



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 20 701 T2 2008.03.06**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 446 177 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 20 701.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/05220**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 779 706.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/045479**

(86) PCT-Anmeldetag: **21.11.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **05.06.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.08.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **13.06.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.03.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61M 5/30 (2006.01)**  
**B01D 19/00 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:  
**0127942 21.11.2001 GB**

(73) Patentinhaber:  
**Aradigm Corp., Hayward, Calif., US**

(74) Vertreter:  
**Gille Hrabal Struck Neidlein Prop Roos, 40593  
Düsseldorf**

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

(72) Erfinder:  
**HENRY, William, Trumpington, Cambridge CB2  
2FF, GB; LEWIS, Andrew, Trumpington,  
Cambridge CB22FF, GB**

(54) Bezeichnung: **Nadellose Injektormedikamentenkapsel und Verfahren zu dessen Befüllung**

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]** Nadellose Injektoren werden als eine Alternative zu hypodermalen Injektoren mit Nadeln für die Verabreichung von flüssigen Medikamenten und anderen Substanzen durch die Haut und in das darunter liegende Gewebe genutzt. Das Medikament wird aus einer Medikamentenkapsel mit einem Kolben herausgepresst, wobei der Kolben mit genug Kraft angetrieben wird, um das Medikament mit genügend hohem Druck auszustoßen, damit es die Haut durchstößt. Typischerweise umfasst die Medikamentenkapsel eine hohle zylindrische Kammer mit einer Entladungsöffnung an dem einen Ende und einem gleitenden und abdichtenden Kolben am anderen. Der Kolben wird durch einen Stempel vorwärts auf die Öffnung zu bewegt, um das Medikament abzugeben, angetrieben durch verschiedene Mittel wie eine Feder, unter Druck stehendes Gas oder eine Explosivladung. Der Öffnungsdurchmesser kann von etwa 0,08 mm bis etwa 0,7 mm variieren, abhängig von der Anwendung.

**[0002]** Die erfolgreicheren und beherrschbaren Injektoren setzen ein Zwei-Phasen Injektionsdruck-Profil ein; der erste ist ein kurzer, aber sehr hoher Druckimpuls, um die Haut zu punktieren und der zweite ist bei niedrigerem Druck, um das Medikament durch das dadurch geformte Loch zu verabreichen. Typischerweise wird der erste Druckimpuls eine Dauer von ungefähr 100 Mikrosekunden und einen Höchstdruck von 300-500 bar haben, und der Zweite wird ungefähr 200 Millisekunden andauern und einen Druck von ungefähr 100 bar haben. Die Dauer der zweiten Phase wird variieren in Abhängigkeit vom zu verabreichenden Volumen.

**[0003]** Es wird stark bevorzugt, dass die Medikamentenkapsel transparent ist, so dass der Inhalt auf Genauigkeit und Kontaminationen kontrolliert werden kann. Dieses Erfordernis hat eine strenge Limitierung der Materialtypen zur Folge, die eingesetzt werden können, weil das transparente Material stark genug sein muss, um extrem hohen Drücken standzuhalten und das Medikament nicht nachteilig beeinflussen darf. Als Konsequenz daraus benutzen nahezu alle vorgeschlagenen nadellosen Injektoren eine Plastikmedikamentenkapsel, die typischerweise aus Polykarbonat hergestellt ist. Allerdings sind solche Materialien im allgemeinen zum Lagern eines Medikamentes ungeeignet, weil sie Wasser aus dem Medikament absorbieren, oder durchlässig sind für Sauerstoff, oder auf irgendeine Weise mit dem Medikament reagieren. Daher bedingen Medikamentenkapseln, die aus Plastik hergestellt sind, dass sie unmittelbar vor dem Gebrauch befüllt werden, eine eher unbequeme Prozedur mit dem Risiko einer ungenauen Füllung und Kontamination, und der Notwendigkeit eines geschulten Anwenders.

**[0004]** Das einzige Material mit einer langen Geschichte von zufriedenstellender Medikamentenlagerung ist das Borsilikatglas, das aber sehr spröde ist und demzufolge gibt es nur wenige Injektoren mit Glaskapseln. Das offensichtliche Problem mit Glaskapseln ist, dass Glaspartikel ausgestoßen werden, wenn sie platzen. Der eigentliche Grund für die Schwäche von Glaskapseln sind winzig kleine Fehler, die während der Herstellung auftreten, wie Schrammen und Risse durch fehlerhafte Temperaturkontrolle.

**[0005]** Der durch Weston Medical Limited hergestellte „Intraject“ ist ein vorgefüllter nadelloser Einweg-Wegwerf-Injektor, welcher eine von den sehr wenigen Glaskapseln hat, die für die Langzeit-Medikamentenaufbewahrung geeignet sind. Dies ist eine Borsilikatglas-Medikamentenkapsel von bis zu 1 ml Kapazität, hergestellt mit äußerst engen Herstellungsspezifikationen und weiter verbessert durch eine Festigkeitsstärkung durch Ionenaustausch. Die Bruchrate für diese Kapseln ist ungewöhnlich niedrig, aber es ist wünschenswert, diese noch weiter zu senken.

**[0006]** Mehrere Versuche wurden durchgeführt, um die Bruchrate für diese Kapseln zu verringern. Zum Beispiel wurden zusätzliche Materialschichten zu der Kapsel hinzugefügt, um die physikalische Stärke zu erhöhen (siehe internationale Patentveröffentlichung WO 96/15821 im Namen von Weston Medical Limited). Allerdings erhöhte dieser Ansatz die Herstellungskosten der Kapseln signifikant. Ein alternativer Ansatz war, die Anzahl von Fehlerstellen im Material der Medikamentenkapsel, besonders im Bereich der Ausflussöffnung, zu reduzieren. Eine Methode, um dies zu tun, ist die Kapsel ohne eine Öffnung herzustellen und dann einen Laser zu benutzen, um die Öffnung präzise zu bohren (siehe internationale Patentveröffentlichung WO 01/58638 im Namen von Weston Medical Limited). Trotz dieser Fortschritte gibt es immer noch einen Bedarf für eine weitere Reduzierung des Auftretens von Brüchen.

**[0007]** US 3 650 084 offenbart eine nadellose Injektorkapsel gemäß der Präambel von Anspruch 1. US 4 927 433 offenbart die Beseitigung von gelöstem Sauerstoff aus Wasser oder anderen Flüssigkeiten, die in der Nahrungsmittelindustrie gebraucht werden.

## Zusammenfassung der Erfindung

**[0008]** Die vorliegende Erfindung stellt eine nadellose Injektormedikamentenkapsel bereit, die ein flüssiges Medikament enthält, wobei das flüssige Medikament ein inertes Spülgas mit einer Löslichkeit von  $0,5 \text{ cm}^3$  bis  $25 \text{ cm}^3$  in  $100 \text{ cm}^3$  des flüssigen Medikaments ist, wobei die Kapsel aus Borsilikatglas hergestellt ist.

**[0009]** Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Anwesenheit von kleinen Gasblasen in der Lösung Brüche in der Medikamentenkapsel begünstigt und dass die Beseitigung oder Reduzierung dieser gelösten Gase durch Spülen mit Gas mit einer geringen Löslichkeit die Häufigkeit von Brüchen erniedrigt.

**[0010]** Die Kapsel kann einer Festigkeitsstärkung durch Ionenaustausch unterzogen worden sein.

**[0011]** Vorzugsweise ist das inerte Gas eines oder mehrere aus Helium, Argon, Neon, Krypton, Xenon, Stickstoff, ein oder mehrere Chlorkohlenstoffe und/oder ein oder mehrere Fluorkohlenwasserstoffe und besonders bevorzugt Helium.

**[0012]** Vorzugsweise wurde das flüssige Medikament mit einem Gas, das eine praktisch konstante Löslichkeit in dem flüssigen Medikament über einen Temperaturbereich entsprechend der Lagertemperatur des flüssigen Medikamentes hat, gespült. Der Temperaturbereich kann zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $30^\circ\text{C}$  liegen.

**[0013]** In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine Methode für die Befüllung einer nadellosen Injektormedikamentenkapsel mit einem flüssigen Medikament bereit, die das Spülen des flüssigen Medikamentes mit einem inerten Gas mit einer geringen Löslichkeit in dem flüssigen Medikament und das Befüllen der Kapsel umfasst.

**[0014]** Vorzugsweise wird der Spülprozess bei einer Temperatur entsprechend der niedrigsten Löslichkeit des inerten Gases in dem flüssigen Medikament durchgeführt.

**[0015]** Vorzugsweise ist das inerte Gas Helium und der Spülprozess wird bei  $25^\circ\text{C}$  bis  $35^\circ\text{C}$  ausgeführt.

**[0016]** Vorzugsweise wird das inerte Gas vor dem Kontakt mit dem flüssigen Medikament durch einen Filter mit Poren nicht größer als  $0,2 \mu\text{m}$  gepresst.

**[0017]** Das flüssige Medikament wird vorzugsweise während des Spülens gerührt.

**[0018]** In einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung eine Methode zum Befüllen einer nadellosen Injektormedikamentenkapsel mit einem flüssigen Medikament bereit, umfassend:

- Spülen eines flüssigen Medikamentes mit einem inerten Gas mit einer Löslichkeit von  $0,5 \text{ cm}^3$  bis  $25 \text{ cm}^3$  in  $100 \text{ cm}^3$  des flüssigen Medikamentes;
- Evakuierung einer Borsilikatglaskapsel bis ungefähr  $0,5 \text{ mbar}$ ; und
- Befüllen der Kapsel

## Kurze Beschreibung der Abbildungen

**[0019]** Nun wird ein Beispiel der Erfindung detailliert beschrieben mit Bezug zu den beigefügten Abbildungen, in welchen;

**[0020]** [Abb. 1](#) die Veränderung der Löslichkeit einer Anzahl von Gasen in Wasser mit der Temperatur zeigt;

**[0021]** [Abb. 2](#) in höherem Detaillierungsgrad die Veränderung der Löslichkeit von Helium in Wasser mit der Temperatur zeigt;

**[0022]** [Abb. 3](#) die Zunahmerate von Helium unter fünf verschiedenen Bedingungen für ein erfindungsgemäßes Durchblasverfahren unter Verwendung von Helium zeigt.

**[0023]** [Abb. 4](#) die Rate, mit der Stickstoff und Sauerstoff durch Helium ersetzt werden für die fünf verschiedenen Bedingungen von [Abb. 3](#) zeigt; und

**[0024]** [Abb. 5](#) die Zunahmerate von Helium mit der Abnahmerate von Stickstoff und Sauerstoff vergleicht.

## Genaue Beschreibung

**[0025]** Eine gründliche Untersuchung der Gründe von Brüchen von Medikamentenkapseln haben aufgedeckt, dass zusätzlich zu Fabrikationsfehlern im Glas Gasblasen (normalerweise Luft), die von dem Medikament mitgerissen werden, zum Bruch der Kapsel führen können.

**[0026]** Der hohe Initialdruck in dem Injektionszyklus bedingt einen Kollaps der Blasen, was zu lokal hohem Stress in der Region der Abflussöffnung der Kapsel führt (wo die Blasen sich üblicherweise sammeln). Das Befüllen unter Vakuum wird die Luftblasen, die während der Zeit des Befüllens in dem Medikament sind, praktisch eliminieren, aber gelöstes Gas neigt dazu, während der Lagerung aus der Lösung zu kommen. Blasen von bis zu 2 µl Volumen scheinen keinen Bruch auszulösen, aber oberhalb davon erhöht sich die Bruchrate mit zunehmender Blasengröße.

**[0027]** Die vorliegende Erfindung erstrebt die Reduzierung der Entwicklung von Gasblasen aus dem Medikament durch Ersetzen des gelösten Gases durch ein Gas mit geringer Löslichkeit in dem flüssigen Medikament. Interessanterweise, hat die Anmelderin herausgefunden, dass alternative Verfahren zur Beseitigung von gelöstem Gas, z. B. die Anwendung eines Vakuums bei der Flüssigkeit oder Ultraschallbehandlung der Flüssigkeit für bestimmte Medikamententypen nicht funktionieren. Zum Beispiel hat das Anlegen eines Vakuums den Nachteil, dass flüchtige Bestandteile, welche Teil des Medikamentes sein können, und Wasser zusätzlich zu dem gelösten Gas entfernt werden. Dies kann zu einer nicht akzeptablen Veränderung in der Medikamentenformulierung führen. Ultraschallbehandlung führt zu Wärmestaus in der Flüssigkeit, was zum thermischen Abbau des Medikamentes führen kann.

**[0028]** Die Anmelderin hat entdeckt, dass Durchspülen des flüssigen Medikamentes mit einem inerten Gas, wie Helium (He), effektiv die gelösten Gase ersetzt, insbesondere Sauerstoff und Stickstoff, und dass das Medikament dann in der Medikamentenkapsel gelagert werden kann ohne das Risiko von während der Lagerung bei normalen Temperaturen auftretenden Gasblasen.

**[0029]** Eine Vorbehandlung des Medizinproduktes durch Durchspülen mit einer Gasart von geringer Löslichkeit minimiert die Gesamtmasse des gelösten Gases. Durch Auswahl eines Durchspülgases mit einer geringen Variation der Löslichkeit des Gases in dem Medikament in Abhängigkeit von der Temperatur ist auch die Neigung für solche Gase, während des Temperaturzyklus aus der Lösung herauszukommen, minimiert. Helium ist ein Gas, welches diese Bedingung erfüllt.

**[0030]** Entsprechend der Applikation können auch andere Gase wie Neon, Argon, Krypton oder Xenon benutzt werden. Andere inerte Gase mit geringer Löslichkeit können auch benutzt werden, dies schließt Stickstoff als auch Chlorfluorkohlenstoffe und Fluorkohlenwasserstoffe ein.

**[0031]** [Abb. 1](#) zeigt die Löslichkeit von verschiedenen Gasen in Wasser über die Temperatur. Eine flache Löslichkeitskurve über einen Temperaturbereich entsprechend dem Temperaturbereich, der für die Lagerung erwartet wird, wird verhindern, dass das Gas während der Lagerung aus der Lösung austritt.

**[0032]** In [Abb. 1](#) werden Graphen für Wasserstoff, Helium, Stickstoff, Sauerstoff, Neon, Argon, Krypton und Xenon gezeigt. Der Lagertemperaturbereich kann typischerweise von 280 K bis 310 K sein, eine flache Löslichkeitskurve über diesen Temperaturbereich ist zusätzlich zu geringer Löslichkeit und den „inerten“ Eigenschaften des Gases erwünscht. Wie gezeigt erfüllen Wasserstoff, Helium, Neon und Stickstoff diese Löslichkeitsanforderungen am besten.

**[0033]** Der hierin benutzte Begriff „inert“ bezeichnet ein Gas, welches bei normalen Temperaturen und Drücken nicht mit dem flüssigen Medikament reagiert. Der Begriff „geringe Löslichkeit“ bezeichnet eine Löslichkeit des inerten Gases in dem flüssigen Medikament, die das Auftreten von Blasen in dem flüssigen Medikament reduziert. Bevorzugt ist die Löslichkeit von 0,5 bis 25 cm<sup>3</sup> in 100 cm<sup>3</sup> des flüssigen Medikamentes, bevorzugt 0,9 bis 5,0 cm<sup>3</sup> in 100 cm<sup>3</sup> des flüssigen Medikamentes und besonders bevorzugt von 0,9 bis 1,5 cm<sup>3</sup> in 100 cm<sup>3</sup> des flüssigen Medikamentes. Die Löslichkeit wird bei 25°C gemessen. Der Begriff „flüssiges Medikament“ bezeichnet ein Medikament, welches bei Raumtemperatur und Raumdruck flüssig ist oder ein in einem Lösungsmittel wie Wasser gelöstes oder suspendiertes Medikament.

**[0034]** Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist das „Durchblasen“ des flüssigen Medikamentes mit winzigen Blasen des Spülgases.

**[0035]** Für Helium als ein spezifisches Beispiel zeigt [Abb. 2](#), dass die Löslichkeit von Helium bei 30°C am niedrigsten ist und wo immer das Medikament bei solch einer Temperatur stabil ist, ist es besonders bevorzugt, den Durchblasprozess bei dieser Temperatur auszuführen, mit einer Toleranz von etwa +/- 5°C. Vorzugsweise werden die Blasen erzeugt, indem unter Druck stehendes Helium durch einen sterilen 0,2 Mikrometerfilter gezwungen wird, der auf dem Boden des Behälters platziert ist. Dies produziert eine sehr große Anzahl von sehr kleinen Blasen, und nach der Behandlung, sagen wir, von 2 Litern eines wässrigen Medikamentes für 15 Minuten, wird die Durchblasapparatur entfernt, und das Gefäß wird in einer Helium- (oder einem anderen Gas, das zum Durchblasen benutzt wurde) Atmosphäre mit minimalem Überdruck verschlossen, bis es für das Füllen der Injektorkapseln benötigt wird.

**[0036]** Offensichtlich wird die Dauer der Behandlung mit dem Volumen der Flüssigkeit, dem Gasdruck, der Volumenflussrate und der Größe und Anzahl der Blasen, die durch die Durchblasapparatur generiert werden, variieren. Der Gasdruck und die Volumenflussrate sind natürlich miteinander verknüpft. Vorzugsweise wird das Füllen der Kapsel ausgeführt, indem zuerst die Kapsel bis ungefähr 0,5 mbar evakuiert wird bevor das Medikament in die Kapsel gegeben wird; eine vollständige Beschreibung eines geeigneten Prozesses wird in der Internationalen Patentveröffentlichung WO 02/060516 „Methode zum Füllen von nadellosen Injektorkapseln“ im Namen von Weston Medical Limited offenbart.

**[0037]** Es wurde auch herausgefunden, dass Rühren der Flüssigkeit während des Durchblasens die benötigte Durchblaszeit erniedrigt. Im Speziellen wurde herausgefunden, dass die Schlüsselparameter für die Kontrolle des Durchblasprozesses die Rührgeschwindigkeit (zum Beispiel unter Benutzung eines Magnetrührers) und die Flussrate des Gases sind. Eine Erhöhung der Flussrate des Gases reduziert die benötigte Zeit, aber es gibt eine maximale praktikable Gasflussrate, oberhalb welcher das Schäumen des durchblasenen Medikamentes zu stark ist. Der zusätzliche Schritt des Rührens reduziert für die selbe Gasflussrate durch Erhöhung der Zeit, die das Durchblasgas braucht, um sich durch die Flüssigkeit zu bewegen, ferner die benötigte Zeit.

**[0038]** Um die Rate zu überwachen, mit der Gas durch das Durchblasgas ersetzt wird, wird eine Sauerstoffsonde benutzt. Die Luft, die aus dem Medikament durch das Durchblasen entfernt wird, besteht natürlich fast gänzlich aus Stickstoff und Sauerstoff, und es wurde gefunden, dass die Konzentration an gelöstem Stickstoff und Sauerstoff aus einer Messung der Konzentration des gelösten Sauerstoffs allein abgeleitet werden kann.

**[0039]** Um die Effekte der Rührgeschwindigkeit und der Gasflussrate zu analysieren, wurden einige Experimente ausgeführt. Die Tabelle unten zeigt die experimentellen Bedingungen für 5 Tests, in welchen Helium als Durchblasgas benutzt wurde. Alle Bedingungen bis auf die Rührgeschwindigkeit und die Durchflussrate waren gleich. Das Experiment beinhaltete das Durchblasen von 3 Litern Lösung in einer 5 Liter Schott Glasflasche, mit einer Sauerstoffsonde zur Messung (und Ableitung) der Konzentrationen gelöster Gase. In diesen Experimenten enthielt die Lösung 0,1% Polysorbat 80.

Experiment Nr.	1	2	3	4	5	6	7
Magnetrührergeschwindigkeit (U/min)	150	150	150	250	350	250	250
Feindurchflussmesser (ml*min <sup>-1</sup> )	80	150	190	145	145	150	150

**[0040]** [Abb. 3](#) zeigt die Entwicklung der Heliumkonzentration in dem Medikament über die Zeit, Mit „best-fit“-Techniken können die Kurven als exponentielle Graphen charakterisiert werden, jede mit einer charakteristischen Zeitkonstante  $\beta$ .

**[0041]** Da es zwei Sätze von jeweils drei Experimenten gibt, in denen jeweils entweder die Rührergeschwindigkeit oder die Durchflussgeschwindigkeit konstant gehalten wird, ist es möglich, die Veränderung von  $\square$  als Funktion jeder Variablen zu untersuchen. In beiden Fällen wird eine proportionale Beziehung gefunden. Das legt nahe, dass die Variablen unabhängig und proportional sind. Dabei wird gefunden, dass sich  $\square$  doppelt so stark mit der Rührergeschwindigkeit wie mit der Durchflussgeschwindigkeit ändert, so dass die Rührergeschwindigkeit ungefähr doppelt so wichtig wie die Durchflussgeschwindigkeit des Gases ist.

**[0042]** [Abb. 4](#) zeigt die Konzentration von Sauerstoff und Stickstoff über die Zeit für die fünf experimentellen Bedingungen. Die abfallenden Kurven folgen ebenfalls einem exponentiellen Modell und stimmen mit den Graphen der [Abb. 3](#) überein.

[0043] Es ist dann möglich, die Zeitkonstanten für den exponentiellen Anstieg der Heliumkonzentration und für den exponentiellen Abfall der kombinierten Stickstoff- und Sauerstoffkonzentration zu vergleichen. [Abb. 5](#) zeigt diesen Vergleich, wobei die fünf aufgetragenen Punkte die fünf Experimente darstellen. Es gibt klar eine proportionale Beziehung zwischen den beiden Zeitkonstanten für unterschiedliche Durchblas-Bedingungen. Die Proportionalitätskonstante beträgt etwa 0,575.

[0044] Der prinzipielle Schluss ist, dass die Heliumkonzentration sich etwa mit der 1,75-fachen Geschwindigkeit der kombinierten Stickstoff- und Sauerstoffkonzentration ändert. Der Helium-Massentransferprozess ist schneller als die Prozesse für Stickstoff und Sauerstoff. Die Auswahl der optimalen Durchblas-Bedingungen führt zu einem Arbeiten in dem Bereich einer hohen Gastransfer-Rate der Linie in [Abb. 5](#).

[0045] Der Durchblas-Vorgang ersetzt effektiv das in dem Medikament gelöste Gas. Indem man ein Durchblasgas mit einer flachen Löslichkeitskurve gegen Temperatur auswählt, wird die Möglichkeit eines Gasaustritts aus der Lösung während der Lagerung minimiert. Deshalb kann die Kapsel aus einem Material hergestellt werden, das undurchlässig ist für das Durchblasgas, weil es keinen Grund gibt, Durchblasgas abzugeben. Beispielsweise werden Borsilikatglaskapseln teilweise ausgewählt, weil sie undurchlässig für Sauerstoff sind, was die Verschlechterung des gelagerten Medikamentes verhindert. So eine Kapsel ist auch undurchlässig für Stickstoff. Allerdings kann Stickstoff immer noch als Durchblasgas benutzt werden, besonders wenn die Durchblas-Bedingungen der minimalen Löslichkeit von Stickstoff entsprechend gewählt werden.

[0046] Obwohl Beispiele für Durchblas-Bedingungen mit Helium gegeben werden, ist die Erfindung also nicht auf Helium beschränkt, und es wurden andere Gase identifiziert, die für das Durchblasen geeignet sind.

[0047] Wie aus den obigen Experimenten ersichtlich, liegt die Rührgeschwindigkeit bevorzugt im Bereich von 100 U/min bis 300 U/min, bevorzugt bei 200 U/min bis 300 U/min.

### Patentansprüche

1. Medikamentenkapsel eines nadellosen Injektors, enthaltend ein flüssiges Medikament, **dadurch gekennzeichnet**, dass das flüssige Medikament ein inertes Spülgas enthält, das eine Löslichkeit von  $0,5 \text{ cm}^3$  bis  $25 \text{ cm}^3$  in  $100 \text{ cm}^3$  des flüssigen Medikamentes hat, wobei die Kapsel aus Borsilikatglas hergestellt ist.

2. Medikamentenkapsel eines nadellosen Injektors nach Anspruch 1, wobei das Borsilikatglas der Kapsel einer Festigkeitsstärkung durch Ionenaustausch unterzogen wurde.

3. Medikamentenkapsel eines nadellosen Injektors nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das inerte Gas ein oder mehrere aus Helium, Argon, Neon, Krypton, Xenon, Stickstoff, ein oder mehreren Chlorfluorkohlenstoffen und/oder ein oder mehreren Fluorkohlenwasserstoffen ist.

4. Medikamentenkapsel eines nadellosen Injektors nach Anspruch 1 oder 2, wobei das inerte Gas ein oder mehrere aus Argon, Neon, Krypton, Xenon, Stickstoff, ein oder mehreren Chlorfluorkohlenstoffen und/oder ein oder mehreren Fluorkohlenwasserstoffen ist.

5. Medikamentenkapsel eines nadellosen Injektors nach Anspruch 1 oder 2, wobei das inerte Gas kein Helium einschließt.

6. Medikamentenkapsel eines nadellosen Injektors nach Anspruch 3, wobei das inerte Gas Helium ist.

7. Ein Verfahren zum Befüllen einer Medikamentenkapsel eines nadellosen Injektors mit einem flüssigen Medikament, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren umfasst:

- Spülen eines flüssigen Medikamentes mit einem inertem Gas mit einer Löslichkeit von  $0,5 \text{ cm}^3$  bis  $25 \text{ cm}^3$  in  $100 \text{ cm}^3$  des flüssigen Medikamentes;
- Evakuieren einer Borsilikatglaskapsel bis zu etwa 0,5 mbar; und
- Befüllen der Kapsel.

8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei das Borsilikatglas der Kapsel einer Festigkeitsstärkung durch Ionenaustausch unterzogen wurde.

9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, wobei das flüssige Medikament in einem Gefäß gespült wird und das Gefäß in einer Atmosphäre aus dem Spülgas abgedichtet wird, bevor die Kapsel befüllt wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei das inerte Gas ein oder mehrere aus Helium, Argon, Neon, Krypton, Xenon, Stickstoff, ein oder mehreren Chlorfluorkohlenstoffen und/oder ein oder mehreren Fluorkohlenwasserstoffen ist.
11. Verfahren nach der Ansprüche 7 bis 9, wobei das inerte Gas ein oder mehrere aus Argon, Neon, Krypton, Xenon, Stickstoff, ein oder mehreren Chlorfluorkohlenstoffen und/oder ein oder mehreren Fluorkohlenwasserstoffen ist.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei das inerte Gas kein Helium einschließt.
13. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das inerte Gas Helium ist.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 13, wobei der Spülprozess bei einer Temperatur entsprechend der niedrigsten Löslichkeit des inerten Gases in dem flüssigen Medikament durchgeführt wird.
15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei das inerte Gas Helium ist und der Spülprozess bei 25 °C bis 35 °C durchgeführt wird.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 15, wobei dem Kontakt mit dem flüssigen Medikament vorausgehend, das inerte Gas durch einen Filter mit Poren nicht größer als 0,1 mm gedrückt wird.
17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei dem Kontakt mit dem flüssigen Medikament vorausgehend, das inerte Gas durch einen Filter mit Poren nicht größer als 0,2 µm gedrückt wird.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 17, wobei das flüssige Medikament während des Spülens gerührt wird.
19. Medikamentenkapsel eines nadellosen Injektors nach Anspruch 1, wobei das flüssige Medikament mit einem Gas durchspült worden ist, das eine im Wesentlichen konstante Löslichkeit in dem flüssigen Medikament über einen Temperaturbereich entsprechend der Lagertemperatur des flüssigen Medikamentes hat.
20. Medikamentenkapsel eines nadellosen Injektors nach Anspruch 19, wobei der Temperaturbereich zwischen 0 °C und 30 °C liegt.
21. Verfahren nach Anspruch 7, wobei das flüssige Medikament mit einem Gas durchspült wird, das eine im Wesentlichen konstante Löslichkeit in dem flüssigen Medikament über einen Temperaturbereich entsprechend der Lagertemperatur des flüssigen Medikamentes hat.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Löslichkeiten ausgewählter Gase in Wasser

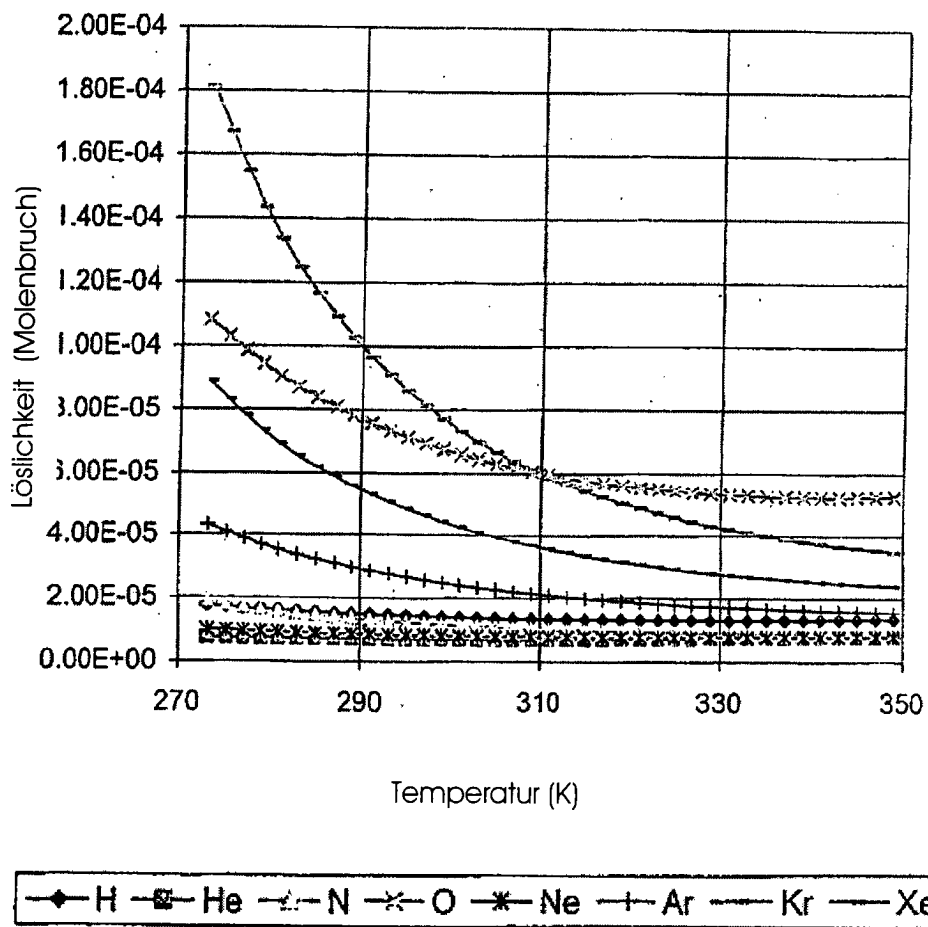


Abb. 1

Gasvolumen bei Sättigung ausgewählter Spezies (Wasser bei 1 atm)

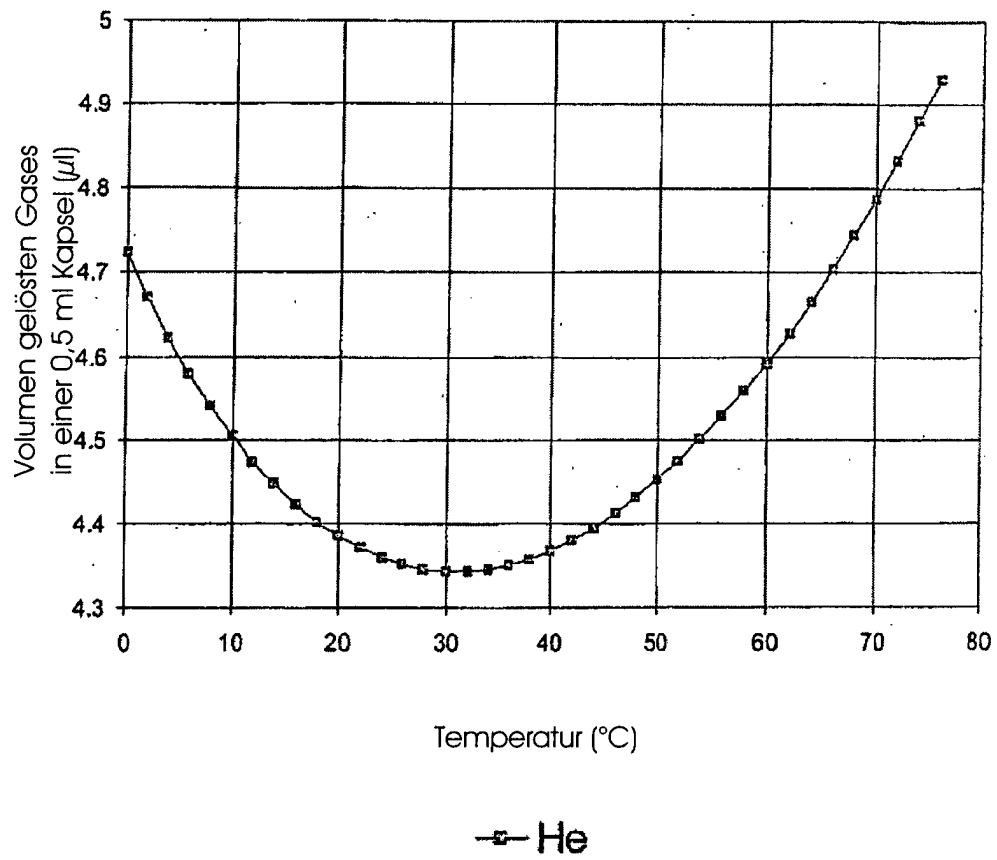


Abb. 2

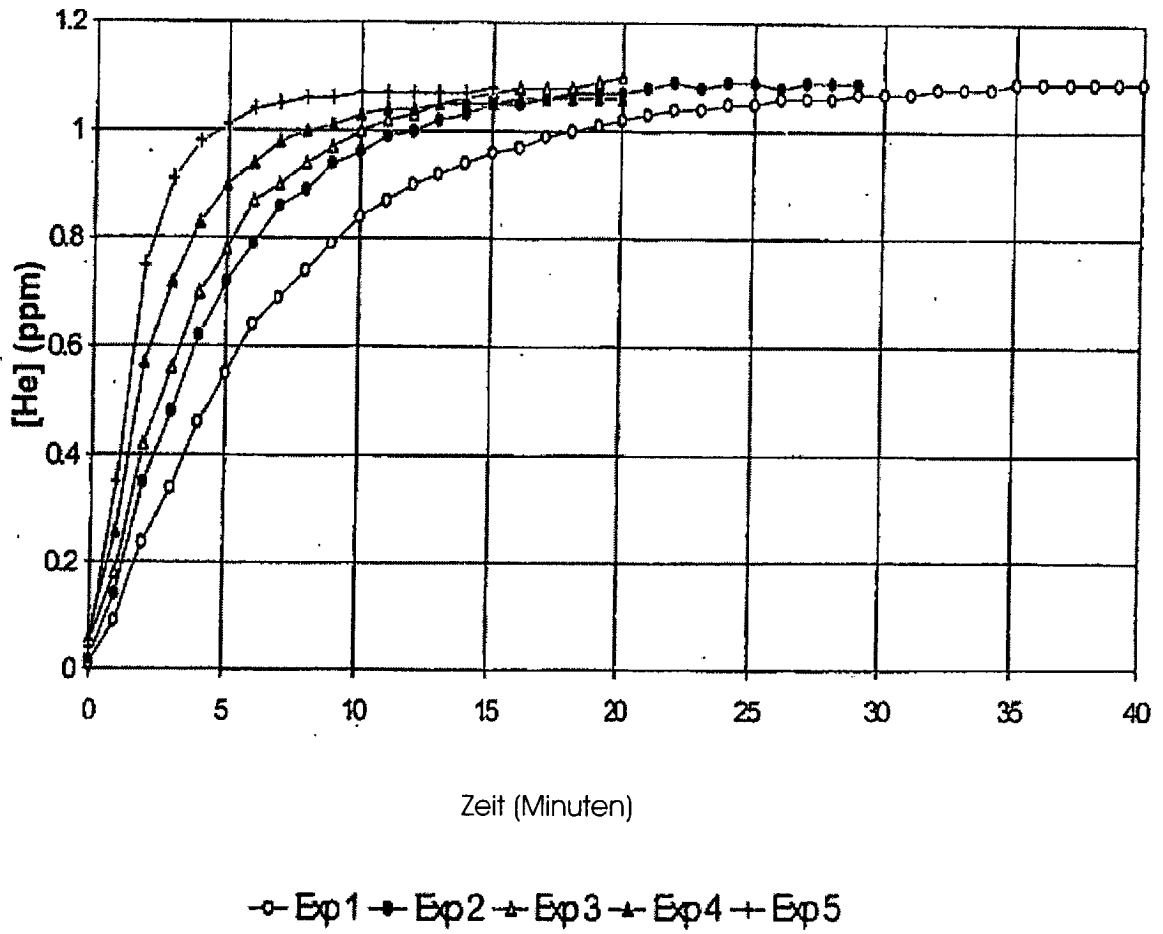


Abb. 3

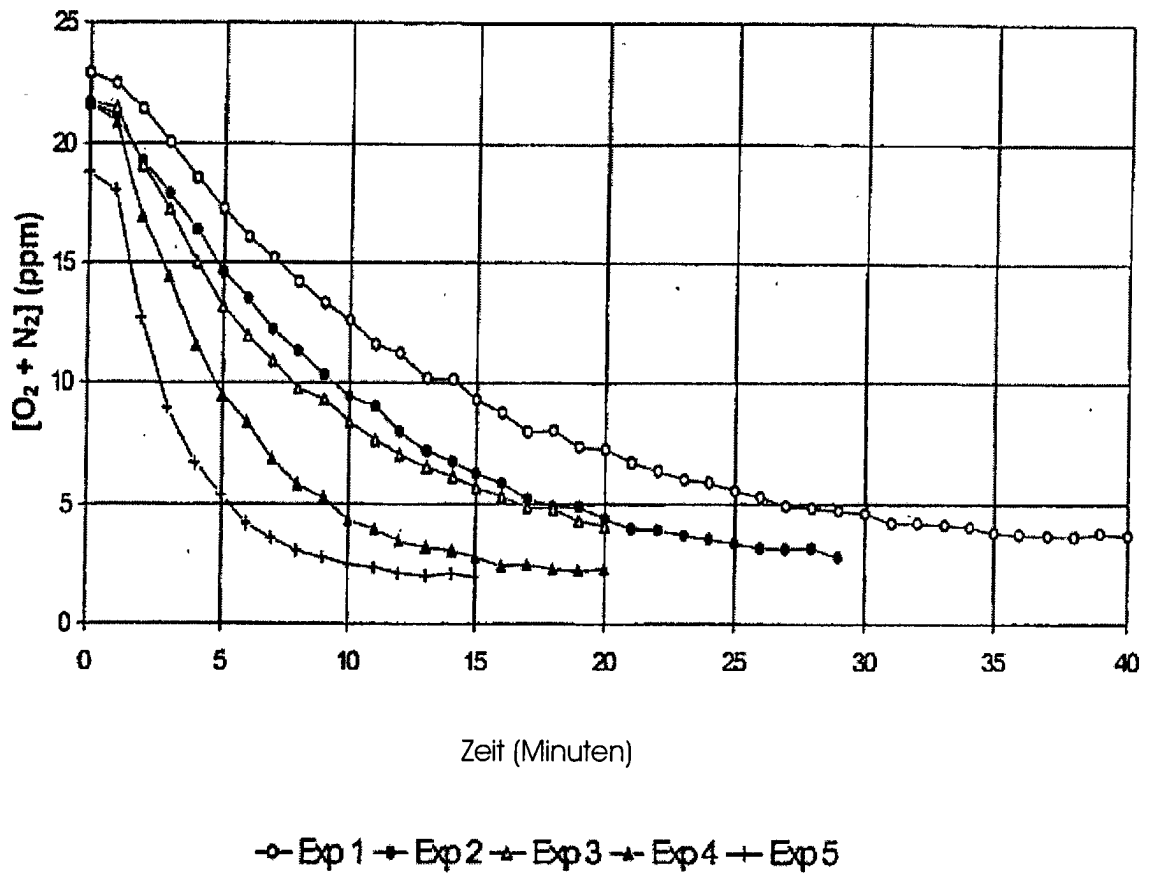


Abb. 4

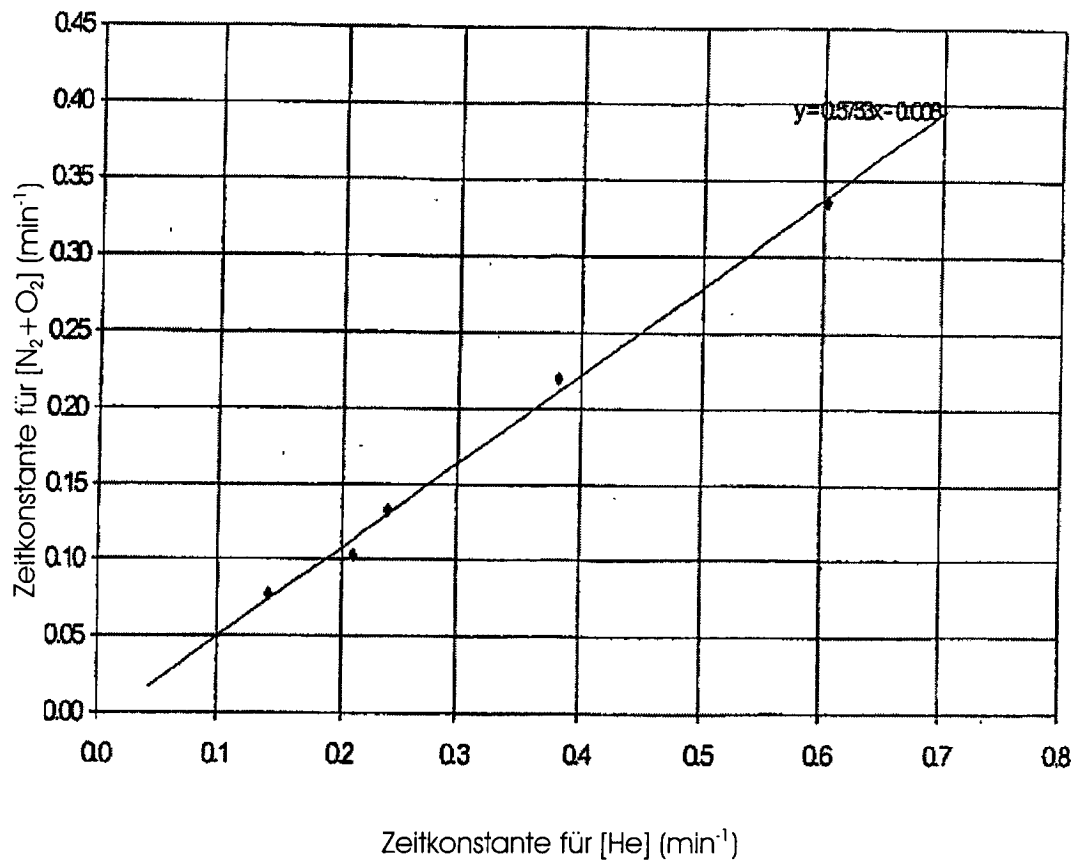


Abb. 5