(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 29 634 T2** 2005.06.30

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 892 649 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 29 634.2**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB97/00734**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 907 219.6**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/034652**
(86) PCT-Anmeldetag: **17.03.1997**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **25.09.1997**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.01.1999**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **23.06.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.06.2005**

(51) Int Cl.[7]: **A61M 5/30**

(30) Unionspriorität:
9605690 19.03.1996 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, FR, GB, IT, SE

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

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

(72) Erfinder:
BELLHOUSE, Brian John, Islip, Oxfordshire OX5 2SQ, GB; POTTER, Charles David Ogilvy, Oxon OX8 7SG, GB; GREENFORD, John Christopher, Abingdon, Oxfordshire OX14 1DF, GB

(54) Bezeichnung: **NADELLOSE SPRITZE MIT IN ÜBERSCHALLGASSTRÖMUNG GETRAGENEN THERAPIEWIRKSTOFFPARTIKELN**

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 Erfindung betrifft eine nadellose Spritze, welche aus einer röhrenförmigen Düse besteht, durch welche eine Gasströmung, die normalerweise mit Überschallgeschwindigkeit strömt, aufgebaut wird, und in welcher Partikel eines pulvrigen therapeutischen Mittels mitgerissen werden. Solch eine Spritze stellt ein nicht invasives Arzneiverabreichungssystem bereit, um gesteuert Dosen in ein Körpergewebe, z. B. durch die unverletzte Haut, zu schießen. Solch eine nadellose Spritze ist aus der WO-A-9424263 bekannt. Insbesondere umfasst solch eine Spritze all die Merkmale, welche in dem Oberbegriff des Anspruchs 1 angegeben sind.

[0002] Der Mechanismus an dem stromaufwärtigen Ende der Düse kann einen Vorratsbehälter für Gas, wie z. B. Helium, bei einem hohem Druck zwischen 30 und 80bar umfassen, wobei der Strom erzeugt wird, indem das Gas plötzlich aus dem Vorratsbehälter freigegeben wird, z. B. durch Öffnen eines Ventils oder durch Freigegeben des Gases aus dem Vorratsbehälter, so dass sich ein Druck hinter einer Membran an dem Eingang der Düse aufbaut, bis die Membran endlich zerreißt, um den Hochgeschwindigkeitsgasstrom freizugeben. Die Partikel können anfangs in dem Vorratsbehälter des unter hohem Druck stehenden Gases oder in einer Kassette enthalten sein, von welcher die Partikel in den Gasstrom freigegeben werden. Der Durchgang durch die Düse selbst ist vorzugsweise konvergent/divergent oder konvergent/zylindrisch, wobei der stromaufwärtige konvergente Abschnitt kürzer als der stromabwärtige divergente oder zylindrische Abschnitt ist.

[0003] Die vorliegende Erfindung betrifft jedoch insbesondere die Konstruktion der Spritze an dem stromabwärtigen Ende der Düse. Es ist wünschenswert, die Schockwelle abzuleiten und zu dämpfen, welche von dem Ziel abprallt und welche sehr laut und störend für einen Patienten sein kann. Jeder Dämpfer sollte jedoch die äußere Abführung des Gasdruckes leicht ermöglichen, um einen Rückstoß der Spritze und ein Anheben der Spritze von dem Ziel zu vermeiden. Außerdem ist es wünschenswert, dass jeglicher kleiner Anteil der Partikel oder Partikelfragmente, welche von der Zieloberfläche reflektiert werden, erfasst wird.

[0004] In der Vergangenheit haben wir versucht, diese Mängel zu beheben, indem eine röhrenförmige Abdeckung mit einem zylindrischen Dämpferabschnitt, welcher mit einem radialen Abstand einen stromabwärtigen Abschnitt der Düse umgibt, und ein Abstandsabschnitt bereitgestellt wurde, welcher sich axial über die Ausgangsebene der Düse erstreckt, um gegen das Ziel zu stoßen und die Ausgangsebene der Düse und die Zieloberfläche aktiv mit einem Zwischenraum anzuordnen. Die ringförmige Kammer zwischen der Düse und dem zylindrischen Abschnitt enthält Umlenkungen, welche einen gewundenen Pfad für das Gas erzeugen, wobei an ihrem Ende entfernt von dem Abstandsabschnitt der zylindrische Abschnitt mit Öffnungen vorhanden ist, um das Gas in die Atmosphäre zu entlüften. Solch eine Abdeckung ist in Fig. 1 bis Fig. 3 unserer WO 94/24263 dargestellt. Obwohl sie praktikabel ist, ist solch eine Abdeckung noch laut, was sie den vergleichsweise wenigen großen Entlüftungsöffnungen verdankt, und es ist für einige der Partikel noch möglich, nach mehrfachen Reflexionen durch die Öffnungen zu entkommen.

[0005] Gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst eine nadellose Spritze eine verlängerte röhrenförmige Düse, welche an ihrem stromaufwärtigen Ende mit einer Quelle eines unter hohem Druck stehenden Gases verbunden ist oder welche angeordnet ist, um damit verbunden zu werden; eine Quelle von Partikeln eines pulvrigen therapeutischen Mittels; und Mittel zum Freigegeben des Gases, um durch die Düse eine Überschallströmung bereitzustellen, in welcher die Partikel mitgerissen werden; wobei sich das stromabwärtige Ende der Düse in einer röhrenförmigen Abdeckung öffnet, welche angeordnet ist, um mit einem Ziel in Eingriff gebracht zu werden und infolgedessen die Ausgangsebene der Düse und die Zieloberfläche mit einem Zwischenraum anzuordnen und welche ein poröses Material umfasst, dessen Porosität derart ist, dass in der Abdeckung jegliche Partikel, welche von dem Ziel reflektiert werden, erfasst werden, aber das ein Durchgang des Gases aus der Abdeckung durch das poröse Material ermöglicht und dadurch das Geräusch der Schockwelle vermindert wird.

[0006] Durch die Verwendung eines porösen Materials mit einer geeigneten Porosität werden in der Abdeckung aktiv all die Partikel erfasst, welche von dem Ziel reflektiert werden konnten, während ein Durchgang des Gases aus der Abdeckung durch das Material ermöglicht und wobei für eine sehr effektive Dämpfung gesorgt wird. Dies kann verbessert werden, indem Umlenkungen in der Abdeckung, insbesondere in einer ringförmigen Kammer zwischen mindestens einem stromabwärtigen Abschnitt der Düse und einem umgebenden röhrenförmigen Abschnitt der Abdeckung bereitgestellt werden oder indem Stufen in der äußeren Wand der Düse und/oder der inneren Wand der Abdeckung vorhanden sind.

[0007] Das poröse Material könnte eine äußere Hülse sein, welche eine stabile Abdeckung umgibt, die vergleichsweise wenige große Öffnungen aufweist.

[0008] Alternativ kann eine röhrenförmige äußere Wand der Abdeckung teilweise oder im Wesentlichen vollständig aus dem porösen Material ausgebildet sein. Ein geeignetes poröses Material für die Abde-

ckung kann ein gesintertes poröses Mittel sein, welches durch Trockenpulverformen von Partikeln aus zum Beispiel Polyethylen, Polypropylen oder einem Gemisch davon oder sogar aus Metallen, wie z. B. rostfreiem Stahl oder Bronze, hergestellt wird.

[0009] Das Material kann mehr als eine Porigkeit aufweisen, z. B. eine großporige Innenschicht und eine feinporige Außenschicht oder umgekehrt, oder sogar eine abgestufte Porengröße von der Innenseite zu der Außenseite. Das feinere Material fängt jegliche Streupartikel, wohingegen angenommen wird, dass die variable Porengröße aufeinander folgend und effizienter die Schockwelle aufbricht.

[0010] Als eine weitere Option kann eine äußere im Wesentlichen steife röhrenförmige Wand der Abdeckung mit einer oder mehreren Gasausgangsöffnungen vorhanden sein und das poröse Material ist ein Füllmaterial, wie z. B. Baumwolle, welches das/die stromaufwärtige(n) Ende(n) der Öffnung(en) verschließt.

[0011] Die Porosität muss sorgfältig ausgewählt werden und sie hängt von dem Umfang der verwendeten Partikelgrößen ab. Eine zu große Porosität ermöglicht einigen Streupartikeln einen Durchgang durch das Material in die Atmosphäre. Eine zu kleine Porosität oder ein zu dickes Material ermöglicht dem Gas keinen einfachen Durchgang, wodurch ein hoher Druck an der Spitze der Spritze und damit ein unerwünschter Rückstoß verursacht werden. Experimente mit einer Arznei mit einer mittleren Partikelgröße von 30 Mikrometer sind erfolgreich ausgeführt worden, wobei eine Abdeckung verwendet wurde, welche aus einem offenporigen festen Material hergestellt ist, welches eine mittlere Porengröße von 15 Mikrometer, eine minimale Porengröße von 4 Mikrometer und eine Porosität, welche zu 55% Festkörper und zu 45% Hohlräume besitzt, aufweist. Die Wanddicke betrug 3 mm.

[0012] Beispiele der erfindungsgemäß konstruierten Spritzen sind in den beigefügten Zeichnungen dargestellt, wobei gilt:

[0013] Fig. 1 ist ein axialer Querschnitt durch eine Spritze;

[0014] Fig. 2 ist ein axialer Querschnitt durch das stromabwärtige Ende einer anderen Spritze;

[0015] Fig. 3 ist ein halb axialer Querschnitt einer dritten Spritze; und

[0016] Fig. 4 ist eine Vergrößerung eines Teils der Fig. 3.

[0017] Die in Fig. 1 dargestellte Spritze ist in vielen Bezügen ähnlich zu derjenigen, welche in Fig. 1 bis Fig. 3 der WO 94/24263 dargestellt ist. Somit weist sie einen oberen zylindrischen Abschnitt **10** auf, welcher einen Vorratsbehälter **11** für zwischen 30 und 80bar komprimiertes Gases, wie z. B. Helium, bereitstellt. Der obere zylindrische Abschnitt **10** ist an einen unteren zylindrischen Abschnitt **12** geschraubt, welcher eine Bruchkammer **13** bereitstellt. Der untere zylindrische Abschnitt **12** ist an das obere Ende einer Düse **14** mit einem konvergenten/divergenten Durchgang geschraubt. Abgedichtet zwischen dem unteren zylindrischen Abschnitt **12** und dem oberen Ende der Düse **14** befindet sich eine Kassette **15**, welche aus einer oberen und einer unteren zerreißbaren Membran besteht, zwischen welchen eine Dosis eines pulvrigen therapeutischen Mittels abgedichtet ist.

[0018] Ein unteres Teil **16** der Düse ist durch eine Abdeckung umgeben, welche einen zylindrischen Abschnitt **17** und einen konisch erweiterten Abschnitt **18** umfasst. Der Düsenabschnitt **16** weist äußere ringförmige Rippen **19** auf, welche mit inneren ringförmigen Rippen **20** in dem Abdeckungsabschnitt **17** ineinander greifen.

[0019] Im Einsatz wird das breitere Ende des Abdeckungsabschnitts **18** in Kontakt mit der Haut **21** eines Patienten gebracht und ein Knopf **22** wird niedergedrückt. Dies bewirkt, dass ein Ventilschaft **23** derart durch den Vorratsbehälter **11** bewegt wird, dass sich eine Abdichtung **24** aus einem Ausgangsdurchgang des Vorratsbehälters bewegt und Gas aus dem Vorratsbehälter in die Bruchkammer **13** freigibt. Wenn sich der Druck aufbaut, zerreißt er schließlich die Membranen der Kassette **15**, wobei eine Überschallgasströmung durch die Düse freigegeben wird, wobei die Partikel des therapeutischen Mittels mit dem Strom mitgerissen werden. Diese Partikel durchdringen die Haut **21** des Patienten, wobei die notwendige Injektion durch die Haut verabreicht wird. Der Abdeckungsabschnitt **18** agiert als ein Abstandshalter, welcher einen Zwischenraum zwischen der Ausgangsebene der Düse und der Haut des Patienten anordnet und einen Grad einer Streubreite bei den Partikeln, wenn sie von der Düse zu dem Ziel verlaufen, ermöglicht. Die sich von der Gasströmung ergebende Schockwelle prallt zusammen mit einem kleinen Anteil von Partikeln von der Haut des Patienten ab, wie es durch die Pfeile **25** angedeutet ist, worauf der Druck und ein Geräusch der Schockwelle abgeleitet und die Partikel in der Abdeckung gefangen werden.

[0020] Diese Ableitung und Erfassung werden effizient erzielt, indem die Abdeckung aus einem offenporigen Material konstruiert wird, wie es durch die Vergrößerung in dem Kreis in Fig. 1 unterstellt wird. Die Schockwelle wird nicht nur durch den gewundenen Pfad zwischen den Umlenkungen, welche durch die ineinander greifenden Rippen **19** und **20** ausgebildet sind, abgeleitet sondern auch durch einen Durch-

gang durch die poröse Außenwand der Abdeckung. Da zumindest der größere Teil der Abdeckung aus solch einem porösen Material hergestellt ist, gibt es einen minimalen Widerstand für das durch die Abdeckungswand ausströmende Gas, wodurch jeglicher Rückstoß der Spritze von der Haut des Patienten minimiert wird. Die Porengröße ist jedoch ausreichend klein, um jegliche Partikel oder Partikelfragmente, welche zurückprallen können, zurückzuhalten.

[0021] Die Abdeckung kann in komplementären Hälften ausgeformt werden, welche durch eine axiale Ebene derart geteilt sind, dass sie um die Düse und zwischen die Rippen **19** beim Zusammenbau mit der Düse passen, bevor die Hälften miteinander verbunden werden. Das obere Ende des Abdeckungsabschnitts **17** wird mit dem oberen Abschnitt **14** der Düse verbunden, durch einen Schnappverschluss befestigt oder anderweitig befestigt.

[0022] Fig. 2 stellt eine Modifikation dar, wobei die durch die Rippen **19** und **20** bereitgestellten Umlenkungen weggelassen sind, aber die Abdeckung mit einer Stufe **26** zwischen ihrem Abschnitt **17A** mit kleinerem Durchmesser und ihrem Abschnitt **18A** mit größerem Durchmesser, welche die Düse **16a** umgeben, versehen ist. Diese Stufe agiert zu einem gewissen Grad, indem angemessene Abpralloberflächen bereitgestellt werden, um eine Ableitung der Schockwelle und eine Abbremsung von jeglichen abprallenden Partikeln zu veranlassen.

[0023] Die in Fig. 3 und Fig. 4 dargestellte Spritze besitzt einen Partikelzufuhrmechanismus, welcher ähnlich zu demjenigen der Spritze der Fig. 1 ist. Den Teilen der dritten Spritze, welche dieselbe Funktion wie die Teile **10**–**15** und **22**–**24** in Fig. 1 haben, obwohl sie im Detail eine andere Form besitzen, sind die Bezugszeichen **10B**–**15B** und **22B**–**24B** gegeben worden. Eine weitere Beschreibung dieser Teile ist deswegen für unnötig erachtet worden.

[0024] Der wesentliche Unterschied zwischen dem dritten Beispiel und dem ersten Beispiel der Spritze liegt in der Konstruktion und dem Betrieb der röhrenförmigen Abdeckung. Bei dem dritten Beispiel erstreckt sich diese bis fast zu dem oberen Ende des Vorratsbehälters **11B** und umfasst eine Anzahl von Kunststoffteilen, welche miteinander verschweißt oder verschraubt sind. Diese Teile weisen ein oberes Teil **27**, welches auf der oberen Seite des oberen zylindrischen Abschnitts **10B** hängt, eine äußere zylindrische Wand **28**, eine zylindrische Zwischenwand **29** und einen Auslassabschnitt **30** auf, in welchen sich das stromabwärtige Ende des Durchgangs durch die Düse **14B** öffnet. Der Abschnitt **30** ist dargestellt, als habe er einen im Allgemeinen kegelstumpfartigen Abschnitt, welcher im Wesentlichen mit einem zylindrischen Abschnitt zusammengeführt wird. Dieser Abschnitt agiert wie ein Abstandshalter, welcher, wenn er gegen die Zieloberfläche gedrückt wird, für einen Abstand von ungefähr 10 mm zwischen dem stromabwärtigen Ende der Düse und der Zieloberfläche sorgt.

[0025] Die zylindrische Zwischenwand **29** teilt den ringförmigen Zwischenraum zwischen der äußeren Wand **28** und den inneren Teilen der Spritze in zwei koaxiale radial innere und äußere ringförmige Kammern **31** und **32**. Diese Kammern sind nacheinander durch einen holen Innenraum **33** des Teiles **27** miteinander verbunden und jede sorgt für einen gewundenen Pfad auf Grund von unterbrochenen Umlenkungen **34**. In jeder Kammer **31**, **32** sind die Umlenkungen axial um 10 mm beabstandet und jede besteht aus einem ringförmigen Bogen mit zwei diametral gegenüberliegenden Schlitzen, welche jeweils ungefähr 60° des Bogens einnehmen, wobei sich die Schlitzte in einer Umlenkung um 90° außerhalb einer Ausrichtung mit denjenigen in der benachbarten Umlenkung in derselben Kammer befinden. Wie es in Fig. 3 und Fig. 4 dargestellt ist, ist das untere Ende der Kammer **31** zu dem Innenraum des Abschnitts **30** offen. Das untere Ende der äußeren Kammer **32** ist mit einem Ring von 24 Ausgangsöffnungen **35**, in einem Mutterteil **36**, verbunden, wobei jede Öffnung durch eine Bohrung mit einem Durchmesser von ungefähr 2 mm bereitgestellt wird. Zwischen der Wand **28** und dem Mutterteil **36** ist ein Ring eines Baumwollfüllstoffs **37** angeordnet, welcher den Innenraum der Kammer **32** von den Öffnungen **35** isoliert.

[0026] Im Einsatz werden das Gas und jegliche Partikel, welche von der Zieloberfläche reflektiert werden, gezwungenermaßen nach oben in die Kammer **31** geführt, wobei sie einem gewundenen Pfad um die Umlenkungen **34** herum folgen und daher über die Kammer **33** in die Kammer **32** gelangen, wo sie wiederum entlang eines gewundenen Pfades um die Umlenkungen **34** herum nach unten geführt werden. Das Gas kann durch den Körper **37** dringen und daher durch die Öffnungen **35** in die Atmosphäre entlüftet werden während das Füllmaterial **37** jegliche Restpartikel fängt.

[0027] Umso größer das Volumen der Kammern **31** und **32** ist, umso besser ist es. In der Praxis ist jedoch herausgefunden worden, dass ein Entlüftungsvolumen von ungefähr 80 ml sehr gut arbeitet.

[0028] Die Funktion des Dämpfers wird verbessert, wenn für einen Abfluss des Gases von der Kammer **31** in die Kammer **32** durch die Wand **29** gesorgt wird. Dafür kann durch Perforierungen **38** in der Wand **29** und eine geeignete Anordnung, welche vier gleichwinklig beabstandete Löcher durch die Wand zwischen jedem Paar von Umlenkungen **34** besitzt, gesorgt werden. Diese Löcher, welche weiter von dem Ziel entfernt sind, d. h. in Fig. 3 und Fig. 4 höher angeordnet sind, sind vorzugsweise ein bisschen grö-

ßer als diejenigen weiter unten. Zum Beispiel können die Löcher in der oberen Hälfte einen Durchmesser von 2 mm und solche in der unteren Hälfte einen Durchmesser von 1,5 mm aufweisen. Als eine Alternative zu den Löchern **38** könnte die Wand **29** aus einem offenporigen Material hergestellt sein.

[0029] Experimente zeigen, dass die in Fig. 3 und Fig. 4 dargestellte Konstruktion ermöglicht, dass das Geräuschniveau auf ein akzeptables Niveau von unter 80 dB bei einem Abstand von 1 m mit einer angewandten Belastung von 20 N verringert wird.

Patentansprüche

1. Nadellose Spritze, umfassend eine verlängerte röhrenförmige Düse (**14**), welche an ihrem stromaufwärtigen Ende mit einer Quelle (**11**) eines unter hohem Druck stehenden Gases verbunden ist oder derart angeordnet ist, um damit verbunden zu werden; eine Quelle (**15**) von Partikeln eines pulvrigen therapeutischen Mittels; und Mittel zum Freigegeben des Gases, um durch die Düse eine Überschallströmung bereitzustellen, in welcher die Partikel mitgerissen werden; wobei sich das stromabwärtige Ende der Düse in einer röhrenförmige Abdeckung (**17**) öffnet, welche angeordnet ist, um mit einem Ziel (**21**) in Eingriff gebracht zu werden und infolgedessen die Ausgangsebene der Düse und die Zieloberfläche mit einem Zwischenraum anzuordnen; wobei die Spritze **dadurch gekennzeichnet** ist, dass die Abdeckung (**17**) ein poröses Material umfasst, dessen Porosität derart ist, dass in der Abdeckung jegliche Partikel, welche von dem Ziel reflektiert werden, erfasst werden, aber dass ein Durchgang des Gases aus der Abdeckung durch das poröse Material ermöglicht und dadurch das Geräusch der Schockwelle vermindert wird.

2. Spritze nach Anspruch 1, wobei eine röhrenförmige Außenwand der Abdeckung aus einem im Wesentlichen steifen offenporigen Material hergestellt ist.

3. Spritze nach Anspruch 1, wobei eine äußere im Wesentlichen steife röhrenförmige Wand (**28**, **36**, **30**) der Abdeckung mit einer oder mehreren Gasausgangsöffnungen (**35**) versehen ist und das poröse Material ein Füllmaterial (**37**) ist, welches das(die) stromaufwärtige(n) Ende(n) der Öffnung(en) verschließt.

4. Spritze nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Abdeckung einen röhrenförmigen Dämpferabschnitt aufweist, welcher mit einem radialen Abstand mindestens eine stromabwärtige Sektion der Düse (**14B**) umgibt, um zwischen der Düse und dem Abschnitt eine ringförmige Kammer (**31**, **32**) bereitzustellen, welche Umlenkungen (**34**) enthält, die einen gewundenen Pfad für das Gas erzeugen, bevor es die Abdeckung passiert.

5. Spritze nach Anspruch 4, wobei ein röhrenförmiger Zwischenabschnitt (**31**) zwischen der stromabwärtigen Sektion der Düse und dem Dämpferabschnitt der Abdeckung angeordnet ist, um innere und äußere koaxiale ringförmige Kammern (**31**, **32**) in Reihe bereitzustellen, welche Umlenkungen (**34**) enthalten.

6. Spritze nach Anspruch 5, wobei der röhrenförmige Zwischenabschnitt (**31**) porös oder perforiert (**38**) ist, um einen Gasabfluss zwischen der radialen inneren ringförmigen Kammer (**31**) und der radialen äußeren ringförmigen Kammer (**32**) zu ermöglichen.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig.1.

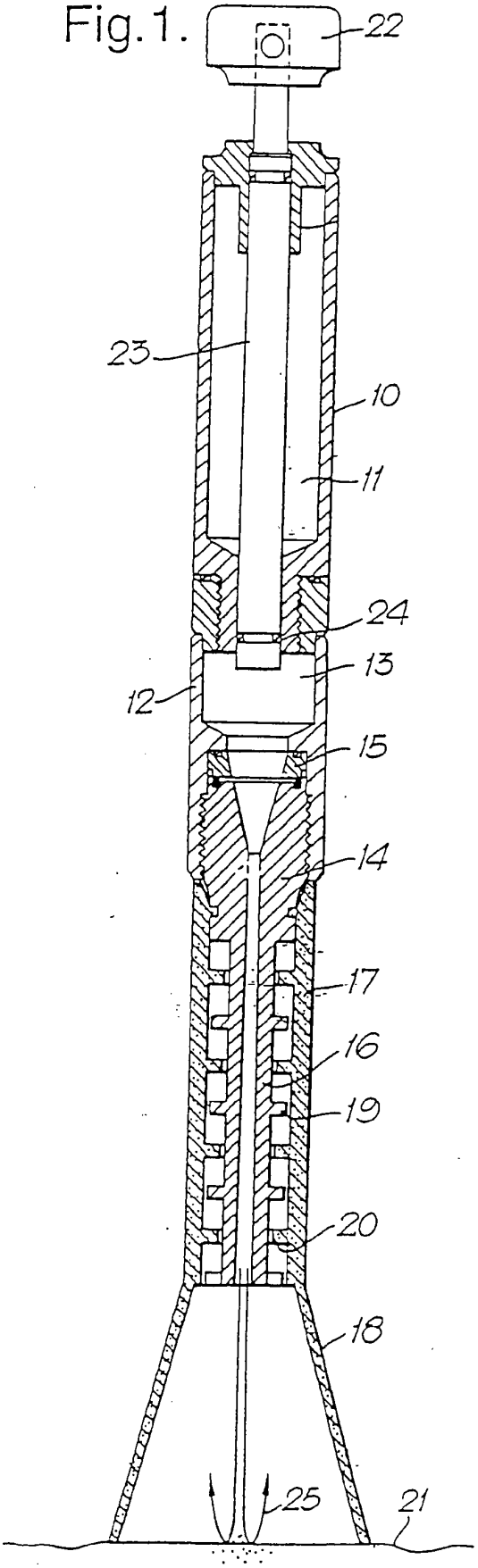


Fig.2.

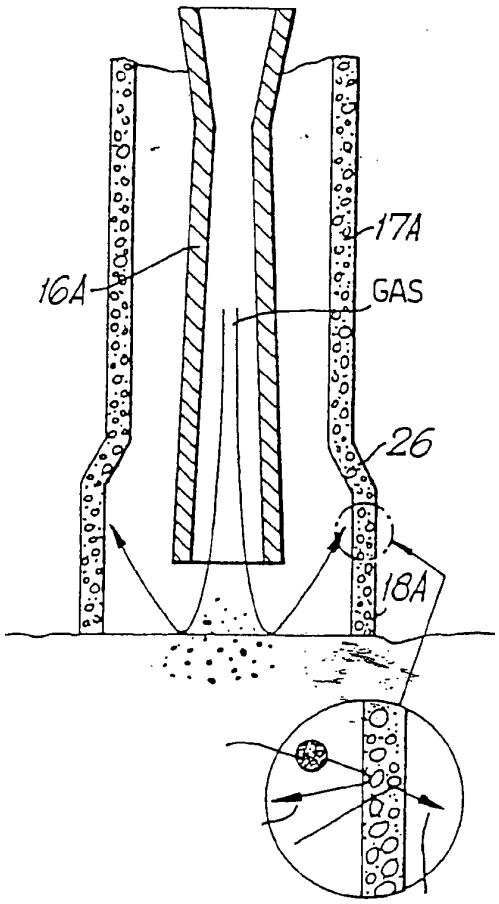


Fig.3.

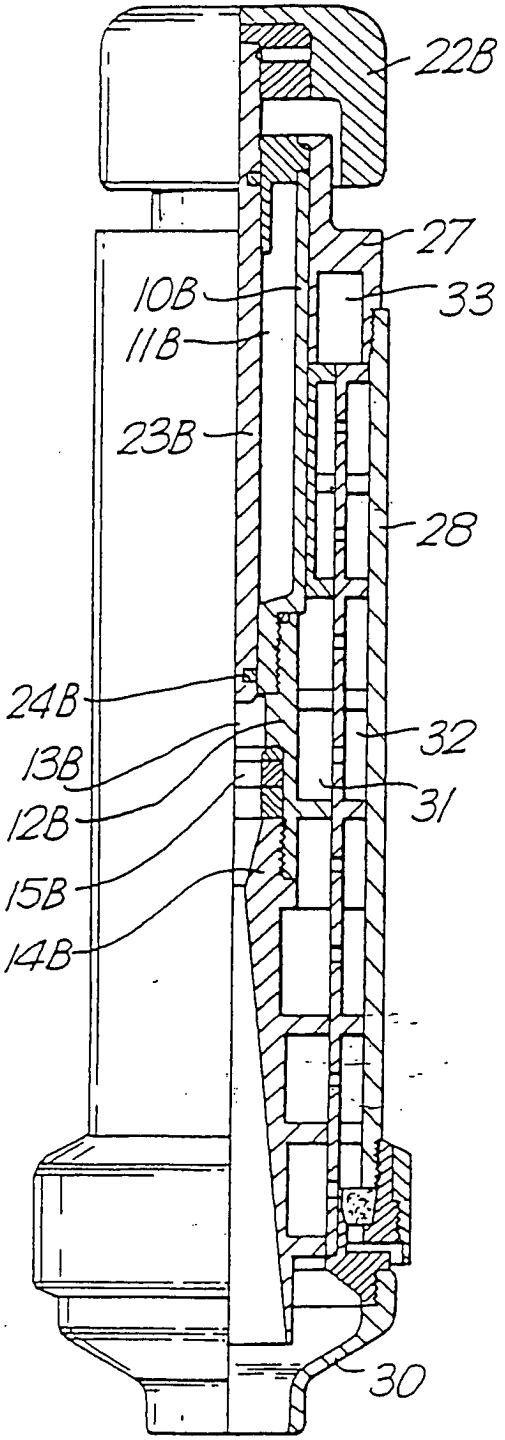
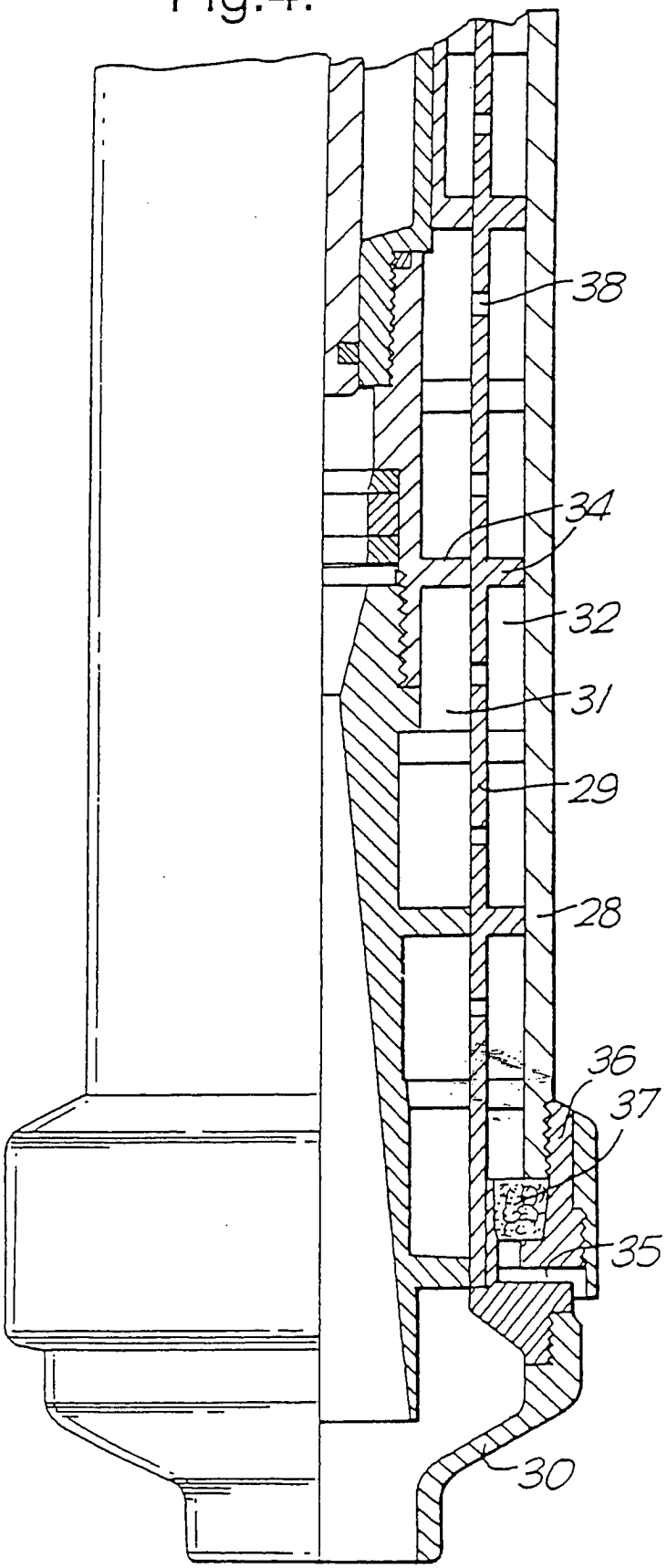

22B
27
10B
33
11B
23B
28
24B
32
13B
12B
31
15B
14B
30

Fig.4.


38
34
32
31
29
28
36
37
35
30