) aufweist, wobei die Flächen entsprechend dem gesamten Treiberkammerdruck gewählt werden, bei welchem die Vorrichtung zum Betrieb ausgelegt ist, so dass sich bei Gebrauch der Gasstrom in dem auseinander laufenden Teil (54) im Wesentlichen richtig entspannt, wenn die Partikel (58) den auseinander laufenden Teil passieren.

12. Nadellose Injektionsvorrichtung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass der auseinander laufende Düsenteil (54) eine solche Innenkontur aufweist, dass in dem im Wesentlichen quasi gleichmäßigen Strom im Wesentlichen keine quer verlaufenden Druckwellen gebildet werden.

13. Nadellose Injektionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der auseinander laufende Düsenteil (54) so konturiert ist, dass eine Entspannung stromabwärts des Kanalabschnitts (52) eine im Allgemeinen radial gleichmäßige Partikelverteilung am Austritt des auseinander laufenden Teils (54) und eine im Allgemeinen radial gleichmäßige Partikelgeschwindigkeitsverteilung mit einer im Wesentlichen parallelen Geschwindigkeit von aus der Vorrichtung austretenden Partikeln und Gas liefert.

14. Nadellose Injektionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, welche weiterhin einen am stromabwärts gelegenen Ende der Vorrichtung angeordneten Abstandshalter umfasst, wobei der Abstandshalter so konstruiert ist, dass bei einem hinreichenden Abstand eine Zielebene (41) stromabwärts des Austritts des auseinander laufenden Düsentails (54) so beabstandet wird, dass: eine im Wesentlichen senkrechte Druckwelle (43) stromabwärts des Austritts des auseinander laufenden Düsentails (54) positioniert werden kann; so dass die senkrechte Druckwelle (43) bei Gebrauch mit dem Gas- und Partikelstrahl aus der Vorrichtung in Wechselwirkung tritt, um einen im Wesentlichen gesteuerten und gleichmäßigen Gasstagnationsbereich zu liefern, welcher die Partikel auf eine im Allgemeinen gleichmäßige Geschwindigkeit abbremst, wenn sie auf die Zielebene treffen.

15. Nadellose Injektionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet,

dass die Treiberkammer (51) ein Rohr von im Wesentlichen konstanter Fläche umfasst.

16. Nadellose Injektionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Treiberkammer (51) an ihrem stromabwärts gelegenen Ende eine stromaufwärts des Verschlussmittels (53) angeordnete Konvergenz umfasst.

17. Nadellose Injektionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Verschlussmittel eine so ausgelegte reißbare Membran (53) umfasst, dass diese durch Reißen öffnet.

18. Nadellose Injektionsvorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die reißbare Membran (53) so ausgelegt ist, dass sie aufgrund einer Einkerbung an bzw. einem Einritzen der Oberfläche der Membran (53) in gesteuert Weise reißt.

19. Nadellose Injektionsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung ein weiteres Verschlussmittel (101) enthält.

20. Nadellose Injektionsvorrichtung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das weitere Verschlussmittel (101) stromaufwärts der Partikel (58) in der Treiberkammer (51) angeordnet ist.

21. Nadellose Injektionsvorrichtung nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass das weitere Verschlussmittel (101) eine so ausgelegte reißbare Membran (101) umfasst, dass diese durch Reißen öffnet.

22. Nadellose Injektionsvorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die reißbare Membran (101) so ausgelegt ist, dass sie aufgrund einer Einkerbung an bzw. einem Einritzen ihrer Oberflächen in gesteuerter Weise reißt.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

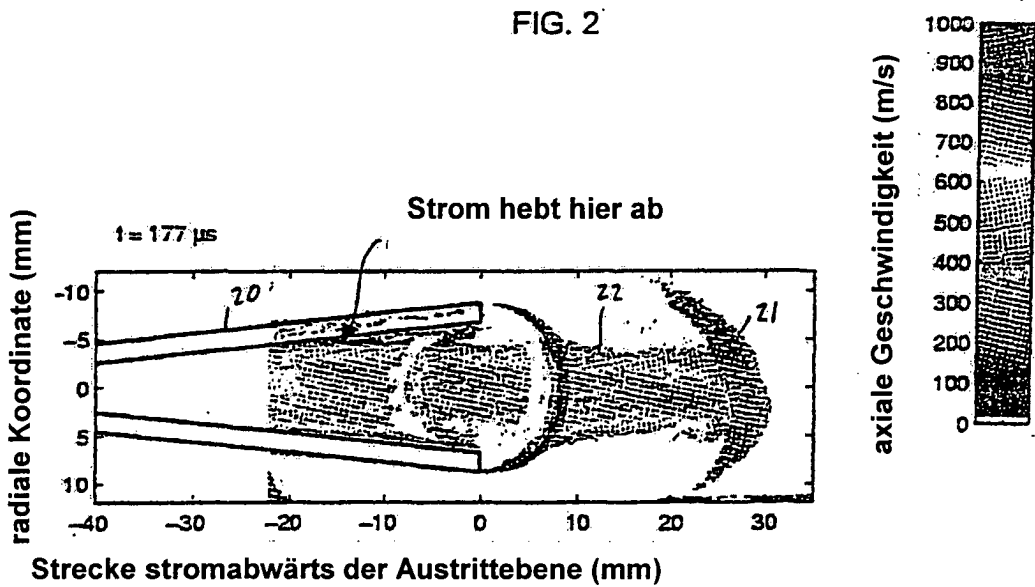
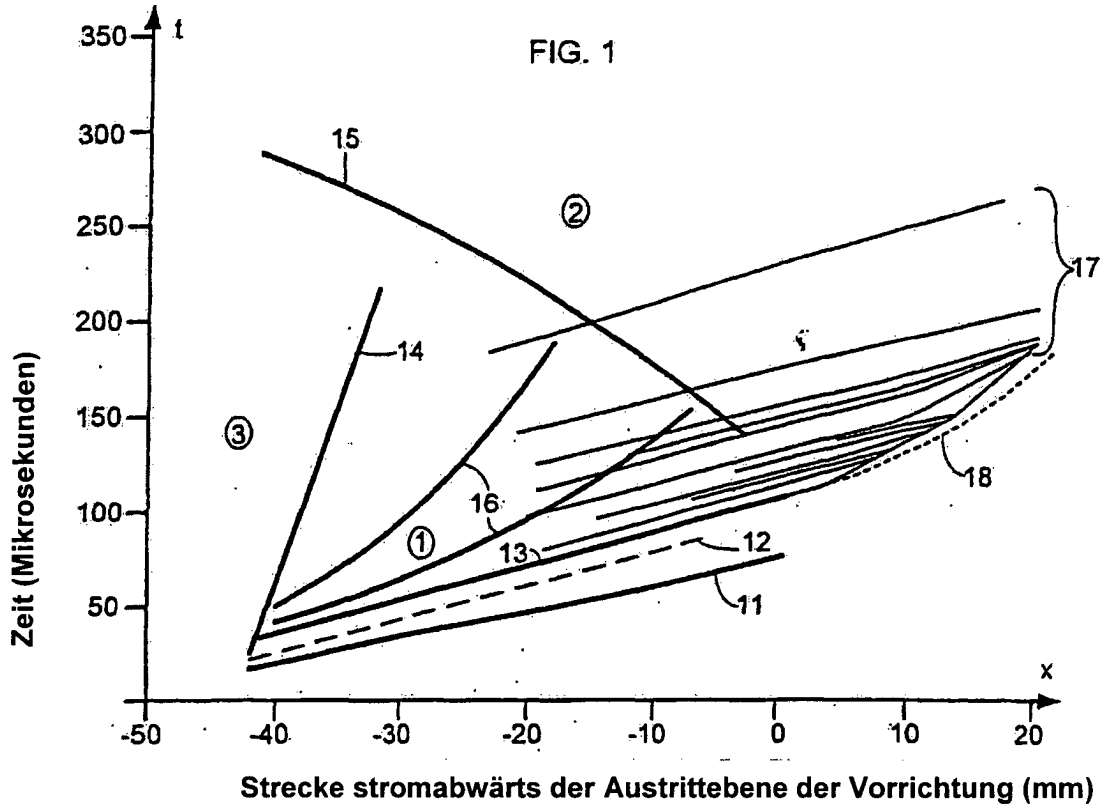




FIG. 5

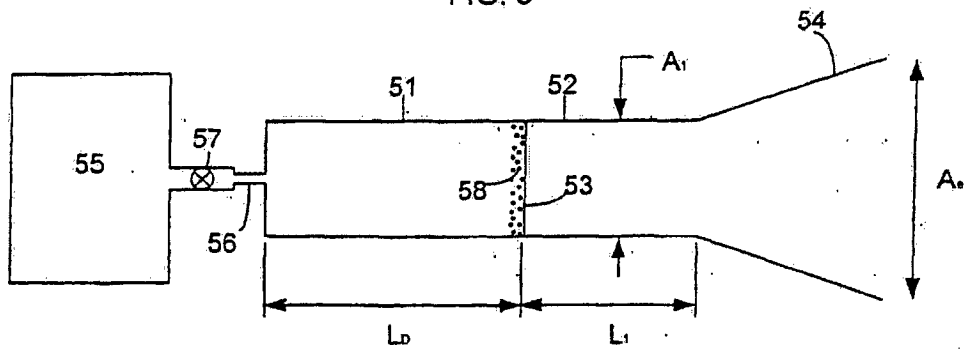


FIG. 6

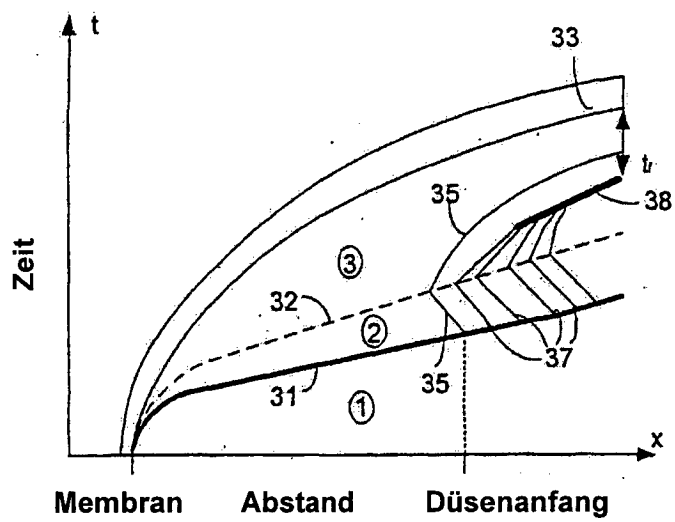


FIG. 7

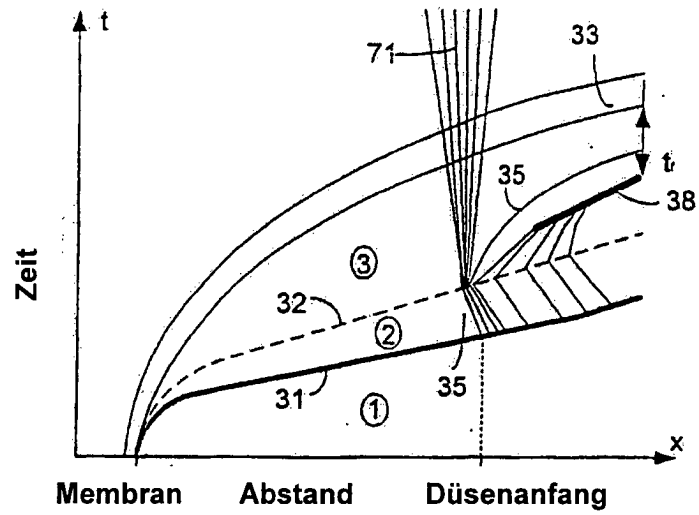


FIG.8a

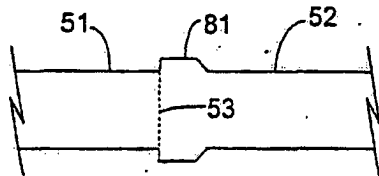


FIG.8b

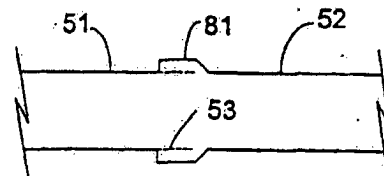
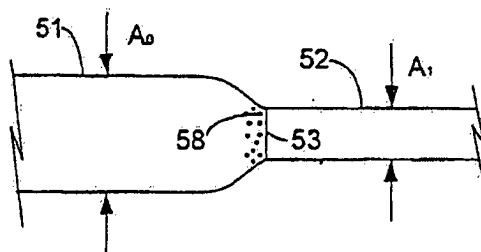


FIG. 9



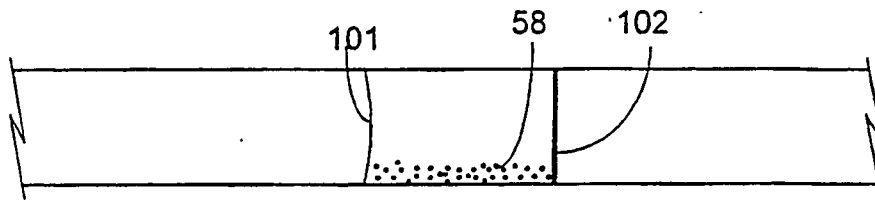


FIG. 10a

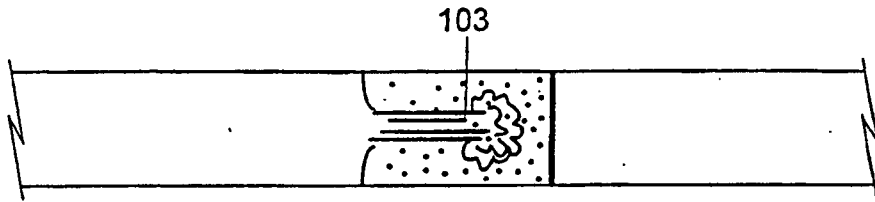


FIG. 10b

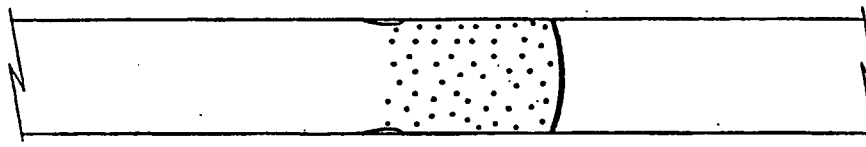


FIG. 10c

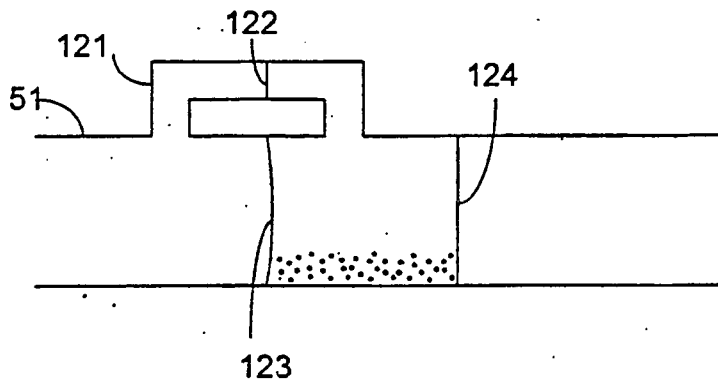


FIG. 12a

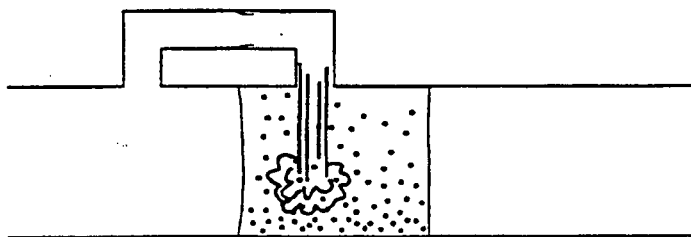


FIG. 12b

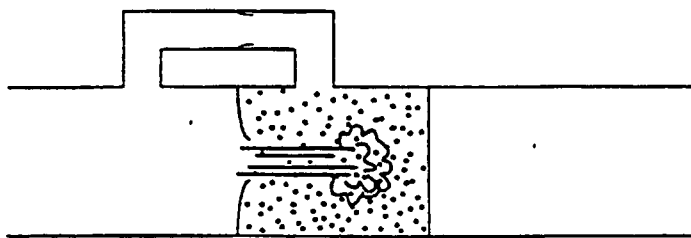


FIG. 12c

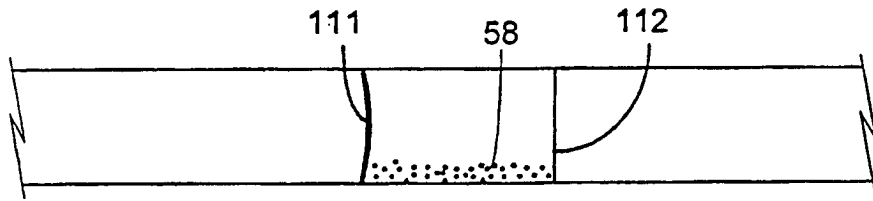


FIG. 11a

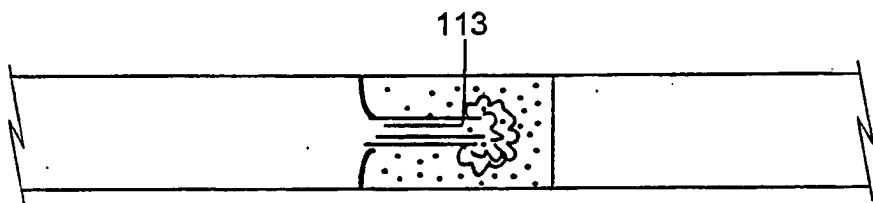


FIG. 11b

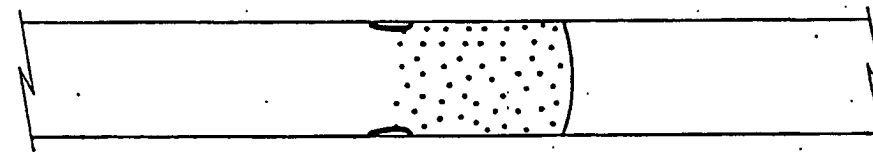


FIG. 11c

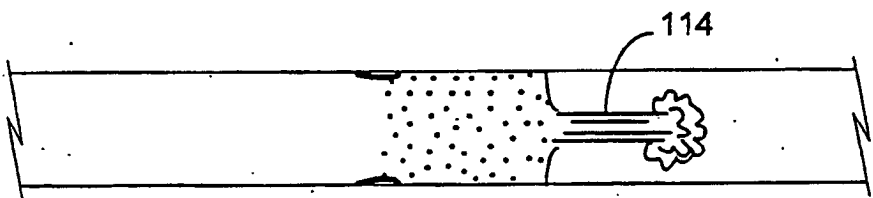


FIG. 11d

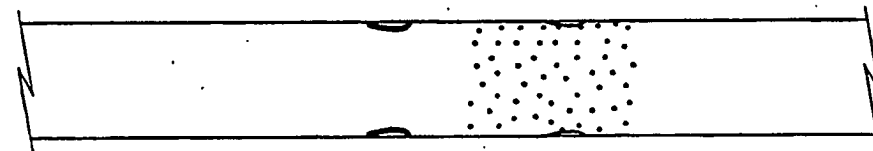


FIG. 11e

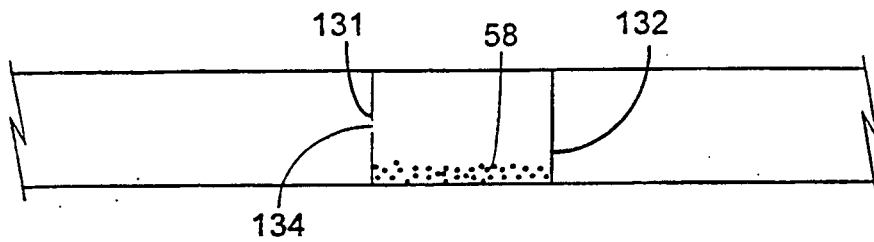


FIG. 13a

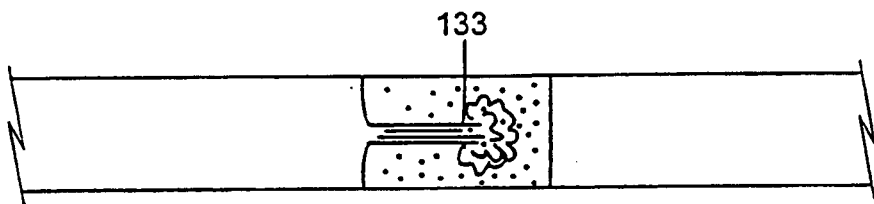


FIG. 13b

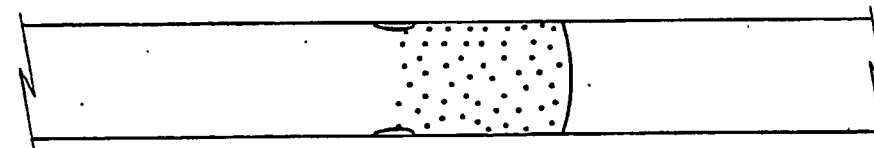


FIG. 13c