



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 28 539 T2 2004.08.05**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 912 251 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 28 539.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB97/01968**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 932 918.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/003267**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.07.1997**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **29.01.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.05.1999**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **07.04.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.08.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **B05B 5/025**  
**D01D 5/00**

(30) Unionspriorität:

<b>9615387</b>	<b>23.07.1996</b>	<b>GB</b>
<b>9620064</b>	<b>26.09.1996</b>	<b>GB</b>

(73) Patentinhaber:

**Battelle Memorial Institute, Columbus, Ohio, US**

(74) Vertreter:

**Strehl, Schübel-Hopf & Partner, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**COFFEE, Alan, Ronald, Surrey GU27 1HA, GB**

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG ZUM SPENDEN UND VERFAHREN ZUR FORMUNG EINES MATERIALS**

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 bezieht sich auf Verfahren und Vorrichtungen zum Bilden von Material. In einem Beispiel bezieht sich diese Erfindung auf Verfahren und Vorrichtungen zum Aufbringen von Material auf eine Oberfläche, zum Beispiel auf eine innere oder äußere Fläche bei einem Tier, zum Beispiel zum Aufbringen von Material auf die Haut zur Verwendung zum Beispiel bei der Behandlung von Wunden oder Verbrennungen.

[0002] Verschiedene Formen von Aerosolgeräten zum Aufsprühen von Material auf eine Oberfläche wie z. B. die menschliche Haut sind bekannt, einschließlich Aerosolgeräte zum Aufsprühen von Wundbehandlungsprodukten auf Wunden oder Verbrennungen. Ein solches Produkt ist Savlon Dry™, das in Großbritannien von Zyma Healthcare und Ciba Geigy plc vertrieben worden ist. Derartige Produkte erfordern die Benutzung eines Treibgases, und in den vergangenen Jahren ist die Auswahl an Treibgasen durch den Wunsch zur Vermeidung umweltschädlicher Stoffe wie z. B. Fluorchlorkohlenwasserstoffe oder Kohlenwasserstoffe immer stärker eingeschränkt worden. Weil kleine Tröpfchen und Pulverteilchen außerdem dazu neigen, durch den Gasstrom, der entsteht, wenn das Treibgas auf die Zielfläche auftrifft und von dieser abgelenkt wird, von der Zielfläche fortgetragen zu werden, sind solche Sprays mit Treibgas im Allgemeinen dazu bestimmt, relativ große Tropfen oder Pulverteilchen zu versprühen, um eine ausreichende Trägheit zu bewirken, damit sich das Spray auf der Zielfläche ablagert. Solche Produkte mit Treibgas können verlaufen, wenn sie zu großzügig aufgesprüht werden, insbesondere wenn das Spray große Tropfen erzeugt. Darüber hinaus sind die Verpackungskosten für derartige Geräte hoch.

[0003] GB-A-1569707 beschreibt eine Spendevorrichtung zum Erzeugen eines Sprühnebels oder einer Wolke von Flüssigkeitströpfchen, die hauptsächlich für Sprühanwendungen im Pflanzenschutz gedacht ist. Das in GB-A-1569707 beschriebene Verfahren erzeugt Flüssigkeitströpfchen durch Anlegen eines elektrischen Felds an eine aus einem Auslass in der Nähe der Oberfläche austretende Flüssigkeit, so dass die Flüssigkeit ausreichend geladen wird, damit die elektrische Nettoladung in der Flüssigkeit beim Austreten der Flüssigkeit in die freie Atmosphäre den Oberflächenspannungskräften der Flüssigkeit entgegenwirkt und die von den gleichen elektrischen Ladungen erzeugten Abstoßungskräfte bewirken, dass die fein zu verteilende Flüssigkeit zerstäubt wird, um einen Kegel oder Strahl zu erzeugen, der in Flüssigkeitströpfchen zerfällt. Die mit dieser Vorrichtung erzeugten Tröpfchen sind bis nahe ihrer Rayleigh-Grenze geladen und wandern daher im Gebrauch schnell zu leitenden Oberflächen mit niedrigem oder Nullpotenzial. Dieses Verfahren zum Feinverteilen von Flüssigkeit ist allgemein als elektrohydro-

rodynamisches Zerstäuben oder als elektrohydrodynamische Verarbeitung bekannt.

[0004] RU-A-2 034 534 beschreibt ein Verfahren und eine Vorrichtung zum elektrodynamischen Zerstäuben und Aufbringen eines Schutzüberzugs auf die Haut, der aus einer aseptischen Lösung mit einem faserbildenden Polymer besteht.

[0005] Nach einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Bilden eines Verbundstoffs bereit, bei dem eine Flüssigkeit einem ersten Auslass und eine weitere Flüssigkeit einem zweiten neben dem ersten Auslass angeordneten Auslass zugeführt wird und die Flüssigkeiten einem elektrischen Feld ausgesetzt werden, um wenigstens einen Strahl auszubilden, wobei die Flüssigkeiten so beschaffen sind, dass der Strahl nach seiner Ausbildung einen Verbundstoff bildet, der eine Faser, Faserfragmente und/oder Teilchen enthält, und der Verbundstoff einen im Wesentlichen durch eine der beiden Flüssigkeiten gebildeten Kern sowie einen im Wesentlichen durch die andere der beiden Flüssigkeiten gebildeten Überzug aufweist.

[0006] Nach einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Vorrichtung mit einem Gehäuse (9) bereit, umfassend:

ein erstes Reservoir (20a), das eine erste Flüssigkeit enthält,

ein zweites Reservoir (20b), das eine zweite Flüssigkeit enthält,

eine erste Flüssigkeitszuführeinrichtung, um die erste Flüssigkeit einem ersten Flüssigkeitszuführauslass zuzuführen,

eine zweite Zuführeinrichtung, um die zweite Flüssigkeit einem zweiten Flüssigkeitsauslass zuzuführen, der neben dem ersten Flüssigkeitsauslass angeordnet ist, und

eine Einrichtung, um aus dem ersten und dem zweiten Flüssigkeitsauslass austretende Flüssigkeit einem elektrischen Feld auszusetzen, damit die Flüssigkeiten wenigstens einen Strahl elektrisch geladener Flüssigkeit ausbilden, wobei die Flüssigkeiten so beschaffen sind, dass der Strahl bei Benutzung der Vorrichtung, nachdem wenigstens ein Strahl ausgebildet wurde, einen Verbundstoff bildet, der eine Faser, Faserfragmente und/oder Teilchen enthält, und der Verbundstoff einen im Wesentlichen durch eine der beiden Flüssigkeiten gebildeten Kern sowie einen im Wesentlichen durch die andere der beiden Flüssigkeiten gebildeten Überzug aufweist.

[0007] Soll der erhaltene Verbundstoff oder das Material einem Hohlraum zugeführt oder auf eine konkave Fläche aufgebracht werden, ist es wünschenswert, dass der Verbundstoff vor dem Aufbringen oder Zuführen wenigstens teilweise elektrisch entladen wird.

[0008] Nach einer Ausführungsform kann der Ablagerungsprozess einmal oder mehrmals wiederholt werden, um mehrere Schichten Material auf der Oberfläche aufzubringen, die Fasern, Fibrillen, Tröpfchen oder/oder Teilchen enthalten. Die Polarität, mit

der das Material geladen wird, kann zwischen der Ablagerung der verschiedenen Schichten umgekehrt werden, um die Anziehung zwischen den Schichten zu verbessern.

[0009] Die zur Herstellung des elektrohydrodynamisch gebildeten Materials benutzte Flüssigkeit kann einen biologisch aktiven Inhaltsstoff oder Bestandteil enthalten. Soweit das elektrohydrodynamisch gebildete Material Fibrillen aufweist, können diese tatsächlich in der Haut von Weichteilen haften bleiben und die Zufuhr des Wirkstoffs an eine Stelle unter der äußersten Schicht der Haut oder der Weichteile ermöglichen.

[0010] Bei der (den) benutzten Flüssigkeiten) kann es sich um eine Lösung, eine Suspension, eine Mikrosuspension, eine Emulsion, eine Mikroemulsion, ein Gel oder auch eine Schmelze handeln, die einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten können. Mikrokapseln, Fasern oder Fibrillen eines biologisch resorbierbaren oder biologisch abbaubaren Polymers können gebildet werden, die einen biologisch aktiven Inhaltsstoff enthalten. Material aus dem Kern der Faser oder Fibrille kann aus den Enden der Faser oder Fibrille freigesetzt werden. Material aus dem Kern einer Faser, Fibrille oder Mikrokapsel kann durch den Überzug freigesetzt werden, wenn der Überzug für das darin enthaltene Material durchlässig ist; es kann aber auch freigesetzt werden durch ein Aufbrechen des äußeren Überzugs, zum Beispiel durch chemischen oder enzymatischen Angriff, der eine Auflösung oder einen Abbau des äußeren Überzugs bewirkt, durch biologische Resorption oder biologischen Abbau des Überzugs oder aufgrund von Temperaturveränderungen oder Anwendung von Druck, der ein Aufbrechen des äußeren Überzugs bewirkt. Der Zeitpunkt der Freisetzung kann für ein bestimmtes Polymer durch Kontrolle der Dicke des den Kern umgebenden Überzugs gesteuert werden.

[0011] Mögliche biologisch aktive Inhaltsstoffe für die topische oder lokale Anwendung sind pharmazeutische Substanzen wie z. B. Analgetika, Antiseptika, Antibiotika, Fungizide, Bakterizide, Antiparasitika, Wundreinigungsmittel wie etwa proteolytische Enzyme, biologische Produkte wie Zellen, und Zytokine zur Stimulation der zytokinetischen Aktivität zur Förderung der wesentlichen Zellaktivitäten, beispielsweise zur Förderung des Dendritenwachstums, Wachstumsfaktoren wie Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF), Epithel-Wachstumsfaktor (EGF), transformierender Wachstumsfaktor (TGF) und andere, die zur Förderung oder anderweitigen Steuerung der wesentlichen Abläufe für die natürliche Gewebereparatur verwendet werden können, DNA oder anderes genetisches Material für die Gentherapie, Zellen, Peptide oder Polypeptide, Insulin, Hilfsstoffe, Immunsuppressiva oder -stimulantien, Oberflächenbindungs- oder Oberflächenerkennungsmittel wie z. B. Oberflächenprotein A und oberflächenaktive Stoffe (Tenside). Werden mehrere Schichten Fasern, Fibrillen oder Tröpfchen abgelagert, können unterschiedli-

che aktive Inhaltsstoffe in den verschiedenen Schichten enthalten sein.

[0012] Fasern, Faserfragmente und/oder Teilchen von biologischem Material wie z. B. Fibrin oder Collagen können mit einem erfindungsgemäßen Verfahren gebildet werden. Auch Elektretpolymere können als Keime oder zur anderweitigen Auslösung interaktiver Zell- und/oder Molekularereignisse bei der Gewebereparatur verwendet werden.

[0013] Eine Reihe von elektrohydrodynamischen Verarbeitungsstellen kann vorgesehen werden, um die gleichzeitige Ablagerung von verschiedenen Arten von elektrohydrodynamisch gebildetem Material zu ermöglichen.

[0014] Das abgelagerte Material kann allein oder in Kombination mit einem herkömmlichen Verband verwendet werden. Als weitere Möglichkeit, bei der das Material zum Beispiel ein therapeutisches Präparat enthält, kann das Material auf einem herkömmlichen Verband abgelagert werden, der auf die Haut aufgebracht wird.

[0015] Die Fibrillen oder Teilchen können biologisch aktives Material enthalten. So können die Fibrillen oder Teilchen zum Beispiel DNA gekapselt in einem Lipid oder in einem Lipidkomplex zur Transfektion von Zellen enthalten oder sie können zum Beispiel Stoffe wie Peptide, Polypeptide und andere große Biomoleküle wie z. B. Insulin oder Wachstumsfaktoren und/oder pharmazeutische Wirkstoffe zur Ermöglichung des Eintrags des Wirkstoffs in den Blutstrom über die Lunge enthalten oder inkapseln. Dies sollte einen schnelleren Weg in den Blutstrom als die normale orale Einnahme bieten und die Notwendigkeit der Injektion von Inhaltsstoffen vermeiden, die wegen der im Verdauungssystem vorliegenden Magenenzyme und -säuren nicht oral eingenommen werden können. Mikrokapseln oder Fibrillen für die orale Einnahme geeigneter Wirkstoffe, die eine langsame Freisetzung dieser Substanzen ermöglichen, können ebenfalls mit elektrohydrodynamischen Mitteln hergestellt werden, indem der Wirkstoff als der Kern der Kapsel oder Fibrille benutzt wird.

[0016] Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden im Folgenden anhand der zugehörigen Zeichnungen beschrieben.

[0017] **Fig. 1** zeigt schematisch ein Beispiel einer Vorrichtung zur Durchführung der elektrohydrodynamischen Verarbeitung.

[0018] **Fig. 2a bis Fig. 2c** sind Schemazeichnungen zur Veranschaulichung der Mechanismen, nach denen mindestens teilweise feste oder gelartige Teilchen, Fibrillen bzw. Fasern hergestellt werden können.

[0019] **Fig. 3** zeigt schematisch ein weiteres Beispiel einer Vorrichtung zur Durchführung der elektrohydrodynamischen Verarbeitung.

[0020] **Fig. 4** zeigt schematisch die Benutzung der Vorrichtung aus **Fig. 3** zum Aufbringen eines Verbands auf die Haut, eine Wunde, eine Verbrennung oder einen aufgrund eines chirurgischen Eingriffs

freiliegenden Bereich.

[0021] **Fig. 5 bis Fig. 8** zeigen verschiedene Arten von Düsen oder Auslässen, die bei einer Vorrichtung zur elektrohydrodynamischen Verarbeitung benutzt werden können.

[0022] **Fig. 9** zeigt eine durch elektrohydrodynamische Verarbeitung gebildete Matte oder ein Netz von Fasern.

[0023] **Fig. 10** zeigt schematisch durch elektrohydrodynamische Verarbeitung auf einer Oberfläche abgelagerte im Wesentlichen parallele Fasern.

[0024] **Fig. 11** zeigt einen Teilquerschnitt eines Beispiels einer Vorrichtung zur Benutzung mit einem erfindungsgemäßen Verfahren.

[0025] **Fig. 12** zeigt eine Düse, die zur Herstellung von Verbundstoff benutzt werden kann.

[0026] **Fig. 13** zeigt eine Düse zur Herstellung von Material aus einer Mischung von zwei verschiedenen Flüssigkeiten.

[0027] **Fig. 14** zeigt schematisch ein weiteres Beispiel einer Vorrichtung zur Durchführung eines erfindungsgemäßen Verfahrens.

[0028] Bezug nehmend auf die Zeichnungen zeigt **Fig. 1** schematisch eine Vorrichtung **1** zur Durchführung der elektrohydrodynamischen Verarbeitung. Die Vorrichtung **1** umfasst einen Behälter oder ein Reservoir **2** für eine Flüssigkeit, das durch ein Zuführrohr **3** über ein Strömungsregelventil **5** herkömmlicher Art mit einem Auslass **4** verbunden ist. Das Ventil **5** kann manuell oder elektrisch betätigt sein. Eine Spannungsquelle **6**, die eine Spannung von typischerweise 15 bis 25 kV liefert, ist an den Auslass **4** angeschlossen, um eine Aufladung der aus dem Auslass **4** austretenden Flüssigkeit zu bewirken. Wenn die Flüssigkeit wenigstens halbleitend ist (d. h. die Flüssigkeit hat einen spezifischen Widerstand unter ca.  $10^9$  Ohm-m), kann die Spannungsquelle **6** vor dem Auslass **4** an die Flüssigkeit angelegt werden.

[0029] Beim Gebrauch der Vorrichtung **1** wird ein Oberflächenbereich **7**, z. B. ein Bereich der Haut eines Tieres oder eines Menschen, wenige Zentimeter, z. B. zwischen 5 und 10 cm, unter dem Auslass **4** angeordnet, wie dies schematisch in **Fig. 1** gezeigt ist. Die Spannungsquelle **6** wird durch Schließen eines Schalters (in **Fig. 1** nicht gezeigt) mit dem Auslass **4** verbunden, und das Strömungsregelventil **5** wird geöffnet, so dass die Flüssigkeit unter Schwerkraft dem Auslass **4** zugeführt wird. Die Flüssigkeit ist so gewählt, dass sie biologisch verträglich ist, d. h. nicht schädlich oder nachteilig für das Tier ist, wenn sie auf die Haut oder eine offene Wunde aufgebracht wird, und hat in der Regel einen spezifischen Widerstand im Bereich von ca.  $10^2$  bis  $10^8$  Ohm-m und eine Viskosität im Bereich von 0,1 bis 1.000 Poise oder höher, wobei die Viskosität davon abhängig ist, ob eine Faser, Faserfragmente oder -segmente oder Teilchen gebildet werden sollen.

[0030] Wie in dem oben genannten Patent GB-A-1569707 und einem Artikel „Electrodynamic Crop Spraying“ von R. A. Coffee, erschienen in „Out-

look on Agriculture“, Vol. 10, Nr. 7, 1981, beschrieben, wird aus dem Auslass **4** austretende Flüssigkeit einem starken elektrischen Feld ausgesetzt, durch das auf der Oberfläche der Flüssigkeit eine stehende Welle entsteht, die Spitzen oder Kegel erzeugt, die Strahlen elektrisch geladener Flüssigkeit aussenden. [0031] Die geringfügigen Störungen, die unvermeidlich in dem Flüssigkeitsstrahl auftreten, bewirken, dass der Strahl instabil wird, und die elektrische Nettoladung in der Flüssigkeit erzeugt eine Abstoßungskraft, die den Oberflächenspannungskräften in der Flüssigkeit entgegenwirkt. Dies würde normalerweise, wie in GB-A-1569707 beschrieben, ein Aufbrechen der Flüssigkeit in Tröpfchen verursachen, die, weil sie und der Auslass **4** gleich geladen sind, von dem Auslass **4** und voneinander weggeschleudert werden, so dass ein Sprühnebel oder eine Wolke von Flüssigkeitströpfchen entsteht. Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben jedoch festgestellt, dass durch gezielte Auswahl der Flüssigkeit und Steuerung der Bedingungen des elektrohydrodynamischen Prozesses der Flüssigkeitsstrahl, anstatt in Flüssigkeitströpfchen aufzubrechen, eine feste oder gelartige Faser oder Faserfragmente (Fibrillen) bzw. nicht flüssige Tröpfchen oder Teilchen bildet. Beim Gebrauch der in **Fig. 1** gezeigten Vorrichtung bewirkt die Tatsache, dass das elektrohydrodynamisch gebildete Material geladen ist und der Tierkörper praktisch als geerdet angesehen werden kann, dass sich das Material auf der Oberfläche **7** der Haut unter dem Auslass **4** ablagert. Durch die in dem elektrischen Feld zur Erzeugung des Materials enthaltene Energie lagert sich das Material schnell, gleichmäßig und sanft ab, ohne dass es zu einem Übersprühen kommt oder es in Luftströmen eingeschlossen und von der Zielfläche weggeführt wird. Eine oder mehrere Schichten eines solchen Materials können abgelagert werden, um einen Verband z. B. zum Abdecken oder zum Schutz einer Wunde oder Verbrennung zu ergeben. Da dieses Material nicht flüssig ist, dürfte es keine Reizung verursachen, die z. B. von Lösungsmitteln ausgehen kann, wenn Flüssigkeitströpfchen auf die Haut aufgebracht werden.

[0032] Eine Relativbewegung kann zwischen der Düse **4** und der Oberfläche **7** bewirkt werden; bei diesem Beispiel kann die Oberfläche **7** bewegt werden, um eine große Fläche abzudecken.

[0033] **Fig. 2a** zeigt die Situation, bei der die dem Auslass oder der Düse **4** zugeführte Flüssigkeit einen Sprühnebel fester Tröpfchen oder Teilchen **D** bildet, während **Fig. 2b** die Situation zeigt, bei der der Flüssigkeitsstrahl in Fibrillen **FF** aufbricht, und **Fig. 2c** die Situation zeigt, bei der der Flüssigkeitsstrahl **J** eine Faser **F** bildet.

[0034] **Fig. 2a bis Fig. 2c** zeigen nur einen Kegel **C** und den zugehörigen Strahl **J**, der aus einer Düse **4** austritt. Die tatsächliche Anzahl der erzeugten Kegel und Strahlen ist jedoch abhängig von mehreren Faktoren, darunter dem spezifischen Widerstand, der Dielektrizitätskonstante und der Durchflussgeschwin-

digkeit der Flüssigkeit, den Abmessungen des Auslasses **4** sowie dem anliegenden elektrischen Feld.

[0035] Zum Bilden der in **Fig. 2a** gezeigten festen oder gelartigen Tröpfchen wird die Flüssigkeit so gewählt oder formuliert, dass sie nicht flüssig wird, d. h. mindestens teilweise fest oder gelartig ist, nachdem die Flüssigkeit durch das anliegende elektrische Feld in Flüssigkeitströpfchen zerteilt worden ist. Enthält die Flüssigkeit ein Lösungsmittel, kann dies z. B. erreicht werden, indem eine Flüssigkeit gewählt wird, deren Flüchtigkeit und Viskosität so beschaffen sind und deren Durchflussgeschwindigkeit so gesteuert wird, dass das Lösungsmittel ausreichend verdunstet, um erst nach der Tröpfchenbildung ein wenigstens teilweises Erstarren oder Gelieren zu bewirken. Handelt es sich bei der Flüssigkeit um eine Schmelze, die während der Zuführung zu dem Auslass bei einer erhöhten Temperatur gehalten wird, muss die Flüssigkeit so gewählt werden, dass sie eine solche Schmelztemperatur hat, dass die Flüssigkeit nach der Bildung der Flüssigkeitströpfchen erstarrt. Dies kann durch Abkühlen z. B. mit einem kalten Inertgas- oder Luftstrom erleichtert werden.

[0036] Zum Bilden der in **Fig. 2b** gezeigten Fibrillen oder Faserfragmente wird die Flüssigkeit so gewählt oder formuliert und die Durchflussgeschwindigkeit so gesteuert, dass der Flüssigkeitsstrahl mindestens teilweise nicht flüssig wird, d. h. fest oder gelartig ist, bevor die Flüssigkeit durch das anliegende elektrische Feld in Flüssigkeitströpfchen zerteilt wird, jedoch so, dass die aus der Störung des Strahls resultierende Wachstumswelle ausreichend stark bleibt, um die Bildung einer Faser zu hemmen, und ein Aufbrechen des Strahls in Faserfragmente oder Fibrillen FF bewirkt. Dies kann erreicht werden, indem die Flüssigkeit und die Durchflussgeschwindigkeit so gewählt werden, dass die Flüssigkeit vor der Tröpfchenbildung zu erstarren beginnt (z. B. durch Verdunsten im Falle einer Lösung oder durch Abkühlen im Falle einer Schmelze) und relativ spröde wird, so dass die Wachstumswelle ein Aufbrechen der entstehenden Faser in Segmente bewirkt. Das Aufbrechen der entstehenden Faser zu Fibrillen kann durch Pulsieren der am Auslass **4** anliegenden Spannung erleichtert werden, um einen Energieimpuls zu erzeugen, der einen Resonanzprozess auslöst, um das Aufbrechen der entstehenden Faser zu fördern. Versuche haben gezeigt, dass die Länge der Fibrillen mit der Impulsdauer oder Frequenz in Zusammenhang steht, wobei unter Idealbedingungen die Fibrillenzlänge gleich der Strahlgeschwindigkeit dividiert durch die Impulsfrequenz ist, so dass bei einer Strahlgeschwindigkeit von  $5 \text{ ms}^{-1}$  und einer Impulsfrequenz von 100 kHz die Fibrillen eine Länge von  $50 \mu\text{m}$  haben sollten. Je nach der betreffenden Flüssigkeit und den verwendeten elektrohydrodynamischen Verarbeitungsbedingungen können Fibrillen mit Längen im Bereich von einigen zig Mikrometern bis zu wenigen Zentimetern erzeugt werden.

[0037] Zum Bilden der in **Fig. 2c** gezeigten festen

oder gelartigen Faser F wird die Flüssigkeit so gewählt, dass sie nach dem Austreten aus dem Auslass nicht flüssig wird, d. h. mindestens teilweise fest oder gelartig ist, und die aus der Störung des Strahls resultierende Wachstumswelle gedämpft wird, so dass der Strahl nicht aufbricht, sondern eine endlose Faser bildet, deren Länge durch die Zeit bestimmt wird, über die der elektrohydrodynamische Prozess fortgesetzt wird, d. h. die Zeit, während der die Spannung anliegt. Das Dämpfen der Wachstumswelle kann durch die einsetzende Erstarrung und/oder die Art der Flüssigkeit erreicht werden. Die Faserbildung kann z. B. erreicht werden, indem eine hoch flüchtige Flüssigkeit oder eine Flüssigkeit mit einem hoch flüchtigen Inhaltsstoff gewählt wird, so dass das Erstarren durch Verdunstung sehr schnell vor der Tröpfchenbildung eintritt. Zum Beispiel können Fasern mit einer Flüssigkeit gebildet werden, die ein Polymer enthält, das bei Erstarrung aufgrund seiner Viskosität und/oder der Morphologie seiner Polymerkette dazu neigt, keine Wachstumswelle auszubilden. Fasern können mit einem Polymer mit relativ hohem Molekulargewicht gebildet werden, z. B. einem Polymer mit einem Molekulargewicht in der Größenordnung von 140.000 oder höher. Ist die verwendete Flüssigkeit eine Schmelze, sollte die Auswahl einer Flüssigkeit, die zu einem relativ plastischen Zustand erstarrt, die Faserbildung fördern.

[0038] Die in **Fig. 1** gezeigte Vorrichtung **1** nutzt die Schwerkraft, um dem Auslass **4** Flüssigkeiten zuzuführen, was den Vorteil der Einfachheit bietet. Sie ist am besten geeignet für Situationen, bei denen die Hautfläche, auf die der Verband aufgebracht werden soll, problemlos unter dem Auslass **4** hin und her bewegt werden kann, oder wenn die zu fördernde Flüssigkeit durch ein Pumpen ungünstig beeinflusst werden kann.

[0039] **Fig. 3** zeigt einen Teilquerschnitt einer anderen Form der elektrohydrodynamischen Verarbeitungsvorrichtung **1a**. Die in **Fig. 3** gezeigte Vorrichtung soll, wie schematisch in **Fig. 4** gezeigt, tragbar sein, insbesondere um von einem Anwender in der Hand **8** gehalten zu werden.

[0040] Die in **Fig. 3** gezeigte Vorrichtung **1a** weist ein Gehäuse **9** auf, in dem ein Reservoir **2a** für die zu spendende Flüssigkeit angeordnet ist. Das Reservoir **2a** kann als ein Faltbeutel ausgebildet sein, um jeden Luftkontakt mit der zu spendenden Flüssigkeit zu vermeiden. Das Reservoir **2a** ist über ein Zuführrohr **3a** mit einer Pumpkammer **10** verbunden, die selbst wiederum über das Zuführrohr **3** und das Strömungsregelventil **5** in ähnlicher Weise wie in **Fig. 1** gezeigt mit dem Auslass **4** verbunden ist. Die Spannungsquelle **6** in diesem Beispiel ist mit einem vom Bediener zu betätigenden Schalter SW1 verbunden, bei dem es sich z. B. um einen herkömmlichen Drucktaster oder Kippschalter handeln kann. Die Spannungsquelle **6** kann z. B. eine piezoelektrische Hochspannungsquelle des in WO94/12285 beschriebenen Typs oder ein batteriebetriebener elektromagnetischer Hoch-

spannungsvervielfacher sein, wie er z. B. von Brandenburg, ASTEC Europe aus Stourbridge West Midlands, Großbritannien, oder Start Spellman aus Pulborough, West Sussex, Großbritannien, hergestellt wird und typischerweise eine Spannung im Bereich von 10 bis 25 kV liefert. Obwohl hier nicht gezeigt, kann eine Spannungssteuerschaltung bestehend aus einem oder mehreren RC-Gliedern vorgesehen werden, um die Spannung stufenlos zu erhöhen. Das Reservoir **2a** kann mit Hilfe eines Ventils **11** mit der Pumpkammer **10** verbunden sein, wobei es sich um ein einfaches Rückschlagventil oder Einwegventil oder um ein elektrisch oder mechanisch betätigtes Ventil jedes geeigneten Typs handeln kann, z. B. ein Magnet- oder piezoelektrisches Ventil, das durch eine von der vorstehend genannten Steuerschaltung gelieferte Spannung betätigt wird.

[0041] Die Pumpkammer **10** kann eine Pumpe jeder geeigneten Form aufweisen, die eine kontinuierliche, im Wesentlichen konstante Förderleistung liefert, zum Beispiel eine elektrisch betriebene Pumpe wie etwa eine piezoelektrische Pumpe, eine Membranpumpe oder eine elektrohydrodynamische Pumpe gemäß der Beschreibung in EP-A-0029301 oder EP-A-0102713, eine elektroosmotische Pumpe gemäß der Beschreibung in WO94/12285 oder eine mechanische Pumpe wie etwa eine Spritzen- oder Injektionspumpe, die von einem Anwender mittels einer Federvorspannung betätigt oder angesaugt wird.

[0042] Beim Gebrauch der in **Fig. 3** und **Fig. 4** gezeigten Vorrichtung **1a** positioniert der Anwender die Vorrichtung zunächst über der Oberfläche **7**, auf die das Material aufgebracht werden soll, ehe er den Schalter SW1 betätigt. Die Pumpe in der Pumpkammer **10** bewirkt, dass bei geöffneten Ventilen **5** und **11** ein Strom von Flüssigkeit dem Auslass **4** zugeführt wird, wodurch die Flüssigkeit, wie vorstehend anhand von **Fig. 2a** bis **Fig. 2c** beschrieben, dem anliegenden elektrischen Feld ausgesetzt wird, um geladenes Material zu bilden, das sich auf der Oberfläche **7** ablagert, bei der es sich um die Haut oder die Oberseite bzw. das Innere einer Wunde handeln kann. Der Anwender kann die Vorrichtung **1a** relativ zu der Oberfläche **7** bewegen, um eine große Fläche abzudecken. Eine oder mehrere Schichten können in ähnlicher Weise gebildet werden, wie dies anhand von **Fig. 1** beschrieben wurde. Die in **Fig. 3** und **Fig. 4** gezeigte Vorrichtung hat jedoch den Vorteil, dass sie tragbar ist, so dass sie z. B. zur ersten Hilfe an Unfallorten und/oder an relativ unzugänglichen Körperstellen benutzt werden kann und nicht von der Schwerkraftzuführung abhängig ist.

[0043] Für die in **Fig. 1**, **Fig. 3** und **Fig. 4** gezeigten Vorrichtungen können verschiedene Formen des Auslasses oder der Düse **4** benutzt werden. **Fig. 5** bis **Fig. 8** zeigen schematisch einige Beispiele. Eine weitere Möglichkeit ist die in WO95/26234 beschriebene Faserzerkleinerungsstelle oder Düse.

[0044] Die in **Fig. 5** gezeigte Düse **4a** weist einen Hohlzylinder auf, der aus leitendem oder halbleiten-

dem Material wenigstens an seinem Ende **4'** besteht, wo im Gebrauch die Spannung angelegt wird, und erzeugt im Gebrauch einen oder mehrere Strahlen (eine Spitze bzw. ein Kegel C und ein Strahl J sind gezeigt), je nach dem spezifischen Widerstand und der Durchflussgeschwindigkeit der Flüssigkeit und der am Auslass **4** anliegenden Spannung.

[0045] Die in **Fig. 6** gezeigte Düse **4b** weist zwei Koaxialzylinder **40** und **41** auf, von denen wenigstens einer wenigstens an seinem Ende **40'** oder **41'** leitend oder halbleitend ist, wo die Spannung angelegt wird, und erzeugt im Gebrauch mehrere Strahlen, je nach dem spezifischen Widerstand und der Durchflussgeschwindigkeit der Flüssigkeit und der anliegenden Spannung.

[0046] Die in **Fig. 7** gezeigte Düse **4c** weist mehrere parallele Kapillarauslässe **42** auf, die wenigstens an ihren Enden **42'**, wo die Spannung angelegt wird, leitend oder halbleitend sind. Jeder Kapillarauslass **42** erzeugt normalerweise einen einzigen Strahl. Die in **Fig. 7** gezeigten mehreren Düsen haben den Vorteil, dass das Blockieren einer Düse durch relativ viskose Flüssigkeiten keinen wesentlichen Einfluss auf die Funktion der Vorrichtung hat und dass sie außerdem das Zuführen verschiedener Flüssigkeiten aus entsprechenden Reservoiren zu verschiedenen einzelnen Düsen ermöglichen.

[0047] Die in **Fig. 8** gezeigte Düse **4d** weist eine zwischen zwei parallelen Platten **43** gebildete schlitzförmige Düse auf, die wenigstens an ihren Enden **43'**, wo die Spannung angelegt wird, leitend oder halbleitend sind. Die Verwendung einer Schlitzdüse ist bei Flüssigkeiten mit relativ hoher Viskosität vorteilhaft, weil ein vollständiges Blockieren der Düse im Vergleich zur Verwendung einer relativ feinen Kapillardüse unwahrscheinlich ist und ein teilweises Blockieren keinen wesentlichen Einfluss auf die Funktion der Vorrichtung hat, weil die Flüssigkeit eine solche teilweise Blockade umfließen können sollte. Die Verwendung eines schlitzförmigen Düsenauslasses wie in **Fig. 8** ermöglicht auch die Bildung einer linearen Reihe von Strahlen und somit auch von Fasern, Fibrillen oder Teilchen oder nicht flüssigen Tröpfchen.

[0048] Wenn, wie oben beschrieben, die verwendete Flüssigkeit ausreichend leitend ist, um das Anlegen der Spannung an die Flüssigkeit anstatt an die Düse zu ermöglichen, kann die Düse aus jedem geeigneten elektrisch isolierenden Material bestehen, das eine elektrische Ladung nicht über längere Zeit behält, z. B. aus Glas oder einem halbisolierenden Kunststoff wie z. B. Polyacetyl.

[0049] Die in **Fig. 7** gezeigte Düse ist so ausgelegt, dass sie an jedem einzelnen Auslass **42** einen einzigen Strahl erzeugt. Die in **Fig. 6** und **Fig. 8** gezeigten Düsen erzeugen im Gebrauch mehrere Strahlen, die sich allgemein entlang der elektrischen Feldlinien ausbreiten, wobei die Anzahl der Strahlen natürlich von der Länge des Schlitzes (**Fig. 8**) bzw. dem Durchmesser des Ringes (**Fig. 6**), aber auch von dem spezifischen Widerstand der Flüssigkeit, der

Durchflussgeschwindigkeit und der anliegenden Spannung abhängt.

[0050] Wenn bei der in **Fig. 5** gezeigten zylindrischen Düse die Durchflussgeschwindigkeit hoch ist, entsteht wie gezeigt nur ein Strahl. Bei niedrigen Durchflussgeschwindigkeiten neigt die Flüssigkeit jedoch dazu, aus dem Auslass als ein Film auszutreten, der an dem Rand des Zylinders haften bleibt und dort mehrere Strahlen analog zu der in **Fig. 6** gezeigten Ringdüse erzeugt.

[0051] Ist der spezifische Widerstand der Flüssigkeit hoch, z. B. ca.  $10^9$  Ohm-m, können je nach der anliegenden Spannung und der Durchflussgeschwindigkeit an die 10 oder 20 Strahlen pro cm Länge der Düse entstehen, so dass z. B. die gleiche Anzahl von Fasern gebildet (gesponnen) werden kann. Die anliegende Spannung beeinflusst auch den Durchmesser des gebildeten Materials. So können aus einer Flüssigkeit mit einem spezifischen Widerstand von ca.  $10^9$  Ohm-m etwa 10 bis 15 Fasern von ca. 10 bis 20 Mikrometer Durchmesser pro cm Länge des in **Fig. 8** gezeigten Schlitzes gebildet werden, wenn die anliegende Spannung **15** Kilovolt beträgt, und eine größere Anzahl von Fasern, ca. 20, mit kleinerem Durchmesser kann pro cm Länge des Schlitzes gebildet werden, wenn die anliegende Spannung **25** Kilovolt beträgt. Bei Flüssigkeitswiderständen von z. B.  $10^7$  Ohm-m können pro cm Länge des Schlitzes an die 5 bis 10 Fasern gesponnen werden, abhängig wiederum von der anliegenden Spannung und der Durchflussgeschwindigkeit, wobei bei höheren Spannungen ebenfalls eine größere Anzahl dünnerer Fasern gebildet wird. Mit zunehmender Durchflussgeschwindigkeit nimmt die Anzahl der erzeugten Strahlen ab, aber ihr Durchmesser nimmt zu. Durch gezielte Auswahl des spezifischen Widerstands und der Viskosität der Flüssigkeit, der Durchflussgeschwindigkeit und der anliegenden Spannung kann Material, z. B. Fasern oder Fibrillen, mit einem Durchmesser von ca. 10 Nanometer (nm) bis über 100 Mikrometer, im Allgemeinen  $10^2$  bis  $10^4$  nm, gebildet werden. Ähnliche Ergebnisse können mit Hilfe der Hohlzylinderdüse in **Fig. 5** oder der Ringdüse in **Fig. 6** erzielt werden.

[0052] Die Verwendung einer Flüssigkeit, mit der kontrolliert Fasern gebildet werden können, ist besonders vorteilhaft zur Herstellung eines Verbands für Wunden oder Verbrennungen, weil, wie nachstehend beschrieben, durch das Ablagern der Fasern auf der bedeckten Fläche ein Netzwerk von vernetzten Fasern entsteht, die praktisch eine einstückige Matte oder ein Netz bilden, das eine große spezifische Oberfläche aufweist und daher sehr aufnahmefähig für Fluide, zugleich aber auch außergewöhnlich leicht ist. Wie ein herkömmlicher Verband erlaubt dies ein gutes Abdecken einer Hautfläche, zum Beispiel zum Schutz einer Wunde, ermöglicht es aber im Gegensatz zu vielen herkömmlichen Verbänden aufgrund der Lücken in dem Netzwerk von Fasern, dass Luft durch den Verband an die Wunde gelangen kann

und Eiter und anderer Detritus von der Wunde abgeführt werden können, während gleichzeitig das Eindringen von Bakterien in die Wunde verhindert wird.

[0053] Durch Steuerung des Durchmessers der Fasern in der oben beschriebenen Weise und/oder durch Kontrolle der Anzahl der Faserschichten können Verbände mit unterschiedlicher Dicke, Fluiddurchlässigkeit und mechanischer Festigkeit hergestellt werden, so dass der Verband verschiedenen Arten von Wunden und Verbrennungen angepasst werden kann, so etwa für Wunden von schweren Verletzungen z. B. bei Autounfällen, Kampfverletzungen usw. und für chronische Wunden einschließlich Läsionen wie z. B. eitrige Venen sowie gegebenenfalls für operativ freigelegtes Gewebe. Es ist festgestellt worden, dass die Durchlässigkeit des Verbands abhängig ist vom Durchmesser und Abstand der Fasern sowie von der Bewegung der Düse über die Ablageungsfläche beim Aufbringen.

[0054] Flüssigkeiten, die kurze Fibrillen oder feste Tröpfchen ausbilden, bilden im Allgemeinen keine zusammenhängenden Fasermatten oder -netze. Flüssigkeiten jedoch, die Fibrillen oder feste Tröpfchen bilden, können in Kombination mit herkömmlichen Verbänden oder mit aus Fasern gemäß der vorstehenden Beschreibung gebildeten Verbänden benutzt werden; zum Beispiel können mit einem erfindungsgemäßen Verfahren gebildete Fibrillen oder feste Tröpfchen in oder auf einer Wunde abgelagert und dann mit einer oder mehreren nach dem erfindungsgemäßen Verfahren gebildeten Faserschichten oder mit einem herkömmlichen Verband abgedeckt werden.

[0055] Durch elektrohydrodynamische Verarbeitung gebildete Fasern, Fibrillen oder Tröpfchen können auf einem Substrat wie z. B. einem Verband abgelagert werden, das später auf die Haut, eine Wunde, eine Verbrennung oder dergleichen aufgebracht werden kann.

[0056] Mit einer Reihe verschiedener Polymere und Lösungsmittel sind Versuche durchgeführt worden. Dabei ist festgestellt worden, dass langkettige schwere Molekülstrukturen die Faserbildung erleichtern, während kurzkettige Molekülstrukturen zur Bildung von Fragmenten oder festen Tröpfchen tendieren. Lösungsmittel, die während des Strahlstroms schnell verdunsten, können benutzt werden, um die Faserbildung zu erleichtern. Geeignete Lösungsmittel können zum Beispiel Methanol, Propanol und Wasser, Methylenchlorid, Aceton und Chloroform sein, je nach dem verwendeten Polymer.

[0057] Es sind Versuche durchgeführt worden, bei denen die in **Fig. 1** gezeigte Vorrichtung mit Lösungen auf Wasser- und Kohlenwasserstoffbasis benutzt wurde, die einer schlitzförmigen Düse des in **Fig. 8** gezeigten Typs mit einer Schlitzbreite von ca. 150 Mikrometer und einer Schlitzlänge von 2 cm zugeführt wurden. Es wurde festgestellt, dass Flüssigkeitsdurchflussgeschwindigkeiten von 1 bis 10 Mikroliter pro Sekunde und Spannungen von 10 kV bis 15 kV

etwa 5 bis 15 geladene Fasern pro cm Schlitzlänge erzeugen, wobei die Fasern Durchmesser im Bereich von 1 bis 100 Mikrometer aufweisen.

[0058] Fasern sind erfolgreich mit Polyhydroxybuttersäure gesponnen worden, einem biologisch resorbierbaren Polymer, mit Polyvinylalkohol (PVA), einem in Wasser und Alkoholen wie Methanol oder Propanol, und mit pharmazeutischen Präparaten für die Wundbehandlung wie z. B. „New Skin“<sup>TM</sup>, vertrieben durch SmithKline Beecham, das Nitrocellulose in einer organischen Lösung enthält (im Einzelnen enthält es Ethylacetat, Isopropylalkohol, Amylacetat, Isobutylalkohol, denaturierten Alkohol, Campher und Nitrocellulose). „New Skin“ wird normalerweise mit einem Stab oder Spatel auf Kratzer und kleine Wunden aufgetragen, weil es zu viskos ist, um es mit herkömmlichen Sprühgeräten aufzubringen. „New Skin“ ist jedoch auch erfolgreich mit einem erfindungsgemäßen Verfahren aufgesprüht worden, um Fasern mit einem Durchmesser von ca. 0,5 bis 5 Mikrometer zu bilden, die sich gleichmäßig auf der Haut ablageren, so dass ein fester, hautähnlicher Netzfilm entsteht. Bei einem bestimmten Beispiel wurde reines (d. h. unverdünntes) „New Skin“ mit einer Durchflussgeschwindigkeit von 4 Milliliter pro Stunde einer Kapillardüse des in **Fig. 5** gezeigten Typs in Form einer dünnwandigen Metallröhre, im Allgemeinen aus rostfreiem Stahl, mit einem Durchmesser von 1,1 mm zugeführt. Eine Spannung von 8,2 kV wurde an die Düse angelegt, die sich ca. 50 mm über einer geerdeten Ablagerungsfläche befand. Mehrere Fasern wurden gebildet und im Wesentlichen gleichmäßig auf der Oberfläche abgelagert. Mit unverdünntem „New Skin“<sup>TM</sup> konnten auch bei Durchflussgeschwindigkeiten von 1 bis 100 Milliliter pro Stunde Fasern erzeugt werden.

[0059] Polyvinylalkohol (PVA) ist ebenfalls in ähnlicher Weise wie „New Skin“ mit Kombinationen von Alkohol und Wasser als Lösungsmittel abgelagert worden. Es wurde festgestellt, dass reines, unverdünntes PVA mit einem Molekulargewicht von typischerweise 15.000 bei der elektrohydrodynamischen Verarbeitung zur Bildung von festen Tröpfchen neigt, während PVA mit einem Molekulargewicht von ca. 140.000 oder mehr zur Faserbildung neigt. PVA mit niedrigem Molekulargewicht in einem flüchtigen Lösungsmittel wie z. B. Ethanol neigt zum Aufbrechen in Fibrillen statt zur Bildung von Endlosfasern. Daher neigt PVA mit einem Molekulargewicht in der Größenordnung von ca. 90.000 bis 140.000 zur Bildung von Fibrillen, und PVA-Fibrillen mit einem Durchmesser von wenigen Hundert Nanometer und Längen von 0,5 bis 10 mm sind hergestellt worden.

[0060] Bei einem anderen Versuch wurde eine Ringdüse des in **Fig. 6** gezeigten Typs benutzt, an die eine Spannung von 5 kV bis 15 kV angelegt wurde. Eine Lösung mit 90 Volumenprozent Poly- $\beta$ -hydroxybuttersäure (ein biologisch resorbierbares Polymer) in Methylenchlorid wurde mit einer Durchflussgeschwindigkeit von 5 bis 50 Mikroliter pro Sekunde der Düse zugeführt, die in einem Abstand von ca. 5

cm zu menschlicher Haut angeordnet war. Eine Deckschicht von Fasern wurde auf der Haut gebildet, wobei die Fasern, je nach anliegender Spannung und Durchflussgeschwindigkeit, einen Durchmesser von ca. 10 bis 50 Mikrometer aufwiesen.

[0061] Bei einem anderen Beispiel wurde die in **Fig. 1** gezeigte Vorrichtung mit einer Kapillardüse des in **Fig. 5** gezeigten Typs in Form einer dünnwandigen Metallröhre, im Allgemeinen aus rostfreiem Stahl, mit einem Außendurchmesser von 1,1 mm benutzt. Das Reservoir war mit Polymilchsäure mit einem Molekulargewicht von 144.000 gefüllt, gelöst in 10 Gewichtsprozent Aceton, und der Durchflussregler wurde so eingestellt, dass eine Durchflussgeschwindigkeit von 10 Milliliter pro Stunde erhalten wurde. Eine Spannung von 12 kV wurde an die Düse angelegt, die in einem Abstand von 8 cm senkrecht zu einer geerdeten flachen Gegenelektrode zur Simulation einer Hautoberfläche angeordnet war. Dieser Versuch wurde auch mit einer Durchflussgeschwindigkeit von 6,0 Milliliter pro Stunde und einer Düsenspannung von 11,4 kV wiederholt. Die Oberfläche der flachen Platte wurde mit einem Netz oder einer Masse von zufällig verteilten Fasern mit einem typischen Durchmesser im Bereich von 2 bis 7 Mikrometer überzogen.

[0062] Die Fasern lagern sich ohne weiteres auf kapazitiven oder geerdeten Oberflächen ab, ohne dass eines der üblichen Probleme bei der Aufbringung von Material mit sehr geringer Masse und großer spezifischer Oberfläche auftritt, und das elektrische Feld sorgt dafür, dass sich die Fasern schnell, sanft und im Wesentlichen gleichmäßig ablageren.

[0063] **Fig. 9** zeigt eine Rasterelektronenmikroskop-Aufnahme einer typischen Matte oder eines Netzes von Fasern **12** auf einer Platte **13**. Die Fasern haben in der Regel einen Durchmesser von ca. 5  $\mu$ m. Die in **Fig. 9** gezeigten Fasern sind wegen ihrer relativ geringen Masse und damit geringen Trägheit relativ zufällig verteilt, und eine hohe spezifische Ladung (Ladungs-Masse-Verhältnis) bedeutet, dass ihre Bewegung und damit die Ablagerungsstelle auf der Oberfläche stark dadurch beeinflusst wird, dass alle Fasern die gleiche Ladung aufweisen. Dies führt auch dazu, dass sich die Fasern überkreuzen und möglicherweise auch miteinander vermischen, was die mechanische Festigkeit der Matte oder des Netzes insgesamt erhöhen dürfte.

[0064] Durch Erhöhen der Masse der Fasern und damit ihrer Trägheit und durch Verringern ihrer spezifischen Ladung kann eine größere Kontrolle über die Ablagerung der Fasern erreicht werden, so dass die Stelle, an der sich die Fasern auf der Haut oder Wunde ablageren, hauptsächlich durch Bewegen der Düse relativ zur Haut oder Wunde sowie durch Kontrolle der Anzahl der Durchgänge und des Bewegungsmusters der Düse über die Oberfläche beeinflusst werden kann. **Fig. 10** zeigt ein Beispiel von Fasern **15** mit einem Durchmesser von ca. 50 bis 100 Mikrometer, die mit einer schlitzförmigen Düse des in



**Fig. 8** gezeigten Typs auf einem Substrat abgelagert wurden. Wie aus **Fig. 10** ersichtlich, erzeugt ein einzelner Durchgang der Düse eine Gruppe von in etwa parallelen Bahnen, und mit zwei oder mehr Durchgängen kann ein relativ dichtes Material ähnlich einem textilen Stoff hergestellt werden. Auch wenn das in **Fig. 10** gezeigte Muster tatsächlich durch Ablagern von Fasern eines körperreichen viskosen Lacks auf Papier erzeugt wurde, wird deutlich, dass ähnliche Ergebnisse mit anderen Materialien wie z. B. inaktiven oder inerten Polymeren ähnlicher Masse erzielt werden können. Die Bewegung der Düse kann gesteuert werden, um jedes gewünschte Muster zu erhalten, wobei z. B. das Muster einer Webstruktur simuliert werden könnte. Solche Fasern können z. B. zur Bildung eines Verbands oder einer Bandage benutzt werden.

[0065] Bei den vorstehend beschriebenen Beispielen bestehen die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren gebildeten Fasern, Fibrillen oder Tröpfchen einfach aus einem inerten Polymer, bei dem es sich um ein biologisch resorbierbares Polymer wie z. B. Polyhydroxybuttersäure, Polyvinylalkohol, Polyglykolsäure oder Polymilchsäure handeln kann. Biologisch aktive Inhaltsstoffe können jeder Flüssigkeit jedoch zugesetzt werden, bevor sie der Auslassdüse **4** zugeführt wird. In diesen Fällen kann es sich bei der Flüssigkeit um eine Lösung, eine Suspension, eine Mikrosuspension, eine Emulsion, eine Mikroemulsion, ein Gel oder auch eine Schmelze handeln, die einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten kann. Als mögliche Wirkstoffe kommen unter anderem folgende Substanzen in Frage, nämlich pharmazeutische Präparate wie Analgetika, Antiseptika, Antibiotika, Bakterizide, Fungizide, Antiparasitika, entzündungshemmende Mittel, Vasodilatoren (z. B. Minoxidil, von dem angenommen wird, dass es die Epithelpildung und die Gefäßneubildung an der Wunde fördert), Mittel wie z. B. proteolytische Enzyme zur Wundreinigung und die Gewebereparatur fördernde Mittel wie z. B. Zytokine zur Stimulation der zytokinetischen Aktivität zur Förderung der wesentlichen Zellaktivitäten, z. B. zur Förderung des Dendritenwachstums, Wachstumsfaktoren wie Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF), Epithel-Wachstumsfaktor (EGF), transformierender Wachstumsfaktor (TGF), von denen angenommen wird, dass sie die Narbenbildung reduzieren, und andere, die zur Förderung oder anderweitigen Steuerung der wesentlichen Abläufe für die natürliche Gewebereparatur verwendet werden können, Zellen, Peptide, Polypeptide, Insulin, Immunsuppressiva oder -stimulantien und Impfstoffe. Weitere mögliche aktive Inhaltsstoffe sind DNA oder anderes genetisches Material für die Gentherapie, Oberflächenbindungs- oder Oberflächenerkennungsmittel wie z. B. Oberflächenprotein A und oberflächenaktive Stoffe (Tenside).

[0066] Werden mehrere Schichten Fasern, Fibrillen und/oder Teilchen abgelagert, können unterschiedliche aktive Inhaltsstoffe in den verschiedenen Schich-

ten enthalten sein, und die verschiedenen Fasern, Fibrillen oder Teilchen können unterschiedliche aktive Inhaltsstoffe enthalten, wenn eine Düse des in **Fig. 7** gezeigten Typs verwendet wird. Außerdem können biologisch aktive Inhaltsstoffe zwischen den Schichten vorgesehen werden, beispielsweise können Hautzellen in oder zwischen den Schichten verteilt werden.

[0067] Der aktive Inhaltsstoff kann auch ein Hilfsstoff sein, d. h. ein pharmakologisches Mittel, das einem Medikament zugesetzt wird, um dessen Wirkung zu verstärken oder zu fördern, oder ein immunologisches Mittel, das die Antigenantwort verstärkt.

[0068] Wenn das gebildete Material die Form von Fibrillen hat, können die Fibrillen tatsächlich auf der Oberfläche, z. B. der Haut oder Weichteilen, haften bleiben, auf denen sie abgelagert wurden, um die Zufuhr von Medikamenten und anderen biologisch aktiven Stoffen unter die Haut oder in die Weichteile zu ermöglichen, und können z. B. zum Transport von DNA in Zellen verwendet werden.

[0069] **Fig. 11** zeigt eine Vorrichtung **1b** nach der vorliegenden Erfindung. Die in **Fig. 11** gezeigte Vorrichtung **1b** ist der in **Fig. 3** gezeigten ähnlich, weist aber zwei Reservoirs **20a** und **20b** auf, die jeweils mit entsprechenden Zuführrohren **30a** und **30b** und eventuell mit Rückschlagventilen **11a** und **11b** mit einer Pumpkammer **100a** bzw. **100b** verbunden sind, die über das zugehörige Ventil **50a** und **50b** mit einem entsprechenden Flüssigkeitszuführrohr **30** verbunden sind, das in einem Auslass **44** bzw. **45** endet, die so angeordnet sind, dass der Auslass **45** koaxial mit dem Auslass **44** und um diesen herum verläuft.

**Fig. 12** zeigt die Auslässe **44** und **45** in einem größeren Maßstab. Die in **Fig. 11** gezeigte Vorrichtung **1b** ermöglicht das Zuführen verschiedener Flüssigkeiten zu der durch die Auslässe **44** und **45** gebildeten elektrohydrodynamischen Verarbeitungsstelle.

[0070] Das mit dem inneren Auslass **44** verbundene Reservoir **20a** kann einen Vorrat eines biologisch aktiven Inhaltsstoffs, z. B. ein Arzneimittel oder eine DNA-Lösung, enthalten, während das mit der äußeren Düse **45** verbundene Reservoir **20b** einen Vorrat einer Polymerlösung der oben beschriebenen Art enthalten kann, z. B. in Methylenchlorid gelöste Polyhydroxybuttersäure. Die in **Fig. 11** gezeigte Vorrichtung wird ähnlich wie die in **Fig. 3** gezeigte Vorrichtung betätigt. Das heißt, zuerst wird der Schalter SW1 betätigt, um die erforderliche Spannung, im Allgemeinen 10 bis 25 kV, anzulegen. Danach werden die Strömungsregelventile **50a** und **50b** geöffnet, um den nötigen Strom aus jeder der Düsen **44** und **45** zu ermöglichen. Die Pumpen **100a** und **100b** und die Ventile **11a** und **11b**, sofern vorhanden, werden aktiviert, um den jeweiligen Düsen **44** und **45** Flüssigkeit zuzuführen. Die Auslässe der beiden koaxialen Düsen sind so ausgelegt, dass sie eine laminare Strömung fördern, damit die polymerhaltige Lösung so aus der Düse **45** austritt, dass sie die andere Flüssigkeit umgibt.

[0071] Durch entsprechende Auswahl des Molekulargewichts des Polymers und/oder der Flüchtigkeit der Polymerlösung können die aus der kombinierten Düse austretenden Flüssigkeiten veranlasst werden, eine Faser oder Fibrillen zu bilden, bei denen der biologisch aktive Inhaltsstoff einen zylindrischen Mittelkern der Faser oder Fibrille bildet, oder Mikrokapseln, bei denen der biologisch aktive Inhaltsstoff vollständig in dem Polymer eingekapselt ist und immer noch in flüssiger Form vorliegen kann.

[0072] Zum Bilden von Mikrokapseln hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den Polymeranteil in der Lösung zu verringern und ein Polymer mit einem deutlich niedrigeren Molekulargewicht zu verwenden. Zum Beispiel eignet sich ein Kunststoff wie Neoprenchlorkautschuk bei einer Lösung mit mehr als ca. 10 Gewichtsprozent in Trichlorethan zur Bildung von Sprühfasern. Durch Verringern des Polymeranteils und/oder durch Verwendung eines weniger flüchtigen Lösungsmittels wie z. B. Propylenglykolether können Mikrokapseln gebildet werden. Mikrokapseln sind auch mit PVA mit niedrigem Molekulargewicht, z. B. mit einem Molekulargewicht von ca. 15.000, gelöst zu einer Verdünnung von zwischen ca. 2,5 und 5 Volumenprozent in Wasser oder Alkohol mit einer Durchflussgeschwindigkeit von ca. 1,0 Mikroliter pro Sekunde hergestellt worden. Die Herstellung von Mikrokapseln kann durch Verwendung von zwei reaktiven Monomeren verbessert werden, von denen eines in jede der beiden Flüssigkeiten gegeben wird, um während des Zerstäubens zu reagieren.

[0073] Mit der in **Fig. 11** und **Fig. 12** gezeigten Vorrichtung hergestellte erfindungsgemäße Verbundstoffe können benutzt werden, um einen Verband in der oben beschriebenen Weise herzustellen, bei dem der Verbundstoff in der Form von Fasern oder langen Fibrillen vorliegt, die eine kontrollierte Freisetzung des aktiven Inhaltsstoffs ermöglichen, wenn das biologisch resorbierbare Polymer abgebaut wird. Handelt es sich bei den gebildeten Verbundstoffen um Fasern, Fibrillen oder Mikrokapseln, können diese zusammen mit z. B. einem herkömmlichen Verband oder einem aus zerkleinerten Fasern hergestellten Verband auf die Oberfläche der Haut aufgebracht oder in eine Wunde eingebracht werden. Material aus dem Kern einer Faser oder Fibrille kann aus den Enden der Faser oder Fibrille freigesetzt werden. Material aus dem Kern einer Faser, Fibrille oder Mikrokapsel kann durch den Überzug freigesetzt werden, wenn der Überzug für das darin enthaltene Material durchlässig ist; es kann aber auch freigesetzt werden durch ein Aufbrechen des äußeren Überzugs, zum Beispiel durch chemischen oder enzymatischen Angriff, der eine Auflösung oder einen Abbau des äußeren Überzugs bewirkt, durch biologische Resorption oder biologischen Abbau des Überzugs oder aufgrund von Temperaturveränderungen oder Anwendung von Druck, der ein Aufbrechen des äußeren Überzugs bewirkt.

[0074] Aus drei oder mehr verschiedenen Schichten

Material bestehende Verbundstoffe können durch Erhöhen der Anzahl der koaxialen Düsen hergestellt werden.

[0075] Die Auslassdüse der in **Fig. 11** gezeigten Vorrichtung kann mehrere Gruppen koaxialer Auslassdüsen **44** und **45** in einer Weise ähnlich der aufweisen, die in **Fig. 7** für einzelne Auslassdüsen gezeigt ist. Dies würde die Zufuhr verschiedener aktiver Inhaltsstoffe zu verschiedenen einzelnen der inneren Düsen **44** ermöglichen. Die verschiedenen aktiven Inhaltsstoffe können so bis zum eigentlichen Gebrauch voneinander getrennt gehalten werden, was von besonderem Vorteil ist, wenn die aktiven Inhaltsstoffe zu einem Produkt reagieren, das selbst nur eine kurze Haltbarkeit hat.

[0076] Natürlich ist zu erkennen, dass die in **Fig. 1** gezeigte Vorrichtung in einer Weise ähnlich der in **Fig. 11** für **Fig. 3** gezeigten Form modifiziert werden könnte, um eine erfindungsgemäße Vorrichtung zu erhalten, mit der einen Kern enthaltende Fasern, Fibrillen oder Mikrokapseln gebildet werden können.

[0077] Wie vorstehend beschrieben, ist die in **Fig. 12** gezeigte Düse bewusst so ausgelegt, dass ein Mischen der beiden Flüssigkeiten vermieden wird, die im Allgemeinen so gewählt sind, dass sie nicht mischbar sind, um so die Bildung einer einen Kern enthaltenden Faser, Fibrille oder Mikrokapsel zu ermöglichen.

[0078] **Fig. 13** zeigt eine alternative Form einer Düse, die in der in **Fig. 11** gezeigten Vorrichtung benutzt werden kann, aber nicht unter den beanspruchten Umfang der Erfindung fällt. Die in **Fig. 13** gezeigte Düse ist eine Schlitzdüse ähnlich der in **Fig. 8**, die jedoch mit zwei getrennten Kanälen **46** und **47** versehen ist, die jeweils mit einem der Flüssigkeitszuführrohre verbunden sind, so dass in jedem Kanal eine andere Flüssigkeit transportiert wird. Die Auslässe der Kanäle **46** und **47** sind so ausgelegt, dass sie Turbulenzen und daher ein Mischen der beiden Flüssigkeiten am Auslass bewirken. Diese Anordnung kann z. B. verwendet werden, wenn es wünschenswert ist, eine gewisse Kontrolle über die Menge des aktiven Inhaltsstoffs zu haben, der in eine Flüssigkeit eingearbeitet wird, oder um zwei Flüssigkeiten miteinander zu kombinieren, die dann reagieren. Ein Polyurethanschaumstoff ist durch Reaktion einer über eine der Düsen zugeführten Urethanlösung mit einem durch die andere Düse zugeführten Treibmittel erzeugt worden, um eine Weichschaumlage in eine Wunde zu sprühen, um so einen Wundverband in einem Hohlraum zu bilden. Diese Anordnung hat den Vorteil, dass der Verband den Konturen einer Wundhöhe folgt und mit äußerster Reinheit ohne manuellen Eingriff aufgebracht werden kann. Auch hierbei kann ein aktiver Inhaltsstoff wie z. B. ein pharmazeutischer Wirkstoff in eine der beiden Flüssigkeiten eingearbeitet oder mit dem beiden Flüssigkeiten gemischt werden.

[0079] Die in **Fig. 13** gezeigte Düse kann auch benutzt werden, um z. B. reaktive Flüssigkeiten an der

Düse zusammenzubringen, um ein reagierendes oder reaktives Produkt auf der Haut oder in einer Wunde abzulagern, was vorteilhaft ist, wenn das reaktive Produkt eine sehr kurze Lebensdauer hat und nicht gelagert werden kann. Die in **Fig. 13** gezeigte Düse ist z. B. experimentell benutzt worden, um eine Fibrinmatte zu erzeugen, indem das Enzym Thrombin einem Kanal und Fibrinogen dem anderen Kanal zugeführt wurde.

[0080] Als eine weitere Möglichkeit kann die in **Fig. 11** gezeigte Vorrichtung so modifiziert werden, dass zwei getrennte, zueinander beabstandete Düsen und die Spannungsquelle so vorgesehen werden, dass die beiden Düsen mit Spannungen entgegengesetzter Polarität geladen werden, ähnlich wie dies in WO94/12285 beschrieben ist, um es zu ermöglichen, dass mit einer Polarität geladene Flüssigkeitströpfchen schnell mit Tröpfchen koaleszieren, die mit der anderen Polarität geladen sind, um ultrakleine Teilchen mit einem Durchmesser vom Submikrometerbereich bis zu wenigen Zehntel Mikrometer zu bilden. So können z. B. ultrakleine Tröpfchen, die beispielsweise das Enzym Thrombin enthalten, mit einer Polarität versprüht werden, um schnell mit Tröpfchen entgegengesetzter Polarität, die Fibrinogen enthalten, zu koaleszieren, um eine schnell reagierende Fibrinmatte zur Blutgerinnung, als Wundverschluss oder zum Verkleben zu bilden.

[0081] Ein erfindungsgemäßes Verfahren kann auch benutzt werden, um Material zu bilden, das eine Transfektion residenter Zellen in situ mit genetischem Material bewirken kann, um die Zellantworten zu regulieren. So kann z. B. ein erfindungsgemäßes Verfahren benutzt werden, um Mikrokapseln herzustellen, die in Mikrokapseln eingeschlossene DNA oder DNA in einem Lipidkomplex zur Transfektion von Zellen enthalten. DNA enthaltende Phospholipid-Mikrokapseln können mit einem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden. Anderes biologisches Material wie z. B. Proteine können in gleicher Weise eingekapselt oder mit einem geeigneten Lipidmaterial in einem Komplex gebunden werden. Proteine können auch in die Lipidschicht eingearbeitet werden. Oberflächenbindungs- oder Oberflächenerkennungsmittel wie z. B. Oberflächenprotein A können in Mikrokapseln, insbesondere Phospholipid-Mikrokapseln, zur Selektion von Zielen wie etwa Krebszellen, Epithelzellen usw. eingearbeitet werden. Auch oberflächenaktive Stoffe wie Sojalecithin, erhältlich von Sigma Pharmaceuticals, können in die äußere Oberfläche von Fasern, Mikrokapseln oder Fibrillen eingearbeitet werden.

[0082] Nach einem erfindungsgemäßen Verfahren gebildete Fasern, Fibrillen oder Tröpfchen oder Kapseln können mit Substanzen wie z. B. oberflächenaktiven Stoffen wie Sojalecithin oder z. B. mit DNA überzogen werden, die relativ klebrig ist. Dies kann erreicht werden, indem z. B. die polymerhaltige Flüssigkeit der inneren Düse in **Fig. 11** und das Überzugsmaterial der äußeren Düse in **Fig. 11** zugeführt wird.

Alternativ kann eine getrennte Sprühhvorrichtung, bei der es sich um ein herkömmliches oder elektrohydrodynamisches Sprühgerät handeln kann, vorgesehen werden, um z. B. einen Sprühnebel oder eine Wolke des Überzugsmaterials mit entgegengesetzter Ladung in den Weg des z. B. mit der in **Fig. 1**, **Fig. 2** oder **Fig. 11** gezeigten Vorrichtung gebildeten Materials zu lenken.

[0083] **Fig. 14** zeigt schematisch eine modifizierte Form der in **Fig. 11** gezeigten Vorrichtung, die zur Erzeugung von Fibrillen oder Mikrokapseln zum Inhalieren geeignet sein kann. Die in **Fig. 14** gezeigte Vorrichtung unterscheidet sich von der in **Fig. 11** lediglich durch die Luftöffnungen **62** und die elektrische Entladungseinrichtung **60** zum Entladen der Fibrillen oder Mikrokapseln und einen Auslass **50**, der so beschaffen ist, dass er einen Schlauch zum Einführen in den Mund oder die Luftröhre eines Anwenders oder eine Maske zum Abdecken von Mund und Nase eines Anwenders aufnehmen kann, wenn ein Inhalieren durch Mund und Nase erforderlich ist. Die elektrische Entladungseinrichtung kann z. B. eine geerdete Entladungselektrode **61** aufweisen, um Gasionen mit entgegengesetzter Polarität zu den geladenen Fibrillen oder Mikrokapseln zu erzeugen, so dass die Fibrillen oder Mikrokapseln zum Inhalieren durch einen Anwender entladen werden. Die Entladungseinrichtung kann durch das aktive Inhalieren durch den Anwender in Funktion gesetzt werden, wie dies z. B. in WO94/14543 beschrieben ist. Durch das Vorsehen der elektrischen Entladungseinrichtung können die Fibrillen oder Mikrokapseln den oberen oder unteren Lungenregionen statt einfach nur den Nasenwegen zugeführt werden. Die genaue Stelle, zu der die Fibrillen oder Mikrokapseln transportiert werden, kann durch Steuerung einer eventuellen elektrischen Restladung kontrolliert werden, und die genauen Abmessungen der Fibrillen oder Mikrokapseln können durch Kontrolle der Flüchtigkeit, der Durchflussgeschwindigkeit und der an der Düse anliegenden Spannung gesteuert werden.

[0084] Das Material zur oralen Verabreichung kann z. B. liposomgekapselte oder in einem Komplex gebundene DNA zur Transfektion von Zellen enthalten oder es kann biologisch aktive Inhaltsstoffe wie Peptide, Polypeptide und andere große Biomoleküle wie z. B. Insulin oder Wachstumsfaktoren und pharmazeutische Wirkstoffe zur Ermöglichung des Eintrags des Wirkstoffs in den Blutstrom über die Lunge enthalten. Dies sollte einen schnelleren Weg in den Blutstrom als die normale orale Einnahme bieten und die Notwendigkeit der Injektion von Inhaltsstoffen vermeiden, die wegen der im Verdauungssystem vorliegenden Magenenzyme und -säuren nicht oral eingenommen werden können.

[0085] Bei einem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Fasern, Fibrillen oder Mikrokapseln, die einen Kern eines aktiven Inhaltsstoffs aufweisen, können die Auswahl des Überzugsmaterials, die Durchlässigkeit und/oder die Dicke des Überzugs

eingestellt werden, um den Zeitpunkt der Freisetzung des aktiven Inhaltsstoffs zu steuern. Besteht der Überzug z. B. aus einem biologisch resorbierbaren oder biologisch abbaubaren Polymer, kann die Halbwertszeit des Polymers durch Einstellung der Durchlässigkeit und/oder der Dicke des Polymerüberzugs gesteuert werden, z. B. durch eine spezielle Rezeptur zur Steuerung der Durchflussgeschwindigkeit und Spannung.

[0086] Ein erfindungsgemäßes Verfahren kann auch benutzt werden, um Material anderen Körperhöhlen als dem Atmungssystem zuzuführen. Für solche Anwendungen wird das Material im Allgemeinen vor dem Zuführen wenigstens teilweise elektrisch entladen, und es kann eine Einrichtung zur Lieferung eines Luft- oder Inertgasstroms vorgesehen sein, um die Zufuhr des Materials zu der Körperhöhle zu unterstützen. Wenn die Körperhöhle von außerhalb des Körpers nicht ohne weiteres zugänglich ist, kann die erfindungsgemäße Vorrichtung an einem Endoskop oder einem ähnlichen Instrument befestigt werden, damit die Vorrichtung in den Körper eingeführt und an der Stelle platziert werden kann, wo das Material benötigt wird. Bei dem Material kann es sich um alle oben genannten Fasern, Fibrillen, Teilchen und Mikrokapseln handeln.

[0087] Ein erfindungsgemäßes Verfahren kann auch in einem Herstellungsverfahren zum Bilden von Fibrillen oder Teilchen benutzt werden, die einen biologisch aktiven Inhaltsstoff enthalten, und/oder von Fibrillen oder Mikrokapseln mit einem Kern eines biologisch aktiven Inhaltsstoffs, der selbst in herkömmliche Kapseln für die orale Einnahme gekapselt sein kann, was insbesondere im Falle von Mikrokapseln eine gute Kontrolle über die Freisetzung des Wirkstoffs ermöglicht.

[0088] Ein erfindungsgemäßes Verfahren und eine erfindungsgemäße Vorrichtung können auch für nicht medizinische Zwecke eingesetzt werden. Zum Beispiel können Überzüge aus Fasern, Fibrillen, Teilchen oder Mikrokapseln auf Untergründen oder Substraten wie Papier mit einer guten Kontrolle über die Dicke und Gleichmäßigkeit des Überzugs hergestellt werden. So kann z. B. ein Klebstoff mit einem erfindungsgemäßen Verfahren auf einem Substrat abgelagert werden.

[0089] Aus zwei oder mehr Bestandteilen gebildete Materialien, die nach dem Vermischen nur eine kurze Haltbarkeit haben, können mit einem erfindungsgemäßen Verfahren zeitnah hergestellt werden, indem die jeweiligen Bestandteile in Fasern, Fibrillen bzw. Mikrokapseln eingekapselt werden, so dass sich die verschiedenen Bestandteile erst dann mischen, wenn sie aus dem Material freigesetzt werden, in dem sie eingebettet sind, z. B. durch Auslagen aus dem Einschlussmaterial, Aufbrechen durch Druckeinwirkung auf das Einschlussmaterial, Temperatur oder Abbau z. B. durch biologische Resorption oder biologischen Abbau des Einschlussmaterials. Ein solches Verfahren kann z. B. benutzt werden, um

Zweikomponentenkleber herzustellen, die mit einem erfindungsgemäßen Verfahren getrennt oder gleichzeitig in Form von mit einem Kern versehenen Fasern, Fibrillen oder Mikrokapseln auf eine Oberfläche aufgebracht werden können.

[0090] Andere Materialien wie Parfüme, Insektizide, Aromen, Dämpfe, Tinten, Farbstoffe, Schmiermittel, Insektenabwehrmittel usw. können in Fasern, Fibrillen oder Mikrokapseln eingekapselt und nach einem erfindungsgemäßen Verfahren auf einer Oberfläche abgelagert werden, so dass der eingeschlossene Inhaltsstoff zeitlich kontrolliert, wie im vorstehenden Absatz beschrieben, z. B. durch Druckeinwirkung auf die Oberfläche freigesetzt werden kann.

[0091] Ein erfindungsgemäßes Verfahren kann auch zur Herstellung eines Schutzüberzugs benutzt werden, der einen aktiven Schutzhinhaltsstoff wie z. B. ein Korrosionsschutzmittel oder ein Schmiermittel enthalten kann. Zum Beispiel können zeitweilige Schutzüberzüge auf empfindliche oder korrosionsanfällige Gegenstände aufgebracht werden, indem mit einem erfindungsgemäßen Verfahren ein Netz oder eine Matte auf der Oberfläche des Gegenstands abgelagert wird.

[0092] Nach einem erfindungsgemäßen Verfahren gebildete Netze oder Matten können auch auf empfindliche Früchte wie z. B. Trauben oder Erdbeeren aufgesprüht oder aufgebracht werden, um sie gegen Umwelteinwirkungen wie z. B. Frost, Sonneneinstrahlung usw. zu schützen. Ein solches Netz kann z. B. aktive Inhaltsstoffe wie Insektizide, Fungizide, Akarizide und dergleichen zum weiteren Schutz der Früchte enthalten.

[0093] Im Allgemeinen sollten der kapazitive Charakter von Materialien wie z. B. der Haut und der Feuchtigkeitsgehalt der Luft ausreichen, um ein Ablagern auf einer Oberfläche durch einfache elektrostatische Anziehung zu bewirken. Wenn es jedoch erwünscht ist, große Mengen von Material abzulagern, kann es erforderlich sein, die Oberfläche zu erden oder sie auf einem niedrigeren oder entgegengesetzten Potenzial zu dem geladenen Stoff zu halten.

[0094] Ein erfindungsgemäßes Verfahren und eine erfindungsgemäße Vorrichtung können auch zum Zuführen von Material zu anderen Hohlräumen als Körperhöhlen und zu konkaven Flächen benutzt werden. In diesen Fällen wird der geladene Stoff im Allgemeinen wenigstens teilweise elektrisch entladen, ehe er den Hohlraum oder die konkave Fläche erreicht.

[0095] Im Sinne der vorliegenden Erfindung schließt der Begriff „Teilchen“ feste, teilweise feste und gelartige Tröpfchen und Mikrokapseln ein, die feste, teilweise feste, gelartige oder flüssige Stoffe enthalten. Der Begriff „aktiver Inhaltsstoff“ bedeutet Material, das mit einem Substrat oder Körper, auf das bzw. den es aufgebracht werden soll, verträglich ist und eine Wirkung darauf hat, und der Begriff „biologisch aktiver Inhaltsstoff“ oder „biologisch aktives Material“ bedeutet Material, das für das Tier oder die Pflanze, bei

dem oder der es angewendet werden soll, verträglich ist und eine Wirkung darauf hat (die z. B. biologisch, chemisch oder biochemisch sein kann); hierzu gehören unter anderem Medikamente wie etwa spezielle Arzneimittel, pharmazeutische Mittel und veterinärmedizinische Mittel, Impfstoffe, genetisches Material wie DNA, Zellen und dergleichen.

### Patentansprüche

1. Verfahren zum Bilden eines Verbundstoffs, in dem eine Flüssigkeit einem ersten Auslaß (44) zugeführt wird, eine weitere Flüssigkeit einem zweiten neben dem ersten Auslaß angeordneten Auslaß (45) zugeführt wird und die Flüssigkeiten einem elektrischen Feld ausgesetzt werden, so daß wenigstens ein Strahl ausgebildet wird, wobei die Flüssigkeiten so beschaffen sind, daß der Strahl nach seiner Ausbildung einen Verbundstoff bildet, der eine Faser, Faserfragmente und/oder Teilchen enthält, und der Verbundstoff einen im wesentlichen durch eine der beiden Flüssigkeiten gebildeten Kern, sowie einen im wesentlichen durch die andere der beiden Flüssigkeiten gebildeten Überzug aufweist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei ferner der erste und der zweite Auslaß in der Nähe eines Substrats angeordnet wird, so daß sich der Verbundstoff auf dem Substrat ablagert, um eine Matte oder ein Netz auf diesem zu bilden.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei der Ablagerungsprozeß wiederholt oder fortgesetzt wird, um mehrere Schichten Verbundstoff übereinander abzulagern.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, wobei ferner ein Material unterschiedlichen Typs auf dem Substrat abgelagert wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das unterschiedliche Material durch elektrohydrodynamische Verarbeitung einer unterschiedlichen Flüssigkeit abgelagert wird, um ein Material zu bilden, das eine Faser, Faserfragmente und/oder Teilchen enthält.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, wobei eine Relativbewegung zwischen dem wenigstens einen Strahl und dem Substrat während des Ablagerns bewirkt wird.

7. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Verbundstoff elektrisch geladen ist und in dem Verfahren ferner der Verbundstoff wenigstens teilweise elektrisch entladen wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 6, wobei der Verbundstoff elektrisch geladen ist und das Substrat einen Hohlraum oder eine konkave Fläche darstellt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 6, wobei der Verbundstoff elektrisch geladen ist, das Substrat einen Hohlraum oder eine konkave Fläche darstellt und in dem Verfahren ferner der zerkleinerte Stoff wenigstens teilweise elektrisch entladen wird, bevor er dem Hohlraum oder der konkaven Fläche zugeführt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei ferner der wenigstens teilweise elektrisch entladene Stoff dem Hohlraum oder der konkaven Fläche von einer Stelle zugeführt wird, die von dem Hohlraum oder der konkaven Fläche entfernt ist.

11. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei wenigstens eine der Flüssigkeiten einen biologisch aktiven Inhaltsstoff aufweist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei wenigstens eine der Flüssigkeiten mindestens einen der folgenden biologisch aktiven Inhaltsstoffe enthält: ein proteolytisches Enzym, ein Cytokin, einen Wachstumsfaktor, wie z. B. einen Fibroblasten-Wachstumsfaktor, einen Epithel-Wachstumsfaktor oder einen transformierenden Wachstumsfaktor, Collagen, Fibrinogen, ein Antibiotikum, ein Antiseptikum, ein Fungizid, ein Analgetikum, ein Antiparasitikum, ein Bakterizid, DNA oder einen anderen genetischen Stoff, Zellen, ein Peptid oder Polypeptid, Insulin, einen Hilfsstoff, ein Immunsuppressivum oder Stimulans, ein Oberflächenbindungs- oder Oberflächenerkennungsmittel, wie z. B. ein Oberflächenprotein A, einen oberflächenaktiven Stoff und/oder einen Impfstoff.

13. Verfahren nach Anspruch 11, wobei wenigstens eine der Flüssigkeiten mindestens einen der folgenden biologisch aktiven Inhaltsstoffe enthält: DNA, ein Peptid oder Polypeptid, Insulin und/oder einen Wachstumsfaktor.

14. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei eine der Flüssigkeiten ein Polymer oder Harz enthält.

15. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei eine der Flüssigkeiten ein biologisch resorbierbares oder biologisch abbaubares Material enthält.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei wenigstens eine der Flüssigkeiten Polyvinylalkohol, Polyhydroxybuttersäure, Polyglycolsäure, Polymilchsäure, Nitrocellulose oder Polysaccharid enthält.

17. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei eine Faser, ein Faserfragment oder Teilchen mit einem anderen Material überzogen wird.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei eine Faser, ein Faserfragment oder Teilchen mit einem biologisch aktiven Material, wie z. B. DNA, einem oberflächenaktiven Wirkstoff, einem Oberflächenerkennungspotein oder einem Lipid überzogen wird.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die den Überzug bildende Flüssigkeit ein biologisch resorbierbares oder biologisch abbaubares Polymer enthält, wodurch, wenn der Verbundstoff eingenommen wird, das Polymer durch einen Chemie- oder einen Enzymangriff abgebaut wird und so die Freigabe eines aktiven Inhaltsstoffs aus dem Kern ermöglicht.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 10, wobei ferner Zellen in die abgelagerte Matte oder das abgelagerte Netz eingebaut werden.

21. Verfahren nach Anspruch 3, wobei ferner Hautzellen in oder zwischen den Schichten eingeschoben werden.

22. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, wobei ferner Cytokine in die Matte oder das Netz eingebaut werden.

23. Vorrichtung mit einem Gehäuse (9), umfassend:  
ein erstes Reservoir (20a), das eine erste Flüssigkeit enthält;  
ein zweites Reservoir (20b), das eine zweite Flüssigkeit enthält;  
eine erste Flüssigkeitszuführeinrichtung, um die erste Flüssigkeit einem ersten Flüssigkeitszuführauslaß (44) zuzuführen;  
eine zweite Zuführeinrichtung, um die zweite Flüssigkeit einem zweiten Flüssigkeitsauslaß (45) zuzuführen, der neben dem ersten Flüssigkeitsauslaß angeordnet ist; und  
eine Einrichtung (6), um aus dem ersten und dem zweiten Flüssigkeitsauslaß austretende Flüssigkeit einem elektrischen Feld auszusetzen, damit die Flüssigkeiten wenigstens einen Strahl elektrisch geladener Flüssigkeit ausbilden, wobei die Flüssigkeiten so beschaffen sind, daß der Strahl bei Benutzung der Vorrichtung, nachdem wenigstens ein Strahl ausgebildet wurde, einen Verbundstoff bildet, der eine Faser, Faserfragmente und/oder Teilchen enthält, und der Verbundstoff einen im wesentlichen durch eine der beiden Flüssigkeiten gebildeten Kern, sowie einen im wesentlichen durch die andere der beiden Flüssigkeiten gebildeten Überzug aufweist.

24. Vorrichtung nach Anspruch 23, wobei das Gehäuse (9) ferner eine Entladungseinrichtung enthält, um den geladenen Verbundstoff wenigstens teilweise elektrisch zu entladen.

25. Vorrichtung nach Anspruch 23 oder 24, ferner

mit einer Einrichtung zum Liefern einer Luft- oder Inertgas-Strömung, um das Zuführen des Verbundstoffs aus dem Gehäuseauslaß zu unterstützen.

26. Vorrichtung nach Anspruch 23, 24 oder 25, wobei das Gehäuse dazu ausgelegt ist, in der Hand gehalten zu werden.

27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 23, 24 oder 25, wobei wenigstens eine der beiden Flüssigkeiten einen biologisch aktiven Inhaltsstoff enthält.

28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 23 bis 25, wobei wenigstens eine der beiden Flüssigkeiten mindestens einen der folgenden biologisch aktiven Inhaltsstoffe enthält: ein proteolytisches Enzym, ein Cytokin, einen Wachstumsfaktor, wie z. B. einen Fibroblasten-Wachstumsfaktor, einen Epithel-Wachstumsfaktor oder einen transformierenden Wachstumsfaktor, Collagen, Fibrinogen, ein Antibiotikum, ein Antiseptikum, ein Fungizid, ein Analgetikum, ein Antiparasitikum, ein Bakterizid, DNA oder einen anderen genetischen Stoff, Zellen, ein Peptid oder Polypeptid, Insulin, einen Hilfsstoff, ein Immunsuppressivum oder Stimulans, ein Oberflächenbindungs- oder Oberflächenerkennungsmittel, wie z. B. ein Oberflächenpotein A, einen oberflächenaktiven Stoff und/oder einen Impfstoff.

29. Vorrichtung nach Anspruch 27, wobei wenigstens eine der beiden Flüssigkeiten mindestens einen der folgenden biologisch aktiven Inhaltsstoffe enthält: DNA, ein Peptid oder Polypeptid, Insulin und/oder einen Wachstumsfaktor.

30. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 23 bis 29, wobei eine der beiden Flüssigkeiten ein Polymer oder Harz enthält.

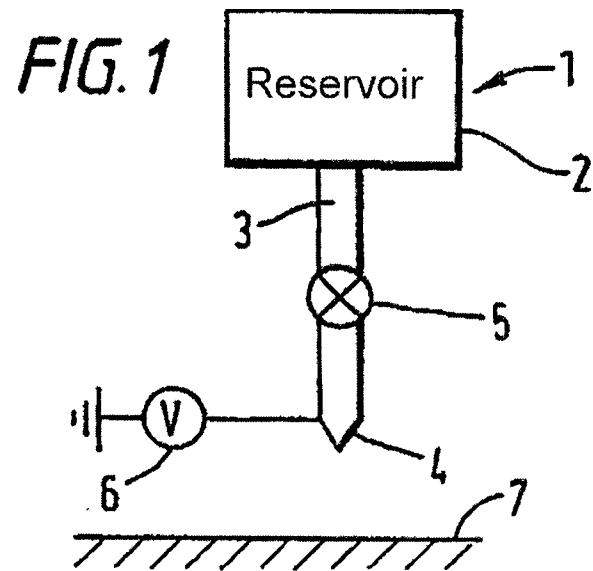
31. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 23 bis 29, wobei eine der beiden Flüssigkeiten ein biologisch resorbierbares oder biologisch abbaubares Material enthält.

32. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 23 bis 29, wobei die erste oder die zweite Flüssigkeit ein Tiercollagen oder Fibrinogen enthält.

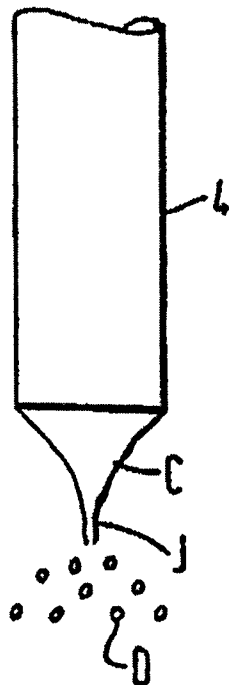
33. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 23 bis 29, wobei wenigstens eine der beiden Flüssigkeiten Polyvinylalkohol, Polyhydroxybuttersäure, Polyglycolsäure, Polymilchsäure, Nitrocellulose oder Polysaccharid enthält.

34. Inhaliergerät mit einer Vorrichtung nach Anspruch 23.

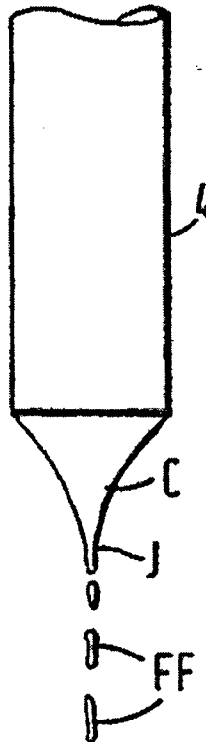
Es folgen 7 Blatt Zeichnungen



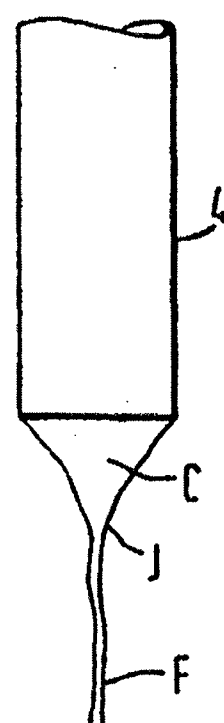
**FIG. 2a**



**FIG. 2b**



**FIG. 2c**



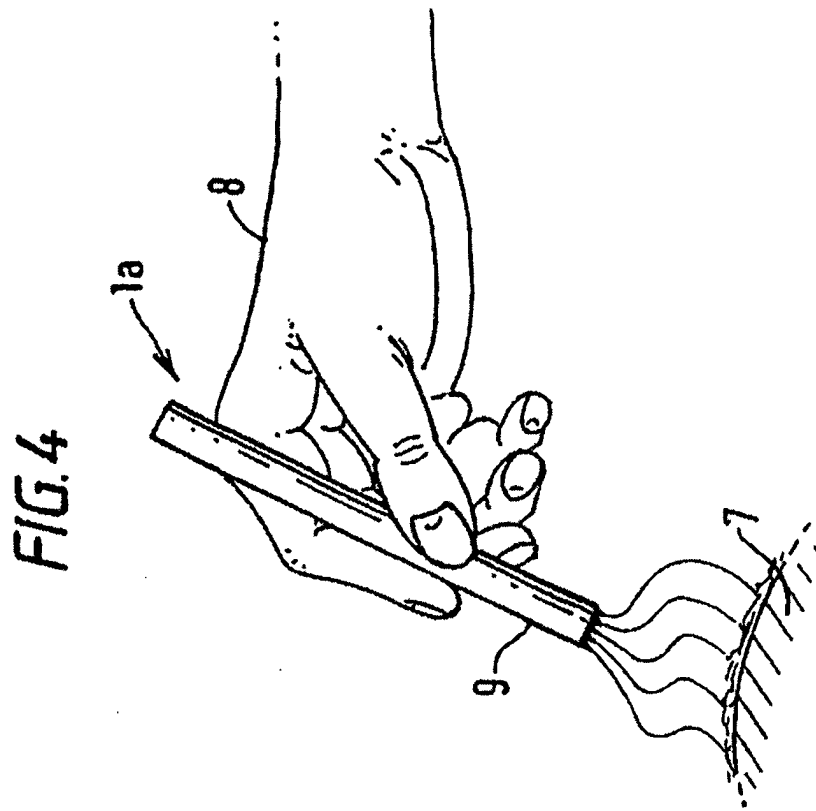
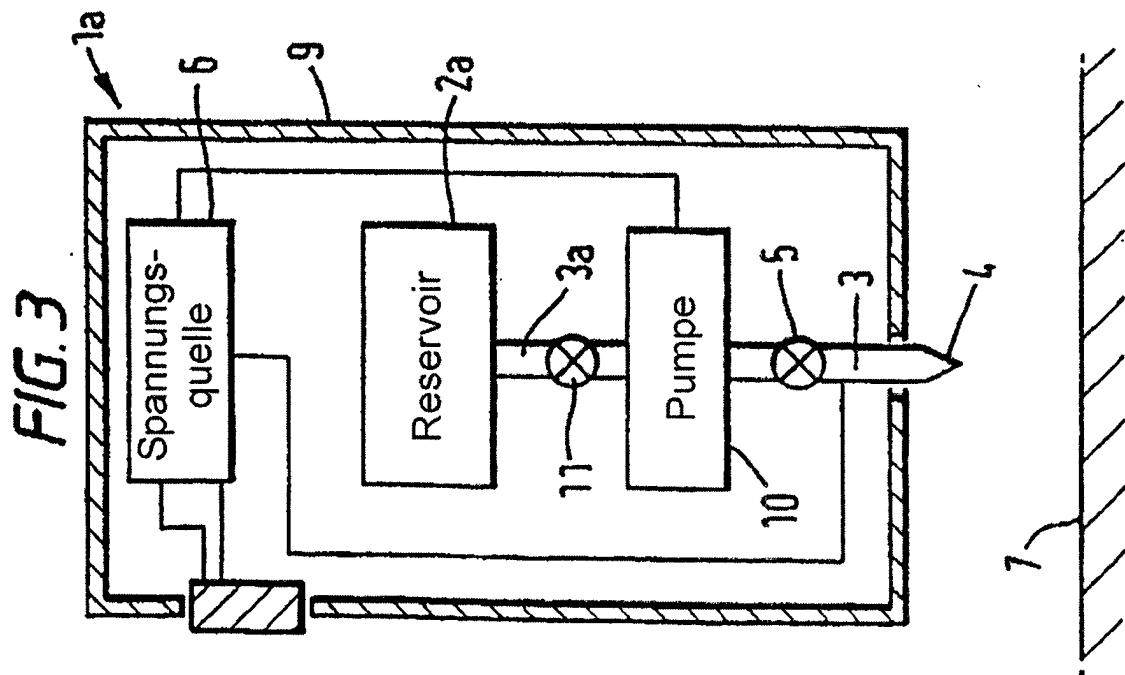




FIG. 5

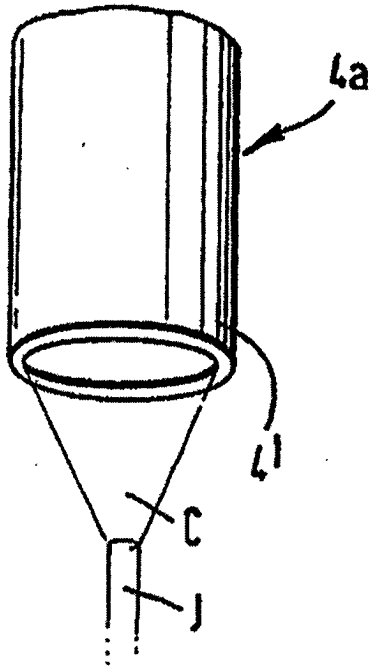


FIG. 6

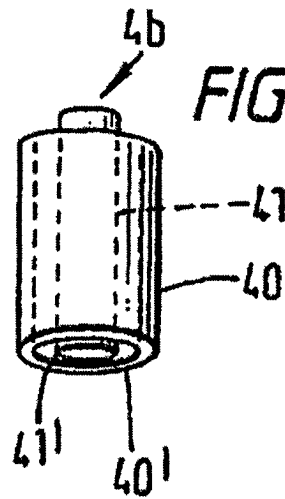


FIG. 7



FIG. 8

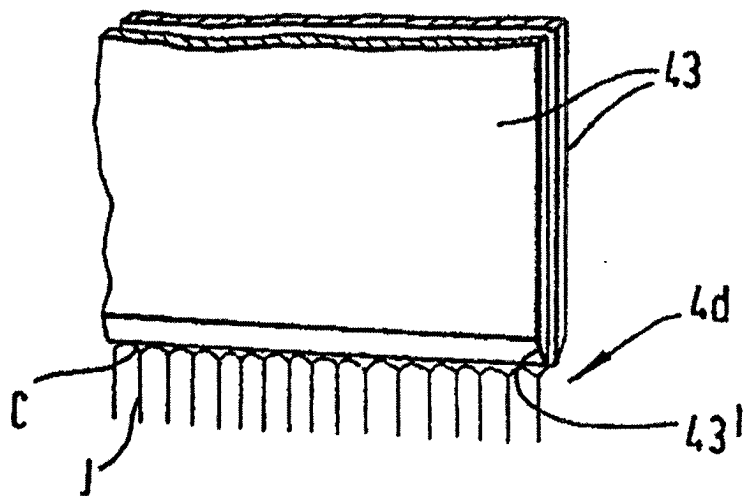
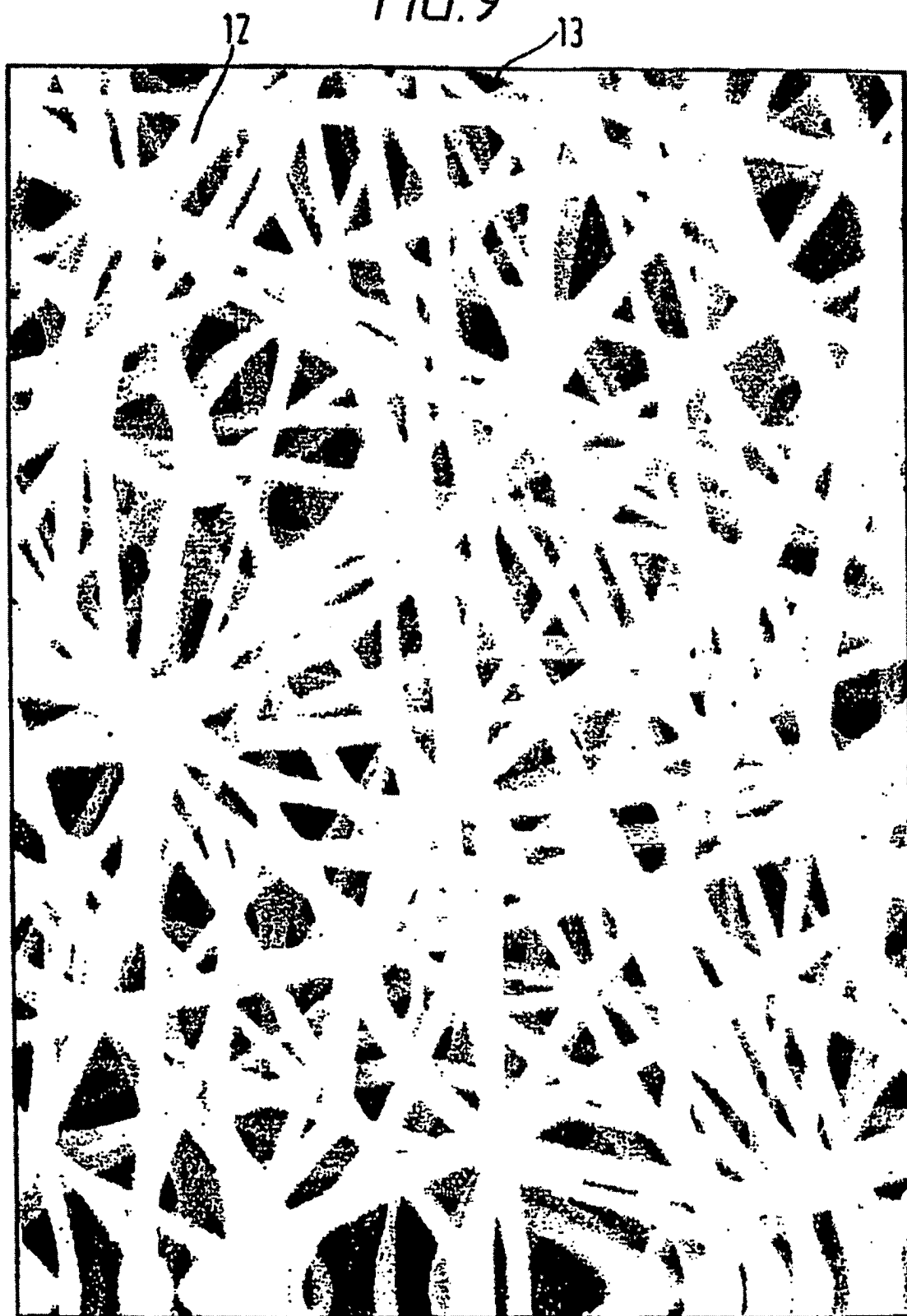
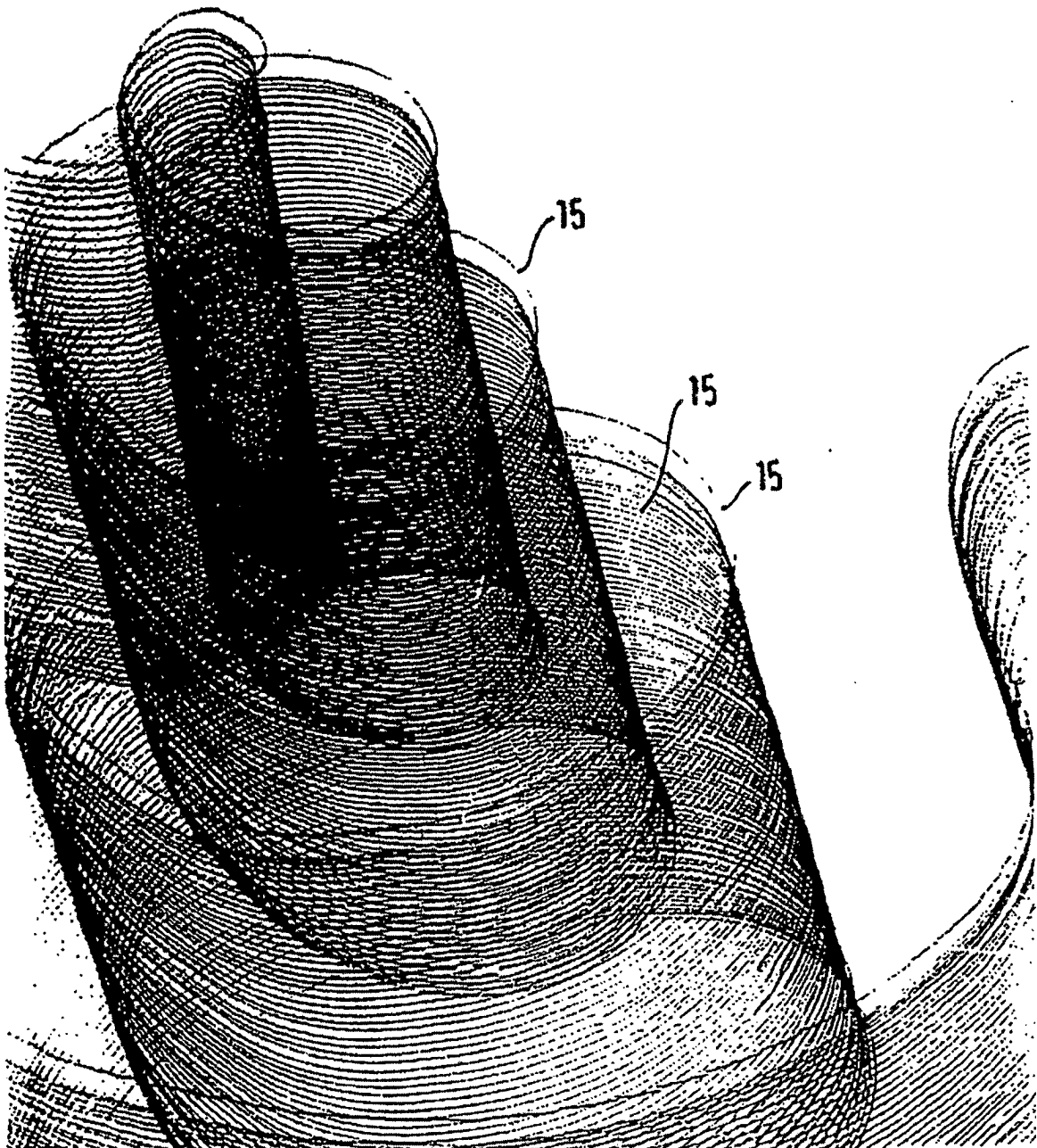


FIG. 9



*FIG. 10*



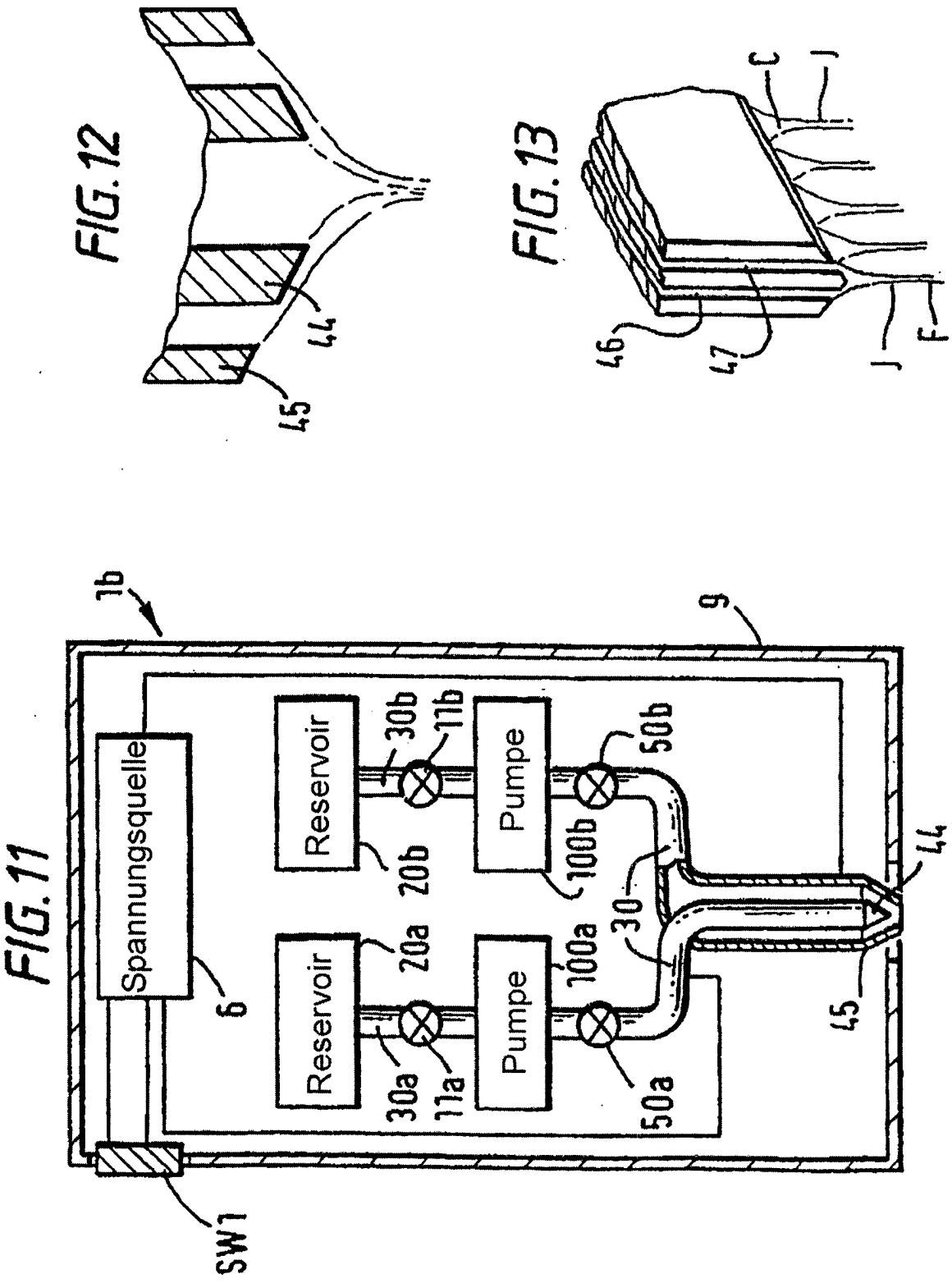


FIG. 14

