

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges  
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum  
14. November 2013 (14.11.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2013/167429 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
*A61M 11/02* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/059011

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. April 2013 (30.04.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
12167219.0 9. Mai 2012 (09.05.2012) EP  
12190436.1 29. Oktober 2012 (29.10.2012) EP

(71) Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Straße  
173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Erfinder: **WINKLER, Robert Gerhard**; Weißenburger  
Strasse 18, 63739 Aschaffenburg (DE). **WACHTEL,  
Herbert**; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents,  
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

**DUNNE, Stephen Terence**; Dunne, Consultancy Services  
Ltd., Unit B, Oak Tree Works Earnest Numm Rd,  
Stowmarket Business Park, Stowmarket Suffolk IP14 2E  
(GB). **JUNG, Andree**; Boehringer Ingelheim GmbH,  
Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am  
Rhein (DE).

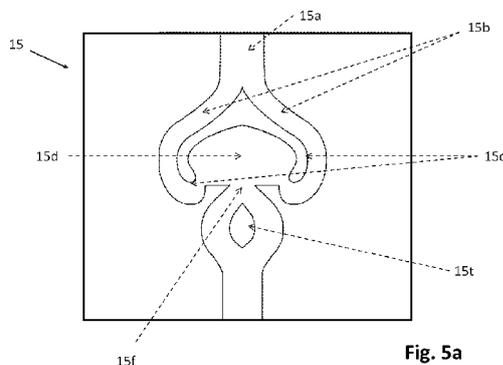
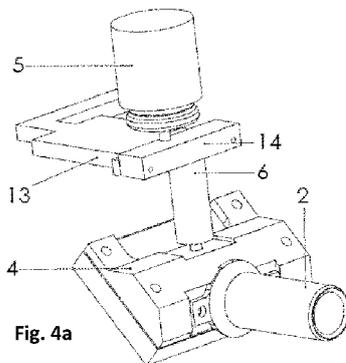
(74) **Anwalt: SIMON ET AL, Elke**; Boehringer Ingelheim  
GmbH, Corporate Patents, Binger Straße 173, 55216  
Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,  
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,  
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,  
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,  
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ATOMIZER

(54) Bezeichnung : ZERSTÄUBER



(57) **Abstract:** The invention relates to a device for atomizing preferably powdery medical formulations, wherein atomization is supported by a propellant. According to the invention, the propellant is fed to the powder cavity (1) containing the formulation in a pulsed manner, to which powder cavity the nozzle (3) from which the aerosol escapes is connected. In comparison with the aerosol generation of a commercially available MDI, better coordination of the inhalation behavior of a user with the aerosol generation is possible when the device according to the invention is used as an inhaler due to the extension of the aerosol generation over time resulting from the pulsing. In addition, the emptying of the powder cavity (1) is improved by suitably selecting the length and the time interval of the pulses. The atomization of relatively large amounts of powder in only one use of the atomizer is thus enabled. In addition, the propellant is conducted through an evaporator (6) or heat exchanger before entering the powder cavity (1), whereby the propellant is converted to the gaseous form thereof before the propellant hits the powder. This causes an increase in the proportion of particles that can pass into the lungs in the aerosol escaping from the nozzle (3).

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2013/167429 A1



TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

betrifft ein Gerät zur Zerstäubung von vorzugsweise pulverförmigen medizinischen Formulierungen, wobei die Zerstäubung durch Treibmittel unterstützt ist. Erfindungsgemäß wird das Treibmittel gepulst der die Formulierung enthaltenden Pulverkavität (1) zugeführt, an die sich die Düse (3) anschließt, aus der das Aerosol austritt. Im Vergleich mit der Aerosolerzeugung eines handelsüblichen MDIs ist bei Anwendung des erfindungsgemäßen Geräts als Inhalator aufgrund deraus der Pulsung resultierenden zeitlichen Streckung der Aerosolerzeugung eine bessere Koordination des Einatemverhaltens eines Anwenders mit der Aerosolerzeugung möglich. Durch die geeignete Wahl von Länge und zeitlichem Abstand der Pulse wird zusätzlich die Entleerung der Pulverkavität (1) verbessert. Die Zerstäubung vergleichsweise großer Pulvermengen in nur einer Anwendung des Zerstäubers wird so ermöglicht. Zusätzlich wird das Treibmittel vor Eintritt in die Pulverkavität (1) durch einen Verdampfer (6) oder Wärmetauscher geleitet, wodurch das Treibmittel vor Auftreffen auf das Pulver in seine Gasform überführt wird. Dies bewirkt eine Erhöhung des Anteilslungengängiger Partikel in dem aus der Düse (3) austretenden Aerosol.

## Zerstäuber

---

Die vorliegende Erfindung betrifft Geräte zur Zerstäubung von medizinischen, Formulierungen, bei denen die Zerstäubung der Formulierung durch Treibmittel  
5 unterstützt wird. Insbesondere betrifft die Erfindung Geräte, die als Inhalatoren zur Verabreichung von pulverförmigen Formulierungen verwendet werden können.

Der Einsatz von Medikamenten, die mittels Inhalatoren verabreicht werden, zielt insbesondere auf Wechselwirkungen mit speziellen Bereichen im Atmungssystem  
10 eines Patienten ab. Diese Bereiche beinhalten die Nasengänge, den Rachenraum und verschiedene Stellen innerhalb der Lunge, wie die Bronchien, Bronchiolen und Alveolen. Die Möglichkeit, Medikamente in einem dieser Zielbereiche zu verabreichen, hängt unter anderem von den aerodynamischen Durchmessern der jeweiligen Partikel oder Tröpfchen ab, die bei Anwendung des Inhalators  
15 eingeatmet werden. Derzeit geht man davon aus, dass Partikel mit aerodynamischen Durchmessern zwischen 2 und etwa 5 Mikrometern gut den Bronchien und Bronchiolen zugeführt werden können. Kleinere Partikel können potentiell in die Alveolen vordringen. Partikel, deren aerodynamische Durchmesser größer 6 Mikrometer und insbesondere größer als 10 Mikrometer  
20 sind, eignen sich typischerweise zur Ablagerung im Rachenraum und in den Nasengängen.

Bei Inhalatoren, mit denen ein Medikament in die Lunge eingebracht werden soll, ist es in der Regel wünschenswert, wenn ein hoher Anteil des verabreichten

Medikaments insbesondere hinsichtlich der Teilchengröße inhalierbar ist und eine hohe Ablagerungsrate des Medikaments in der Lunge selbst erzielt werden kann. Dies hängt von mehreren Faktoren ab, wie insbesondere den Eigenschaften einer mit dem Inhalator erzeugten Sprühwolke. Diese Eigenschaften sind beispielsweise

5 die Geschwindigkeit der Wolke, die Größen der Partikel und ihre Größenverteilung, der Anteil kleiner Partikel, die Bestandteile des Gases usw.. In der vorliegenden Erfindung weist die Sprühwolke vorzugsweise einen hohen Anteil von Partikeln mit Durchmessern von 6 Mikrometern oder kleiner, bevorzugt von kleiner 5 Mikrometern auf.

10 Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Zerstäubung von medizinischen Formulierungen. Unter dem Begriff „medizinische Formulierung“ oder „Arzneimittelformulierung“ sind bei der vorliegenden Erfindung über Medikamente hinaus auch Therapeutica oder dergleichen, insbesondere also jede Art von Mitteln zur Inhalation oder sonstigen Anwendung zu verstehen. Der Begriff

15 „Formulierung“ bezieht sich hier insbesondere auf Pulver, kann aber auch Flüssigkeiten beinhalten. Dementsprechend können die Partikel sowohl fest als auch flüssig sein. Der Begriff „Flüssigkeit“ umfasst neben reinen Flüssigkeiten und Lösungen zusätzlich Dispersionen, Suspensionen, Suslutionen (Mischungen aus Lösungen und Suspensionen) oder dergleichen.

20

Die folgende Beschreibung wird sich auf die Verabreichung von pulverförmigen Formulierungen konzentrieren, die Erfindung ist aber auch auf die Verabreichung von flüssigen Formulierungen anwendbar.

Insbesondere bezieht sich die vorliegende Erfindung auf Inhalatoren zur Einbringung von trockenem Pulver in die Lunge. Viele Pulverinhalatoren sind bereits im Handel oder anderweitig bekannt. Man unterscheidet zwischen zwei  
5 Arten von Inhalatoren: aktiven und passiven. In passiven Inhalatoren wird allein der Einatemzug des Anwenders bzw. des Patienten für die Deagglomeration des Pulvers und für den Transport des Pulvers in die Lunge verwendet. Der Transport und die Deagglomeration des Pulvers sind daher abhängig von der Flussrate, mit welcher der Patient Luft durch das Gerät einatmet. Dadurch ist der inhalierbare  
10 Anteil bzw. der Teil des Pulvers, das tatsächlich die Lunge erreicht, stark vom Einatemverhalten des Patienten abhängig und variiert von Patient zu Patient. Aktive Inhalatoren beinhalten im Gegensatz zu passiven Inhalatoren eine zusätzliche Energiequelle, welche die Deagglomeration und den Transport des Pulvers unterstützt. Das Pulver wird mit solchen Geräten aktiv zerstäubt.

15

Aktive Inhalatoren mit einem langjährigen hohen Marktanteil sind insbesondere konventionelle Treibmittel-getriebene Dosieraerosole (im Folgenden häufig mit der im Englischen üblichen Abkürzung MDI für „metered dose inhaler“ bezeichnet). In einem MDI liegt das Medikament als Suspension oder Lösung in einem Treibmittel  
20 vor. Das Treibmittel befindet sich unter Überdruck in einem Behälter mit einem Dosierventil. Bei Aktivierung gibt das Dosierventil eine einzelne abgemessene menge (Dosis) des Medikaments in Form eines Gasstroms aus. Für MDIs geeignete Treibmittel können Hydrofluoralkane (HFA) oder andere

Fluorkohlenwasserstoffe (FKW) mit niedrigen Siedepunkten beinhalten. Aufgrund der hohen Druckdifferenz zwischen dem Inneren des Treibmittel-Behälters (typischerweise um die 5 bar) und der Umgebungsluft (1 bar) tritt bei konventionellen MDIs das Treibmittel mit einer hohen Geschwindigkeit aus, die sogar in den Bereich von Überschallgeschwindigkeit kommen kann. Dadurch ist die Zeitdauer für die Entleerung der Ventilkammer und somit die Zeitdauer einer Zerstäubung so gering (typischerweise etwa 50 Millisekunden bei Abgabe von 100 Mikrolitern), dass es einem Patienten erschwert ist, sein Einatemverhalten derart an den kurzen Puls anzupassen, dass er wirklich das ganze zerstäubte Volumen einatmen kann. Außerdem tritt das Treibmittel teilweise flüssig aus dem Gerät aus. Dadurch und auch durch die große Austrittsgeschwindigkeit wird ein großer Anteil des Medikaments in einer derart groben Form abgegeben, dass er sich direkt im Mund-Rachenraum eines Patienten ablagert ohne in die Lunge transportiert werden zu können.

15

Die WO2004110536A1 zeigt ein Ausgabegerät für ein pulverförmiges Medikament, in der eine Aufnahme mit pulverförmigen Medikament und eine Treibmittelquelle derart in einem Gehäuse angeordnet sind, dass das Treibmittel über einen Einlass auf das pulverförmige Medikament trifft. In der Aufnahme kann sich das dabei gebildete Aerosol ausdehnen, bevor es über eine Ausgabeöffnung aus dem Gerät abgegeben wird. Für das Gerät sind Wechseleinsätze mit kombinierten Pulver- und Treibmittel-Einsätzen vorgesehen. Als mögliche Treibmittelquellen werden komprimierte Gase wie Kohlendioxid, Stickstoff oder

20

Luft oder als konventionelle Treibmittel Fluorkohlenwasserstoffe wie HFA-134a oder HFC-227 angegeben. Im Rahmen von Versuchen für Klinikstudien werden in der Schrift WO2004110536A1 u.a. Zerstäubungsergebnisse zu Geräte-Konfigurationen mit 120 Milligramm mikronisiertem Wirkstoff gefüllten Aufnahmen und Stickstoff als Treibmittel mit Drucken von 6 bis 14 bar aufgeführt. Im Vergleich zu den geschilderten Versuchsdaten bringen handelsübliche (nicht kapselbasierte, meist passive) Pulverinhalatoren in der Regel lediglich Pulvereinheiten in der Größenordnung von 6 bis 400 Mikrogramm pro Anwendung aus (Bei der Verwendung von Kapseln sind höhere Füllmengen bekannt; so ist auch ein kapselbasierter Pulverinhalator bekannt, in dem die Kapsel 28 Milligramm aufnimmt). Die verbreiteten auf der Ausbringung mittels Treibmittel basierten MDIs bringen typischerweise nur um die 200 Mikrogramm Wirkstoffmenge pro Anwendung aus. Inhalatoren zur Ausbringung größerer Formulierungsmengen sind in diesem Zusammenhang, soweit den Erfindern bekannt, nicht im Markt erhältlich.

Die Schrift US4534345 zeigt beispielsweise einen aktiven Inhalator, der einen Treibmittel-Behälter, eine Vorratskammer mit pharmazeutisch aktiver Substanz in fester, mikronisierter Form und eine Dosis-Lade-Vorrichtung mit einer perforierten Membran beinhaltet. In einer ersten Position werden Perforationen in der Membran mit der Substanz befüllt, in einer zweiten werden die Perforationen in einen Kanal für das Treibmittel eingeschoben. Bei Betätigung einer zugehörigen

Vorrichtung wird das Treibmittel aus seinem Behältnis in den Kanal abgegeben und trägt die Substanz durch eine Düse des Inhalators aus.

Inhalatoren für trockenes Pulver werden unterteilt in Geräte für die Verabreichung einzelner Dosisseinheiten und in Mehrdosis-Geräte.

Mehrdosis-Geräte werden des weiteren unterteilt in Geräte mit vorabgemessenen und einzeln gelagerten Dosis-Einheiten (hier wird die übliche Abkürzung „pmDPI“ verwendet, welche der entsprechenden englische Bezeichnung “pre-metered Dry Powder Inhaler“ entstammt) und in solche Geräte, in denen jede Pulver-Einheit innerhalb des Geräts aus einem Reservoir mittels einer Abmessvorrichtung abgemessen wird.

Die Verwendung von pmDPIs hat den Vorteil, dass die einzelnen Dosis-Einheiten unter überwachten Fabrik-Bedingungen abgemessen werden und das Pulver dabei vergleichsweise einfach von Umgebungsluft und anderen äußeren Einflüssen geschützt werden kann. Bei vielen Anwendungen wird eine Formulierung in Form einer Mischung aus einem Wirkstoffs und einer Trägersubstanz wie Laktose eingesetzt. Die Laktose und/oder der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe neigen zur Absorption von Flüssigkeit aus der Umgebungsluft, wodurch es zur Verklumpung des Pulvers und zu Schwierigkeiten bei der De-Agglomeration bzw. der Zerstäubung und beim Transport des Pulvers in die Lunge kommt.

Die Schrift DE4106379A1 zeigt ein passives Inhalationsgerät, in dem sich das Pulver in vordosierten inhalierbaren Pulvermengen in Taschen eines biegsamen

streifenförmigen Trägers befindet. Dieser Träger besteht aus einer die Taschen bildenden Trägerbahn und einer die Taschen verschließenden Abdeckbahn. Das Inhalationsgerät weist neben einer Aufnahme für den Pulverträger eine Öffnungsstation mit einer Abziehvorrichtung auf, die zum Öffnen der Taschen die  
5 Abdeckbahn und die Trägerbahn voneinander abziehen. Durch einen Pulverauslass kann Pulver aus der geöffneten Tasche angesaugt werden.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich insbesondere auf ein so genanntes aktives Mehrdosis-Gerät zur Abgabe eines Wirkstoffs oder einer Wirkstoff beinhaltenden  
10 Formulierung zur Inhalation.

Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf solche pmDPIs, in denen Druckgas, vorzugsweise in Form von Druckluft, und/oder Treibmittel, wie vorzugsweise HFA-Gas wie Typ R134a, bei der Zerstäubung des Pulvers eingesetzt werden.

Die Schrift EP1992381A1 offenbart einen aktiven pmDPI mit einer ringförmigen schrittweise drehbaren Vorratsvorrichtung mit mehrfachen Einschüben, wobei  
15 jeder Einschub eine einzelne Dosis einer medizinischen Formulierung in einer Vorratskammer und eine Düse beinhaltet. Die Einschübe befinden sich in getrennten und versiegelten Kavitäten, die individuell für die Ausbringung der einzelnen Dosis geöffnet werden. Zur Ausbringung der Dosis wird der jeweilige  
20 Einschub über ein Verbindungselement mit einer Luftpumpe mit Faltenbalg verbunden.

Einen ähnlichen aktiven pmDPI offenbart die Schrift WO2009040044. Hierin wird zusätzlich gezeigt, dass das Verbindungselement zwischen Pumpe und Einschub

eine Drossel darstellt, die zusammen mit der Luftpumpe ein Resonanzsystem darstellt. Dieses Resonanzsystem wirkt sich derart aus, dass der Druckaufbau der mittels Luftpumpe erzeugten Druckluft während der Ausbringung der Dosis nicht streng monoton steigend verläuft, sondern pulsartig moduliert ist.

5

Die Schrift WO2009083244A2 zeigt einen aktiven pmDPI, in dem sich die einzelnen Dosen der medizinischen Formulierung in Vorratseinheiten in einem länglichen Träger befinden. Außer einer Vorratskammer mit Formulierung umfasst jede Vorratseinheit eine Düse zur individuellen Abgabe der jeweiligen Dosis. In einer Ausführungsform werden die Düsen über das Abziehen eines Deckstreifens nach einander freigelegt. Zum Ausbringen der Formulierung aus den einzelnen Vorratseinheiten wird darüber hinaus die jeweilige zugehörige Vorratskammer mit einem Anstechelement angestochen, durch das Druckgas in die Vorratskammer geleitet wird, wodurch die Formulierung mitgerissen wird. Das Druckgas wird durch eine Luftpumpe oder alternativ aus einem Behälter mit verflüssigtem Gas bereitgestellt. In einer Ausführungsform wird die Ausbringung der jeweiligen Dosis mittels Druckluft über eine Atemzugserkennung ausgelöst.

Die Schrift GB2233236A zeigt ein MDI mit einer so genannten Atemzugstriggerung. Bei diesem Gerät wird eine abgemessene Dosis aus einem Druckbehälter mit in flüssigem Treibmittel suspendierten oder gelösten Medikament in eine Vorratskammer geleitet, in der ein Ventil in einer geschlossenen Stellung den Auslass verschließt. Das Ventil, beispielsweise ein

magnetisches Tellerventil oder ein mit einer Rückstellfeder versehenes Kolbenventil, gehört zu einer über die Inhalation des Patienten gesteuerten Abgabevorrichtung.

- 5 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein gegenüber dem Stand der Technik verbessertes Gerät zur Zerstäubung von vorzugsweise pulverförmigen medizinischen Formulierungen zur Inhalation anzugeben. Insbesondere sollte ein Gerät angegeben werden, bei dem vergleichsweise große abgemessene Substanzmengen, insbesondere größer 1 Milligramm Wirkstoff, zur
- 10 Inhalation ausgebracht werden können bzw. mit dem große inhalierbare Dosismengen der medizinischen Formulierung bereitgestellt werden können. Besonders bevorzugt sollte bei der Ausgestaltung des Geräts als Inhalator der lungengängige Anteil einer als Aerosol mit diesem Gerät ausgebrachten Formulierungsmenge nur in einem geringen Maß oder gar nicht vom
- 15 Einatemverhalten des Anwenders, d.h. des Patienten sein. Darüber hinaus sollte das Gerät insbesondere hinsichtlich des Aspekts der fehlerfreien Anwendung durch einen Anwender, insbesondere bzgl. der Koordination des Einatemverhaltens mit der Zerstäubung vorteilhaft gestaltet sein.
- 20 Die genannte Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Gerät zur Zerstäubung von medizinischen Formulierungen, wobei im Gerät die Zerstäubung durch ein Treibmittel unterstützt wird, das einer Kavität zugeführt wird, in der sich eine abgemessene Menge der Formulierung befindet, wobei das Treibmittel der

Kavität in Form von mehreren aufeinander folgenden, von einander abgegrenzten Pulsen oder Schüben zugeführt wird.

Insbesondere weist das Gerät im Bereich der Treibmittelzuführung eine Vorrichtung auf, an derem Einlass Treibmittel anliegt und durch welche das  
5 Treibmittel durchgeleitet wird, wobei die Vorrichtung im Treibmittel ein derartiges Strömungsverhalten bewirkt, dass es aus der Vorrichtung in Form von mehreren aufeinander folgenden Pulsen oder Schüben austritt. Bevorzugt sind diese Pulse dabei derart von einander abgegrenzt, dass die Strömung des Treibmittels zwischen den Pulsen abreißt bzw. zum Erliegen kommt (d.h. der Druck des aus  
10 der Vorrichtung austretenden Treibmittels quasi auf Null, jedenfalls aber auf eine gegebenenfalls je nach technischer Ausstattung nicht vermeidbare minimale Restströmung absinkt).

Vorteilhafte Weiterbildungen werden im Folgenden und im Detail anhand der  
15 Figuren beschrieben.

Ein Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, dass das Treibmittel über ein Ventil zugeführt wird, das durch mehrere Öffnungs- und Schließvorgänge das anliegende Treibmittel in mehrere Pulse aufteilt. Bevorzugt wird als Treibmittel  
20 verflüssigtes Treibgas verwendet. Insbesondere wird das Treibmittel dabei aus einer Kartusche, in der es verflüssigt vorliegt, über ein zur Kartusche gehörendes Dosierventil dem pulserzeugenden Ventil zugeführt. (Alternativ kann auch ein konstanter Treibgasstrom, d.h. gasförmiges Treibmittel, am pulserzeugenden

- Ventil anliegen.) Durch die Aufteilung des Treibmittelstoßes aus dem Dosierventil in eine Sequenz aus mehreren kurzen, zeitlich nacheinander versetzt aufeinander folgenden Treibmittelpulsen erhöht sich die Ausbringungszeit für die medizinische, vorzugsweise pulverförmige Formulierung aus dem Zerstäuber. Durch die
- 5 Verlängerung der Ausbringungszeit kann ein Anwender sein Einatemverhalten leichter an die Aerosolerzeugung anpassen bzw. mit dieser koordinieren als bei der Aerosolerzeugung mittels eines einzigen Treibmittelstoßes wie beispielsweise bei einem konventionellen MDI. Die Aerosolerzeugung wird insgesamt durch die Pulsung des Treibmittels zeitlich gestreckt.
- 10 Des Weiteren hat es sich gezeigt, dass sich die Pulsung des Treibmittels mit einem Strömungsabriss des Treibmittels zwischen den Pulsen vorteilhaft auf die Ausbringung von pulverförmigen Formulierungen aus Pulverkavitäten im Zerstäuber auswirkt: Durch die Ausbringung des Pulvers mittels mehrerer Treibmittelschübe oder Treibmittelpulse werden bessere Entleerungsgrade der
- 15 Pulverkavitäten erzielt. Dieser Effekt ist insbesondere bei der Ausbringung von großen Pulvermengen wie beispielsweise ab 20 Milligramm auffällig.

- Vorzugsweise ist das Ventil insofern ansteuerbar, als dass Öffnungs- und Verschlusszeiten vorgegeben werden können. Gut geeignet ist beispielsweise ein
- 20 ansteuerbares Magnetventil. Insbesondere werden am Ventil während des Betriebs des Geräts Öffnungszeiten im Bereich von 3 bis 30, besonders bevorzugt im Bereich von 5 bis 10 Millisekunden und Verschlusszeiten im Bereich von 50 bis 500 Millisekunden, besonders bevorzugt im Bereich von 100 bis 200 Millisekunden

eingestellt. Es hat sich gezeigt, dass die Treibmittelpulse, die durch Ventilöffnungszeiten von 5 bis 10 Millisekunden mit zwischenzeitlichen Verschlusszeiten von mindestens 50, bevorzugt mindestens 100 Millisekunden erzeugt werden, in Geräten zur Zerstäubung von pulverförmigen Formulierungen eine effiziente Entleerung der die Formulierung aufnehmenden Pulverkavitäten bewirken. Dieser Effekt einer besseren Entleerung durch Pulsung des Treibmittels ist umso ausgeprägter, je größer die Pulverkavität ist. Mit gepulster Treibmittelzuführung ist so auch die Ausbringung großer Pulvermengen in nur einer Anwendung des Geräts möglich (beispielsweise wurden erfolgreich Versuche mit 50 und 75 Milligramm durchgeführt, aber auch Mengen von bis zu 100 Milligramm und mehr sind möglich). Zusammengefasst wird durch die geeignete Wahl von Länge und zeitlichem Abstand der Treibmittelpulse die Entleerung der Pulverkavität verbessert und die Zerstäubung vergleichsweise großer Pulvermengen in nur einer Anwendung des Zerstäubers ermöglicht.

15

Insbesondere alternativ zur Aufnahme eines ansteuerbaren Ventils in das erfindungsgemäße Gerät ist ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung, dass die Pulsung des Treibmittels durch eine Vorrichtung zur Erzeugung von Oszillationen in Fluiden, insbesondere durch einen mikrofluidischen Oszillator erzeugt wird. Die Bezeichnung „Fluid“ bezieht sich hierbei sowohl auf Flüssigkeiten als auch auf Gase, insbesondere bezieht sie sich bei der vorliegenden Erfindung auf den Spezialfall, dass das Fluid ein verflüssigtes Gas ist. Bei dem mikrofluidischen Oszillator handelt es sich um eine mikrofluidische

20

Kanalstruktur mit mindestens einer Gabelung. Je nach Auslegung des Oszillators kann die Oszillation beispielsweise entweder durch mindestens einen Steuerzulauf im Bereich der Gabelung hervorgerufen werden, so dass das Fluid abwechselnd mal in den einen oder anderen durch die Gabelung beginnenden Kanal geleitet wird, oder die Oszillation kann durch das Auftreffen zweier Strömungen aus den 5 sich an die Gabelung anschließenden Kanälen in einem geeigneten Mischbereich bzw. in einer Oszillationskammer gebildet werden. In beiden Fällen wird der sogenannte Coanda-Effekt ausgenutzt: Ein Fluidstrahl, der aus einem Kanal in einen Erweiterungsbereich austritt, schmiegt sich an diejenige Wand an, die in Bezug auf die Achse des Strahls weniger geneigt ist. Dies ist beim Coanda-Effekt die stabile Orientierung des Strahls. Wenn jedoch die Geometrie des 10 entsprechenden Geräts bzw. der entsprechenden Kanalstruktur (beispielsweise bezogen auf eine an einen Erweiterungsbereich anschließende Gabelung) symmetrisch ist, kann sich der Strahl an die eine oder andere Wand anschmiegen und bleibt in dieser Orientierung bis andere Faktoren wie z.B. Druckvariationen, 15 Wirbel oder Querströmungen einen Orientierungswechsel zum Anschmiegen an die andere Wand hin veranlassen.

Insbesondere bei der Verwendung von Flüssiggas als Treibmittel kann hierbei zusätzlich der Effekt ausgenutzt werden, dass die Flüssigkeit beim Durchströmen der Kanalstruktur aufgrund ihres geringen Siedepunktes bereits teilweise in die 20 Gasphase übergeht. Durch die entstehenden Siedeverzüge bilden sich somit immer wieder Gasblasen, insbesondere an Stellen wie beispielsweise in Oszillationskammern oder Mischbereichen, wo sich bei Verwirbelungen Dichte-

Unterschiede im Fluid und somit Stellen mit unterschiedlichem Verdampfungsverhalten ergeben. Solche Gasblasen führen dann ihrerseits zu einer puls- oder schubartigen Ausbringung des Treibmittels aus einem Auslass eines solchen Mischbereichs.

- 5 Die Verwendung eines solchen mikrofluidischen Oszillators in einem Treibmittelbetrie-  
betriebenem Gerät zur Zerstäubung hat den Vorteil, dass aufgrund der kleinen  
Baugröße eines mikrofluidischen Oszillators die Baugröße des Geräts zum  
Zerstäuben der medizinischen Formulierung nur vergleichsweise wenig vergrößert  
wird. Auf diese Weise kann eine Vorrichtung zum Pulsen des Treibmittels in  
10 Handgeräten eingebaut werden, die bei ihrer Verwendung ohne externe  
Vorrichtungen zur Ansteuerung auskommen.

- Ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, dass das Treibmittel zur  
Ausbringung der medizinischen, vorzugsweise pulverförmigen Formulierung aus  
15 einer Kavität vor der Zuführung zu dieser Kavität durch einen Verdampfer oder  
Wärmetauscher geleitet wird. Der vorzugsweise aus Metall gefertigte Verdampfer  
weist einen Hohlraum mit einem Einlass und einen Auslass für das Treibmittel auf.  
Der Einlass des Verdampfers ist vorzugsweise einstückig mit einem Bauteil  
ausgebildet, das den Anschluss eines für die Pulserzeugung benutzten Ventils  
20 oder Oszillators bildet.

Der Verdampfer bewirkt, dass das Treibmittel, das z.B. in einer Vorratskartusche  
flüssig vorliegt, vollständig oder nahezu vollständig in den gasförmigen Zustand  
überführt wird, bevor es der Kavität mit der Formulierung zugeführt wird. Das in

einer konventionellen Kartusche unter Druck flüssig gehaltene Treibmittel verdampft unter Normaldruck in der Regel bei negativen Temperaturen auf der Celsius-Temperatur-Skala. Wird es in den Hohlraum des Verdampfers eingeleitet, kann es dort expandieren und wechselt vom flüssigen in den gasförmigen  
5 Zustand. Insbesondere bei der Verwendung pulverförmiger Formulierungen wird dadurch verhindert, dass flüssiges Treibmittel das Pulver verklumpt und die Zerstäubung des Pulvers dadurch beeinträchtigt wird. Unter Verwendung des Verdampfers erhöht sich somit der lungengängige Anteil der mittels Treibmittelausbringung erzeugten Aerosolpartikel.

10

Ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, dass der Verdampfer in seinem Innern Wärmetausch-Elemente beinhaltet. Die Wärmetausch-Elemente unterstützen bzw. beschleunigen die Verdampfung des flüssigen Treibmittels im Verdampfer, in dem sie Wärme an das an ihnen entlang strömende Treibmittel  
15 abgeben. Diese Wärmetausch-Elemente sind vorzugsweise aus Metall und weisen eine relativ große Oberfläche auf, was ebenfalls den Verdampfungseffekt begünstigt. Vorzugsweise haben die Wärmetausch-Elemente hierzu die Form von Kugeln und/oder Drähten.

20 Ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, dass im Innern des Verdampfers die Bauteile des Verdampfers derart gestaltet sind, dass sie für das durch den Verdampfer strömende Treibmittel einen möglichst geringen Strömungswiderstand darstellen. Dadurch kann nahezu die volle Geschwindigkeit

der Treibgasströmung für die Pulverzerstäubung genutzt werden. Zur Reduzierung des Strömungswiderstandes tragen bei:

- die rotationssymmetrische Gestalt des Verdampfers,
- konusförmige Übergänge im Einlass- und Auslassbereich des Hohlraums  
5 des Verdampfers,
- Kugelstruktur der Wärmetausch-Elemente im Verdampfer und/oder
- eine derartige Bemessung der Wärmetausch-Elemente, dass es durch sie zu keiner Verlegung von Einlass oder Auslass des Verdampfers kommt und dass ihre Zwischenräume gut durchströmbar sind.

10

Ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, dass die Zuleitung von Treibmittel in die Kavität mit der Formulierung und die Achse eines vorzugsweise geradlinigen Düsenkanals an der gleichen Stelle, bevorzugt mittig, und unter dem gleichen Winkel relativ zum Boden der Kavität eintreffen. Bei dieser Anordnung  
15 erstreckt sich die Achse des Düsenkanals, durch den die Formulierung mittels Treibmittel aus der Düse des Geräts bzw. des Zerstäubers ausgebracht wird, gerade in der Richtung, in welche der Treibmittelstrom von der Pulverkavität aus zum größten Teil reflektiert wird. Auf diese Weise stößt der mit Formulierung behaftete Treibmittelstrom auf seinem Weg nach draußen nicht unnötig an die  
20 Wände der Kavität. Die Kavität wird besser entleert bzw. es kommt nicht oder kaum zu Ablagerungen von Formulierung neben dem Einlass des Düsenkanals. Ein Winkel von 45° ist hierbei für den Aufbau eines kompakten Zerstäubers vorteilhaft, beispielsweise wenn mehrere Kavitäten entlang eines kreisförmigen

Radius nacheinander in die Position zur Ausbringung der Formulierung gebracht werden. Aber auch etwas geringere Winkel wie z.B. 30° können insbesondere bei länglichen Kavitäten vorteilhaft sein, da dann mehr Formulierung vom Treibmittel sozusagen durchstoßen werden muss, bevor der Treibmittelstrom reflektiert wird.

5 Dieser Reflektionswinkel sollte an die optimale Gestaltung von Kavität und gegebenenfalls an einen Austauschmechanismus für mit Formulierung gefüllte Kavitäten angepasst werden.

Ein weiteres Merkmal der Erfindung ist, dass die Pulverkavität stromlinienförmig

10 gestaltet ist. Vorzugsweise weist sie eine Tropfenform auf (ähnlich einem längs aufgeschnittenen Tropfen) und/ oder weist einen Napf mit einer tropfenförmigen Öffnung auf. Hierbei ist die Pulverkavität bevorzugt so in dem Zerstäuber angeordnet, dass die Treibmittelzuführung oder ein Lufteinlass in der Nähe des breiten Bauchs der Tropfenform oder in Strömungsrichtung gesehen am unteren

15 Rand des Bauchs befindet und der engere Teil der Tropfenform auf den Düsenkanal zuläuft oder das enger werdende Ende der Tropfenform direkt in den Düsenkanal mündet. Besonders bevorzugt weist der Boden des Napfs eine Schräge auf, welche die in die Pulverkavität eingeleitete Strömung direkt in Richtung Düsenkanal leitet. Eine derartige Gestaltung der Pulverkavität führt zu

20 einer quasi vollständigen Entleerung bei Anwendung. Dadurch kann der Zerstäuber außerdem bezogen auf die verwendete medizinische Formulierung im Vergleich zur Verwendung anderer Pulverkavitäten mit niedrigeren Füllvolumina verwendet werden. Ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, dass das

Gerät im Falle einer Ausführungsform als Inhalator zur Ausbringung mehrerer  
einzeln abgemessenen Mengen der Formulierung dient. Hierzu befinden sich die  
einzeln Mengen der Formulierung, z.B. einzelne Pulvereinheiten, bevorzugt in  
den Kavitäten eines Blisterbands. Die Kavitäten werden dann nacheinander z.B.  
5 durch eine Weiterbewegung des Blisterbands in eine Entnahmeposition im  
Treibgasstrom gebracht. Zuvor sind sie z.B. über einen Mechanismus, durch den  
die jeweilige Kavität beispielsweise angestochen wird oder durch den  
vorzugsweise eine die Kavität verschließenden Deckfolie abgezogen wird,  
geöffnet worden. Die Bevorratung der Kavitäten entlang eines Blisterbands hat  
10 den Vorteil, dass durch Rollen bzw. Wickeln des Bandes viele Kavitäten auf  
kleinem Raum bevorratet werden können. Besonders bevorzugt wird der  
Transport des Blisterbandes im Inneren des Geräts durch eine Bewegung außen  
am Gerät gesteuert, wie insbesondere das Öffnen oder Schließen einer  
Mundstückabdeckung.

15 Ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, dass die Ausbringung der  
Formulierung aus der Kavität durch eine Düse erfolgt, deren Auslassöffnung in ein  
in Strömungsrichtung verlängertes Mundstück einmündet. Bevorzugt ist dabei der  
Überstand des Mundstücks im Vergleich zum Düsenauslass länger als der  
Düsenkanal in der Düse. Bevorzugt ragt das Mundstück 40 bis 120 Millimeter,  
20 besonders bevorzugt 40 bis 70 Millimeter über das Ende der Düse hinaus. Bei  
einem derart bemessenen Überstandsbereich ist einerseits der Anteil des  
lungengängigen Feinanteils des ausgebrachten Aerosols gegenüber Geräten mit  
kleineren Überständen erhöht und andererseits ist der Überstand noch nicht so

groß, als das es zu einer übermäßigen Bildung von Ablagerungen innen im Mundstück kommt. Bei den größeren Überstandsbereichen, insbesondere bei Überständen von 70 bis 120 Millimeter, nimmt der Anteil der inhalierbaren Dosis weiter zu, es muss lediglich gegebenenfalls eine regelmäßige Reinigung des

5 Mundstücks vorgesehen werden.

Zur Ausbildung einer für die Inhalation des gebildeten Aerosols günstigen Aerodynamik im Mundrohr weist das Mundstück des Weiteren geräteseitig (d.h. auf der Seite, die der Stelle entgegengesetzt liegt, an der im Falle eines Geräts zur Inhalation an Anwender seine Lippen ansetzen würde) mindestens eine,

10 bevorzugt 1 bis 4 Einlassöffnung auf. Bevorzugt ist die Einlassöffnung am Mundstück so gestaltet, dass es zu einer Bypass-Luftströmung nahe dem Auslass der Düse kommt, die besonders bevorzugt den aus der Düse austretenden mit Formulierung beladenen Treibmittelstrom umhüllt. Es zeigt sich, dass die Aerodynamik weiterhin günstig beeinflusst wird, wenn der innere Durchmesser

15 des Mundstücks an der Stelle des Düsenauslasses deutlich größer, insbesondere fünfmal, so groß wie der Durchmesser der Öffnung des Düsenauslasses ist.

Ein weiteres Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, dass das Gerät im Falle einer Ausführungsform als Inhalator eine Atemzugstriggerung aufweist, welche die

20 Zuführung von Treibmittel in den Verdampfer auslöst. Bevorzugt befindet sich ein Schaltelement der Atemzugstriggerung z.B. in Form eines Strömungssensors im Bereich der Einlassöffnungen des Mundstücks und/oder in einem an die Einlassöffnungen angeschlossenen Kanal.

Die einzelnen Merkmale der vorliegenden Erfindung können unabhängig voneinander genutzt oder miteinander kombiniert werden.

Weitere Vorteile, Merkmale, Eigenschaften und Aspekte der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den Ansprüchen und der folgenden Beschreibung  
5 bevorzugter Ausführungsformen anhand der Zeichnungen. Die Zeichnungen zeigen in:

Fig. 1 einen schematischen Schnitt durch die Zerstäubungseinheit eines Zerstäubers mit Treibmittelzuführung,

10 Fig. 2 einen als Testvorrichtung gestalteten Zerstäuber mit Treibmittelzuführung, Fig. 3a einen schematischen Schnitt durch einen Teil der Treibmittelzuführungsvorrichtung zu Fig. 2 und Fig. 3b einen schematischen Schnitt durch zwei Einzelbauteile aus der Treibmittelzuführung,

Fig. 4a einen als Testvorrichtung gestalteten, erfindungsgemäßen Zerstäuber mit  
15 gesteuertem Ventil in der Treibmittelzuführung, Fig. 4b ein Flussbild bezogen auf die Abläufe im Zerstäuber aus Fig. 4a, und Fig. 4c ein Flussbild bezogen auf die Anbindungen eines alternativen Treibgas-betriebenen Zerstäubers und Fig. 4d zeigt ein Diagramm mit extrapolierten Messergebnissen zur

Pulverkavitäentleerung in Abhängigkeit von am Ventil eingestellten Öffnungs- und  
20 Verschlusszeiten  $t_1$  und  $t_2$  für eine Anordnung entsprechend Fig. 4a, Fig. 5a, b, c und d verschiedene mikrostrukturierte Kanalstrukturen zur Pulserzeugung in Strömungen,

Fig. 6a einen schematischen Schnitt durch die Zerstäubungseinheit eines Geräts, wobei in Fig. 6b und ebenfalls in Schnittansicht in Fig. 6c eine in diesem Gerät eingesetzte Düse dargestellt ist,

Fig. 7 verschiedene Pulverkavitäten zur Verwendung mit einem Zerstäuber gemäß

5 Fig. 1 und Fig. 2: Fig. 7a einen Träger mit einer wannenförmigen Pulverkavität, Fig. 7b einen Träger mit tropfenförmiger Pulverkavität in Aufsicht und Fig. 7c die tropfenförmige Pulverkavität in schematischer Schnittansicht, und

Fig. 8 einen erfindungsgemäßen Inhalator als Handgerät, wobei Fig. 8a den Inhalator von außen mit geschlossener Mundstückabdeckung, Fig. 8b in

10 schematischer Schnittansicht und Fig. 8c von außen mit geöffnetem Mundstück zeigt.

In den Figuren werden für gleiche oder ähnliche Teile dieselben Bezugszeichen verwendet, wobei entsprechende oder vergleichbare Eigenschaften und Vorteile

15 erreicht werden, auch wenn eine wiederholte Beschreibung weggelassen ist.

Fig. 1 zeigt in schematischer Schnittdarstellung die Funktionsweise eines Geräts, das insbesondere für die Zerstäubung von Pulvern geeignet ist. Der Aufbau des dargestellten Geräts bzw. Zerstäubers eignet sich sowohl für einen Inhalator als

20 auch vor allem für eine Testvorrichtung zur Überprüfung der Funktionsweise einzelner jeweils austauschbar gehaltenen Komponenten des Inhalators. Ein solcher als Testvorrichtung gestalteter Zerstäuber ist in Fig. 2 abgebildet.

Bei der Zerstäubung von Pulvern wird hierbei Treibmittel aus einer Kartusche (5) direkt oder vorzugsweise nach vollständiger Durchführung durch einen Verdampfer (6) oder Wärmetauscher in eine Pulverkavität (1) geleitet, auf die eine Düse (3) aufgesetzt ist, die wiederum in ein Mundstück (2) einmündet. Bei der hier

5 bevorzugten Verwendung eines Verdampfers (6), sollte dieser so im System eingebaut sein, dass ausgeschlossen ist, dass ein Teil des aus dem Ventil an der Kartusche (5) abgegebenen Treibmittels über einen Bypass am Verdampfer (6) vorbei in die Pulverkavität (1) gelangen kann. Das Treibmittel treibt das Pulver aus der Pulverkavität (1) durch die Düse (3) aus. Saugt gleichzeitig ein Anwender bzw.

10 Patient am Mundstück (2) Luft an, so wird das Pulver beim Austritt aus der Düse (2) von der Einatemluft mitgerissen, die an der Düse vorbei durch das Mundstück (2) in die Lunge strömt. Das Pulver gelangt so durch den Atemsog des Patienten in dessen Lunge.

Sowohl die Testvorrichtung als auch ein gemäß gleicher Funktionsweise

15 aufgebauter Inhalator wird vorzugsweise so bedient, dass der Boden der Kartusche (1) nach oben zeigt, d.h. dass der Ventilstamm (7) der Kartusche (1) nach unten gerichtet ist. Eine solche Bedienung ist analog zur Bedienung eines konventionellen Dosieraerosols (im Folgenden wird häufig mit der aus dem Englischen üblichen Abkürzung MDI bezeichnet). Das Treibmittel wird mittels

20 eines zur Kartusche gehörenden Ventils (ebenfalls in Analogie zum konventionellen MDI) dosiert, wobei die Abgabe einer Einheit des Treibmittels beispielsweise über Druck auf den Boden der Kartusche (5) ausgelöst wird.

Bei der in Fig. 2 gezeigten Testvorrichtung besteht der Zerstäuber aus einzelnen Modulen. Die funktionsrelevanten Module sind hierbei insbesondere die Kartusche (5), der Verdampfer (6), die Düse (3), das Mundstück (2) und eines, das die Pulverkavität (1) bildet. Zusätzlich kann im Fall der Testvorrichtung noch ein  
5 Anschlussstück (4) hinzukommen, an dem andere Module insbesondere die Düse (3), die Pulverkavität (1) und der Verdampfer (6) oder die Kartusche (5) austauschbar befestigt und in fluidische Beziehung zueinander gebracht werden können.

Die Testvorrichtung bietet den Vorteil, dass die in die Testvorrichtung eingesetzten  
10 Module variiert werden können und die Auswirkung der jeweiligen Variation auf das Zerstäubungsverhalten bestimmt werden kann. Bevorzugt wird außerdem ein System zur Strömungserzeugung, z.B. eine laborübliche Steuerwand mit konventioneller Pumpe, an die Testvorrichtung angeschlossen, so dass verschiedene Saugstärken am Mundstück (2) nachgestellt werden können. Die  
15 Zerstäubung des jeweils in der Testvorrichtung eingesetzten Pulvers kann mit den gleichen Methoden wie die Zerstäubung aus Inhalatoren untersucht werden, insbesondere mittels Laserbeugungsmethoden, Hochgeschwindigkeitskameras und Kaskadenimpaktoren. Die in dieser Schrift zugrunde liegenden Messergebnisse wurden mit einem gemäß den Vorgaben des Europäischen  
20 Arzneibuchs (Version 7.0) gestalteten Kaskadenimpaktor („Apparatus E“ gemäß Kapitel 2.9.18 im Europäischen Arzneibuch) zur Bestimmung des Feinanteils der ausgebrachten Dosis ermittelt (wobei zusätzlich bei verschiedenen Flussraten gemessen wurde). Dieser Feinanteil wird bezogen auf Partikelgrößen mit

Durchmessern kleiner als 5 Mikrometern und wird im Folgenden zuweilen auch mit der Abkürzung FPD bezeichnet (hergeleitet aus der oft angewandten englischen Bezeichnung „Fine Particle Dose“). Bei den Messungen mit dem hierzu eingesetzten Kaskadenimpaktor wurden die Wirkstoff-Ablagerungen auf den

5 einzelnen, die Kaskadenstufen bildenden Schalen und der Anschluss des Kaskadenimpaktors jeweils pro Messung individuell gewaschen und die sich ergebenden Lösungen wurden mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie untersucht. In den einzelnen Kaskadenstufen werden während der Messung unterschiedliche Größenklassen der zerstäubten Partikel gesammelt, so dass

10 mittels der Chromatographie der Lösung aus der jeweiligen Kaskadenstufe die jeweiligen Anteile der Dosis pro Größenklasse bestimmt werden können.

Die Testvorrichtung wird bevorzugt für die Überprüfung der Zerstäubung von pulverförmigen medizinischen Formulierungen eingesetzt. Bevorzugte Formulierungen bestehen aus strahlgemahlenem und gesiebttem Wirkstoff, der mit

15 Laktose gemischt wird. Beliebige Mischungsverhältnisse bis hin zu reinem Wirkstoff können mit der Testvorrichtung überprüft werden.

Für die meisten Messungen wurde in der Testvorrichtung eine Pulverkavität (1) mit einem Fassungsvermögen von etwa 0,2 Millilitern verwendet, in die meist 50 Milligramm einer auf Laktose basierten Formulierung mit 32,5% einer aktiven

20 pharmazeutischen Substanz (ein in der Entwicklung befindlicher Wirkstoff) eingefüllt wurden. Für das hier beschriebenen Zerstäubungskonzept können jedoch auch Pulverkavitäten (1) mit Pulvermengen von bis zu 100 Milligramm befüllt werden; getestet wurden beispielsweise 21 Milligramm, 60 Milligramm, 70

Milligramm und 75 Milligramm (einige davon mit einer Formulierung, die 98% Fenoterol-HBr beinhaltet, da sich dieser Wirkstoff gut für Extremalprüfungen der Zerstäubung von Inhalatoren eignet). Die Größe der Pulverkavität (1) kann an die Menge des aufzunehmenden Pulvers angepasst werden. Auch Pulvermengen bis  
5 hin zu 250 Milligramm sind möglich bei entsprechenden Anpassungen der Pulverkavität (1) und der Treibmittelzufuhr (hin zu größeren Drücken und umfangreicheren Treibmittelstößen) möglich. Die Form der Pulverkavität ist vorzugsweise an das angeschlossene Düsenkonzept angepasst.

Die Ausbringung solch im Vergleich zu handelsüblichen Pulverinhalatoren hoher  
10 Pulvermengen wird in diesem Fall durch die Verwendung von Treibmitteln ermöglicht. Bevorzugt werden hierbei Hydrofluoralkane (so genannte HFAs) verwendet. Besonders bevorzugt wird hier als Treibmittel HFA R134a (Norfluran oder 1,1,1-Trifluorethan bzw. 1,1,1,2-Tetrafluorethan) in der Kartusche (1) eingesetzt, wobei hier bevorzugt Kartuschen mit Dosierventilen verwendet  
15 werden, die 100 Mikroliter pro Aktivierung abgeben. Je nach Größe der eingesetzten Formulierungsmenge kann die Größe des Ventils angepasst werden, wobei, handelsübliche Größen wie beispielsweise 25, 50, 100, 180 bis hin zu 500 Mikrolitern verwendet werden können. So wurden im Rahmen der hier vorgestellten Ergebnisse bei kleineren Formulierungsmengen ebenfalls kleinere  
20 Treibmitteleinheiten verwendet, wie beispielsweise 50 Mikroliter Treibmittel bei 21 Milligramm Pulvermenge. Bevorzugt wurden die handelsüblichen Ventile mit metallischen Behältern verbunden, insbesondere wurden hier bei der Kartuschenherstellung die Ventile mit 10 Milliliter fassenden Aluminiumcontainern

vercrimpt. Die Kartuschen wurden mit dem Treibgas R134a gefüllt. In der Kartusche (5) liegt das Treibmittel – wie auch in handelsüblichen Dosieraerosolen (MDIs) – in verflüssigter Form vor. Es verdampft unter Normaldruck bei  $-26,3^{\circ}\text{C}$  und entwickelt bei  $20^{\circ}\text{C}$  einen Dampfdruck von 5,7 bar. Aber auch andere

5 Treibmittel wie andere Hydrofluoralkane wie beispielsweise HFA 227ea (Afluran oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropan), flüssiger Stickstoff oder konventionelle Treibmittel wie Halogenkohlenwasserstoffe können bei diesem Prinzip eingesetzt werden.

10 Die in Fig. 2 gezeigte Testvorrichtung wird bei einer Ausrichtung der Kartusche (5) senkrecht nach oben, mit nach unten gerichteten Ventilstamm (7) verwendet. Wenn beispielsweise durch Drücken auf den nach oben gerichteten Boden der Kartusche Treibmittel freigesetzt wird, fließt das Treibmittel zunächst in den Verdampfer (6) und von da aus als Treibgas über eine Zuleitung im

15 Anschlussstück (4) in die Pulverkavität (1). Das Treibgas treibt dann das Pulver der Pulverkavität (1) durch die Düse (3) aus. Durch die Verwendung des Treibmittels HFA R 134A mit einem Druck von etwa 6 bar bei Raumtemperatur werden vorteilhafterweise im System größere Flussgeschwindigkeiten als mit konventionellen Fluorkohlenwasserstoffen erzielt, die abgefüllt lediglich Drücke im

20 Bereich von 2 bis 4 bar aufweisen.

Der Verdampfer (6) bewirkt, dass das mit dem Dosierventil abgegebene, abgemessene Treibmittel, das in der Kartusche (5) flüssig vorlag, komplett in den gasförmigen Zustand überführt wird, bevor es der Pulverkavität (1) zugeführt wird.

Das Treibmittel wird dabei gewissermaßen getrocknet. Dadurch wird verhindert, dass flüssiges Treibmittel das Pulver verklumpt. Verklumptes Pulver lässt sich wesentlich schlechter dispergieren und die Lungengängigkeit der bei der Zerstäubung erzeugten Aerosol-Partikel verschlechtert sich. Videoaufnahmen mit einer Hochgeschwindigkeitskamera, mit der durch einen transparenten Boden der Pulverkavität (1) das Innere der Pulverkavität (1) während der Zuleitung von Treibmittel beobachtet wurde, belegen, dass es ohne die Verwendung eines Verdampfers (6) zu besagter Verklumpung kommt, während bei Verwendung des im Folgenden im Detail beschriebenen Verdampfers keine Agglomerate oder Verklumpungen mehr zu erkennen waren.

Fig. 3 zeigt einen möglichen Aufbau eines solchen Verdampfers (6). In der gezeigten Ausführungsform für den Einsatz in einer Testvorrichtung ist der Einlass des Verdampfers (6) so gestaltet, dass er einerseits eine Aufnahme (8a) für einen handelsüblichen Ventilstamm (7) einer Kartusche (5) aufweist und andererseits der Auslass (9c) so gestaltet ist, dass das Äußere des Verdampfers (6) an dieser Stelle gerade die Form eines Stammes (9d) mit den gleichen Abmessungen wie bei einem handelsüblichen Ventilstamm aufweist, beispielsweise einen Durchmesser von 2 Millimetern. Dementsprechend weist auch das Anschlussstück (4) eine Ventilstammaufnahme auf, an der für Versuchszwecke wie hier gezeigt der Verdampfer (6) oder wahlweise direkt die Kartusche (5) angeschlossen werden kann.

Der dargestellte, vorzugsweise rotationssymmetrisch gestaltete Verdampfer (6) beinhaltet einen Körper (9) mit einem vorzugsweise zylinderförmigen Hohlraum

(9a). Der Boden des Hohlraums ist vorzugsweise als Trichter (9b) gestaltet, von dessen Mitte der Auslass (9c) als Kanal abgeht. Verschlossen wird der Hohlraum (9a) des Verdampfers durch einen Deckel (8), dessen Flansch (8b) in den oberen Bereich des Hohlraums (9a) eingetaucht wird. Vorzugsweise werden der Körper  
5 (9) und der Deckel (8) des Verdampfers (6) mittels einer Dichtung (10) gegeneinander abgedichtet. Diese Dichtung (10) ist beispielsweise bei einem rotationssymmetrischen Verdampfer (6) ein ringförmiges Bauteil aus einem elastomeren Material. Die Dichtung wird beispielsweise in eine Sicke (8c) am Flansch (8b) des Deckels (8) eingelegt. Der Deckel weist eine  
10 Ventilstammaufnahme (8a) passend zur Aufnahme eines Ventilstamms einer handelsüblichen Kartusche (5) und eine Durchführung auf, die sich bevorzugt über einen Innenkonus (8d) zum Hohlraum (9a) hin öffnet. Bevorzugt wird am den oberen Bereich des Ventilstamms (7) eine zusätzliche Dichtung, beispielsweise in Form eines O-Rings, angebracht, so dass keine Umgebungsluft entlang des  
15 Ventilstamms (7) über die Ventilstammaufnahme (8a) ins System gelangt. Die Wirkung des Verdampfers (6) basiert auf Wärmetausch-Mechanismen. Der Verdampfer (6) selbst besteht vorzugsweise aus Metall und der Hohlraum ist bevorzugt ebenfalls mit vorzugsweise metallenen Bauteilen gefüllt, die im Folgenden als Wärmetausch-Elemente bezeichnet werden. Das in der Kartusche  
20 (5) unter Druck flüssig gehaltene Treibmittel verdampft unter Normaldruck, im Ausführungsbeispiel bereits ab etwa -25°Celsius. Kann es also im Hohlraum des Verdampfers (6) expandieren, so wechselt es vom flüssigen in den gasförmigen Zustand. Die Wärmetausch-Elemente unterstützen bzw. beschleunigen diese

Verdampfung, in dem sie Wärme an das an ihnen entlang strömende Treibmittel abgeben. Die Wärmetausch-Elemente haben hierzu bevorzugt eine möglichst große Oberfläche. Hierdurch wird die gesamte innere Oberfläche des Verdampfers, d.h. die Kontaktfläche für den Wärmetausch-Mechanismus, erhöht und das Totvolumen, d.h. der freie Raum innerhalb des Verdampfers, verkleinert. Als Material werden für alle Bauteile des Verdampfers Metalle bevorzugt, da sie eine hohe Wärmeleitfähigkeit aufweisen und dadurch die Verdampfung des auf sie auftreffenden Treibmittels begünstigen. Möglich ist die Verwendung der meisten bei Raumtemperatur fester Metalle, wobei Edelstähle besonders bevorzugt sind, da sie zu den meisten Treibmitteln insofern eine gute Kompatibilität aufweisen, als dass keine Bestandteile des Metalls vom Treibmittel aufgenommen und der Zerstäubung zugeführt werden. Edelmetalle wie Silber und Gold wären ebenfalls gut geeignet, scheiden aber aus Kostengründen meistens aus. Sowohl für den Körper (9) des Verdampfers (6) als auch für Wärmetausch-Elemente in seinem Hohlraum (9a) werden hier konkret Aluminium, Edelstahl oder Kupfer als Materialien bevorzugt. In einer bei Versuchen verwendeten Ausführungsform ist der Körper (9) des Verdampfers (6) aus Aluminium, und der Hohlraum (9a) ist mit Kugeln (11) aus Edelstahl gefüllt. Je nach Verdampfungsverhalten des gewählten Treibmittels kann es gegebenenfalls ausreichen, wenn lediglich die Wärmetausch-Elemente aus Metall sind und der Körper (9) selbst aus Kunststoff ist. Dies bietet Kostenvorteile bei der Produktion. Der Verdampfer kann hinsichtlich seiner Länge und damit auch der Anzahl an Wärmetausch-Elementen variiert werden, um an die verwendete Menge Treibmittel angepasst zu werden. So kann bei der

Verwendung von kleinen Treibmittelmengen ein kleinerer bzw. kürzerer Verdampfer verwendet werden. Im Rahmen von Untersuchungen wurden beispielsweise in Verbindung mit Dosierventilen, die 50 Mikroliter Treibmittel abgeben, ein Verdampfer (6) mit 6 Millimeter langem Innenraum und gefüllt mit 27

5 Stahlkugeln von 2 Millimeter Durchmesser eingesetzt. In Verbindung mit 100 Mikroliter-Ventilen wurde ein 12 Millimeter langer Verdampfer (6) mit 48 Kugeln (11) eingesetzt. Dieses Verhältnis von Verdampferlänge bzw. Anzahl von Kugeln (11) zum Volumen des eingesetzten Dosierventils ist beliebig skalierbar – auch für größere Dosierventile.

10 Damit keine der Kugeln (11) den Auslass (9c) im Boden des Trichters (9b) verlegt, liegt beim konkreten Ausführungsbeispiel im Trichter (9b) ein gewundener Draht (12) beispielsweise aus Kupfer, der die Kugeln (11) vom Auslass (9c) fernhält. Wahlweise können die Metallkugeln auch ganz durch einen langen, dünnen gewickelten Metalldraht im Hohlraum (9a) ausgetauscht werden. Im

15 Ausführungsbeispiel haben die Kugeln (11) einen Durchmesser von 2 Millimetern, und dem steht ein Auslass (9c) mit einem Durchmesser von 1 Millimeter gegenüber.

Insgesamt ist die Gestalt bzw. die Anordnung der Bauteile so gewählt, dass der Verdampfer (6) einerseits zwar eine möglichst große innere Oberfläche für eine

20 effiziente Verdampfung des Treibmittels aufweist, andererseits die Füllung mit Wärmetausch-Elementen hinreichend viele kleine freien Querschnitte aufweist, so dass sein Strömungswiderstand nicht so hoch wird, d.h. dass er das durch ihn durch geleitete Treibmittel nicht zu sehr verlangsamt. In diesem Zusammenhang

wird hier bezogen auf Luft ein Strömungswiderstand von um die  $465000 \sqrt{\text{N*s/m}^4} \pm 10\%$  bevorzugt (für Treibmittel sind noch geringere Strömungswiderstände als Luft zu erwarten). Dies entspricht einem zustande kommenden Fluss von 10 Liter pro Minute bei einem Druckabfall von 6 Kilopascal (ein geringerer Fluss als 5 Liter pro Minute bei einem Druckabfall von 6 Kilopascal würde beispielsweise einen ungünstigeren Strömungswiderstand darstellen, das Treibgas würde auf seinem Weg durch den Verdampfer dann deutlich abgebremst). Der Strömungswiderstand des Verdampfers wird durch seine Geometrie und durch die Größe und Form der in ihm enthaltenen Wämetausch-Elemente beeinflusst. Bei der hier bevorzugten Auslegung ermöglichen die Zwischenräume zwischen den Kugeln eine gute Durchströmbarkeit des Verdampfers, die Konturen in Übergangsbereichen sind durch die Verwendung von Konus-Strukturen strömungstechnisch günstig und die Kugelform der Wämetausch-Elemente trägt ebenfalls dazu bei, dass sich keine oder nur geringe Turbulenzen in der Strömung bilden. Dadurch kommt es im Verdampfer nur zu einer geringen Druckabsenkung des Treibmittels, der Gasstrom wird also nur wenig verlangsamt. Dies ist in sofern von Vorteil, als dass eine hohe Geschwindigkeit des Treibmittels wesentlich für eine gute Dispersion des Pulvers ist.

Die Geschwindigkeit des Treibmittels bei Eintritt in die Pulverkavität (1) kann durch die Größe der Durchmesser der Zuführungskanäle beeinflusst, insbesondere gedrosselt werden. Im Fall der Testvorrichtung können verschiedene Anschlussstücke (4) mit unterschiedlich breiten Zuführkanälen getestet werden. Bei den hier zugrunde liegenden Messergebnissen wurden Kanaldurchmesser im

Bereich von 0,2 bis 2 Millimeter zwischen Verdampfer (6) und Pulverkavität (1) getestet, wobei sich Durchmesser im Bereich von 1 bis 2 Millimeter als besonders geeignet erwiesen. Im Falle eines für Massenproduktion geeigneten Inhalators ist aus Kostengründen anzuraten, den Verdampfer (6) mit geeignet bemessenem  
5 Auslass (9c) direkt an die Pulverkavität (1) anzuschließen.

Einerseits ist eine hohe Geschwindigkeit des Treibmittels bei Eintritt in die Pulverkavität (1) vorteilhaft in Bezug auf die Dispersion des Pulvers und somit für die Inhalierbarkeit der vom Zerstäuber ausgegebenen Aerosolpartikel ist,  
10 andererseits ist es aber nicht wünschenswert, wenn der ganze Zerstäubungsvorgang innerhalb eines kleinen Bruchteils einer Sekunde abgeschlossen ist. (gemäß Beobachtungen mit einer Hochgeschwindigkeitskamera sprüht eine Treibgaskartusche mit einem 100 Mikroliter-Ventil ca. 50 bis 60 Millisekunden.) Dies würde es einem Patienten  
15 erschweren, sein Einatemverhalten mit der Erzeugung des einzuzatmenden Aerosols zu koordinieren. Daher wurde hier ein Verfahren entwickelt, den Zerstäubungsvorgang in mehrere kurze Zerstäubungsvorgänge aufzuteilen und diese in einem Zeitintervall zusammenzufassen, das in seiner Dauer einem Einatemzug eines Patienten entspricht. Ein Zeitintervall, das sich gut für eine  
20 solche Koordination eignet, hat die Größenordnung von 1 Sekunde. Durch die Zerlegung der Zerstäubung in mehrere gestaffelte Vorgänge kann die Aerosol-Ausgabe insgesamt verlangsamt werden, während das Treibmittel selbst mit der

für die Dispersion des Pulvers so geeigneten hohen Geschwindigkeit in der Pulverkavität (1) eintrifft.

Im Folgenden werden hierzu verschiedene Aufbauten vorgestellt, die dazu geeignet sind, mehrere aufeinanderfolgende Treibmittel-Druckstöße (Pulse) abzugeben.

Das Flussbild in Fig. 4a zeigt eine Anordnung, in der Treibmittel aus einer Kartusche K gepulst einem Zerstäuber I zur Erzeugung des Aerosols A zugeführt wird. Das flüssige Treibmittel aus dem Dosierventil der Kartusche K wird zu einem hydraulischen Magnetventil V geleitet (beispielsweise ein handelsübliches 2/2-Wege-Flipper-Magnetventil). Das Magnetventil V öffnet und schließt sich im Bereich von Millisekunden und entlässt dabei eine über die Öffnungszeit definierte Menge Treibmittel in den am Zerstäuber I angeschlossenen Verdampfer oder Wärmetauscher WT. Mittels eines handelsüblichen Pulsgenerators G, der zur Steuerung des Magnetventils V verwendet wird, werden die Dauer der Öffnungszeit, Anzahl und zeitlicher Abstand der Pulse eingestellt. In diesem Aufbau werden die Treibmittelstöße flüssig abgemessen. Ein Abmessen des bereits verdampften Treibmittels wäre theoretisch auch möglich, hat aber den Nachteil, dass bei jedem Puls das Restvolumen Gas und der daraus resultierende Druck kleiner werden.

Ein Volumen  $V_1$  von 100 Mikroliter flüssiges Treibmittel R134a besitzt bei Raumtemperatur eine Dichte  $D$  von 1210 [kg/m<sup>3</sup>]. Anhand der molaren Masse  $M$  von 0,1024 [kg/mol] ergibt sich mit der Umformung gemäß  $n = D \cdot V_1 / M$  eine Stoffmenge  $n$  von 0,00118 mol. Aus dem idealen Gasgesetz  $p = n \cdot R \cdot T / V_2$  ergibt

sich bei Raumtemperatur  $T$ , dem Normaldruck  $p$  und der idealen Gaskonstante  $R$  näherungsweise ein Volumen  $V_2$  von ca. 28 Milliliter für die in den gasförmigen Zustand überführte Treibmitteldosis.

Für eine besonders gute Dispersion des Pulvers, auf das die Treibmittelpulse im Zerstäuber geleitet werden, ist es vorteilhaft, möglichst scharf begrenzte Pulse  
5 ohne große Geschwindigkeitsvariation im Treibmittel zu haben. Der Wechsel aus Abreißen der Strömung gefolgt von sehr schnellen Strömungsbeschleunigungen begünstigt die Dispersion, führt also zu einer besseren Lungengängigkeit der Aerosolpartikel bzw. zu einem höheren Feinanteil (FPD). Das Ventil zur  
10 Erzeugung der Treibmittelpulse lässt sich also bevorzugt quasi sprungartig öffnen und schließen. Insbesondere ist das Ventil so gewählt, dass die Öffnungs- oder Schließbewegung wesentlich weniger Zeit in Anspruch nehmen als für die Verzögerung zwischen zwei Pulsen. Das hydraulische Magnetventil mit  
15 Vergleichsweise deutlich weniger geeignet war eine völlig andere Anordnung (nicht dargestellt), bei der versucht wurde, die Pulsung des Treibmittels in Form von verflüssigtem Gas aus einer Kartusche (5) durch Einleitung in rotierende Kavitäten von 7 bis 23 Mikroliter Volumen (nach Kartuschen- Dosierventil mit Volumen von 100 Mikroliter) und anschließende Abgabe des Treibmittels aus den  
20 Kavitäten in das Zerstäubersystem herzustellen. Durch die Verwendung von solchen rotierenden Kavitäten (vorgesehen zwischen Kartusche (5) und Verdampfer (6), Drehung beispielsweise unterstützt durch einen Elektromotor) konnten bei Messungen zwar die Entleerung von Pulverkavitäten (1) ein wenig

verbessert werden (Werteverbesserung um bis zu 10% hin zu größeren Drehzahlen im Messbereich zwischen 700 und 2000 Umdrehungen pro Minute und zu kleineren Volumina der Kavität); diese kleine Verbesserung bzgl. der Pulverausbringung ging jedoch einher mit einer deutlichen Verschlechterung der Dispersion der auszubringenden Formulierung (um 30% geringerer inhalierbarer Wirkstoffanteil). Gründe für die schlechtere Dispergierung waren dabei vermutlich zum einen, dass durch die Anordnung die sich auf die Güte der Zerstäubung auswirkende Geschwindigkeit des Treibmittels abgebremst wurde, und zum anderen, dass die Vorrichtung zur Pulserzeugung wegen der Anforderung der Drehbarkeit nicht komplett gasdicht war und somit der Treibmittelstrom zwischen den Pulsen nie ganz abbrach (die mit dieser rotierenden Anordnung erzeugten Pulse stellten also lediglich eine Oszillation eines anhaltenden Treibmittelstromes da).

Bei Verwendung einer Magnetventil-Anordnung (gemäß Fig. 4a und Fig. 4b) können die Pulse jedoch bemessen werden, ohne dass es zu permanenten Restströmungen von Treibgas oder zu einer maßgeblichen Abbremsung des Treibgases selbst kommt. Für die im Rahmen dieser Entwicklung mit der Magnetventil-Anordnung durchgeführten Messungen wurden zwischen zwei Pulsen bedingt durch die technischen Gegebenheiten des Magnetventils und seiner Ansteuerung mindestens 100 Millisekunden Verzögerung zwischen zwei Pulszeiten angesetzt. Unter der Maßgabe, die Zeit der Treibmittelausgabe auf nahezu eine ganze Sekunde zu strecken, wurde Treibmittel aus 100 Mikroliter-

Dosierventilen bei Ventil-Öffnungszeiten von 7 bis 30 Millisekunden in 12 bis 5 Pulse zerlegt, Treibmittel aus 50-Mikroliter-Dosierventilen wurde bei 7 Millisekunden Ventil-Öffnungszeit in 5 Pulse zerlegt.

- 5 Fig. 4a zeigt einen analog zu Fig. 2 als Testvorrichtung ausgebildeten Zerstäuber mit einer Ansteuerung gemäß Fig. 4b. Die Kartusche (5) ist mit ihrem Ventilstamm (7) an einer entsprechenden Anschlussstelle einer Flanschplatte (14) angeschlossen. Über einen Kanal in dieser Flanschplatte (14) wird das Treibmittel aus der Kartusche einem handelsüblichen Magnetventil (13) bzw. Magnetventil-
- 10 Einheit zugeleitet. Der Übergang zwischen Flanschplatte und die Magnetventil-Einheit um die Zu- und Abflüsse kann bei geeigneter Materialwahl (z.B. zweier Kunststoffe) durch festes Anpressen von Flanschplatte (14) und Magnetventil-Einheit gegeneinander oder durch zusätzliches Einfügen von Dichtelemente zwischen Flanschplatte (14) und Magnetventil-Einheit abgedichtet werden.
- 15 Anschlussstelle und Kanal bis zum Magnetventil (13) sind so ausgelegt, dass ihr inneres Volumen die bei Betätigung des Ventils der Kartusche (5) abgegebene Menge Treibmittel aufnehmen kann, d.h. z.B. beträgt dieses innere Volumen mindestens 100 Mikroliter bei Verwendung eines 100-Mikroliter-Dosierventils in der Kartusche (5). Somit liegt dann nach Auslösung des Dosierventils die
- 20 gesamte, für eine Dosisausbringung vorgesehene Treibmittelmenge direkt am Magnetventil (13) an. Darüber hinaus sind die Kanäle in der Flanschplatte (14) insgesamt jedoch so klein und kurz bemessen, dass das Totvolumen darin möglichst gering gehalten wird.

Durch geeignete Einstellungen am angeschlossenen Pulsgenerator wird die in der Flanschplatte (14) eingebrachte Treibmittelmenge dann portionsweise durch das Magnetventil (13) durchgelassen, so dass die erfindungsgemäßen Treibmittelpulse entstehen. Je kürzer die Öffnungszeiten des Magnetventils (13) sind, umso kleinere Volumina des Treibmittels werden abgetrennt bzw. portioniert und umso mehr Treibmittelpulse werden erzeugt. Bei den hier zugrunde liegenden Messungen wurde beispielsweise mit Öffnungszeiten  $t_1$  im Bereich von 7 bis 40 Millisekunden und Verschlusszeiten  $t_2$  im Bereich von 100 bis 200 Millisekunden gearbeitet. Das beigefügte Diagramm in Fig. 4d zeigt die Abhängigkeit der Ausbringung aus einer mit 50mg der Formulierung mit 32,5% Wirkstoff befüllten Pulverkavität als Extrapolation aus den entsprechenden Messergebnissen. Hiernach ergäbe sich eine besonders gute Ausbringung des Pulvers bei Öffnungszeiten  $t_1$  im Bereich zwischen 13 und 24 Millisekunden, insbesondere bei höheren Verschlusszeiten  $t_2$ , insbesondere bei Verschlusszeiten  $t_2$  oberhalb von 160 Millisekunden. Insgesamt nimmt jedoch der Einfluss der Verschlusszeit  $t_2$  tendenziell zu kleineren Öffnungszeiten  $t_1$  hin zu (gerade kurzen Pulsen wirken also bzgl. der Ausbringung der des Pulvers aus der Kavität vermutlich am effektivsten, wenn alle durch die einzelnen Pulse in der Kavität erzeugten Strömungen zwischen den Pulsen komplett zum Erliegen gekommen sind). An diesem Diagramm ist auch zu sehen, wie stark die Pulsung des Treibmittels die Ausbringung des Pulvers aus der Pulverkavität (1) verbessern kann: Vergleichsmessung ergaben für die gleiche Kavität (wannenförmige Kavität gemäß Fig. 7a von 3 Millimeter Tiefe), bei gleicher Befüllung und gleicher

verwendeter Düse (0,5 Millimeter Durchmesser des Düsenkanals (3a)), dass die Verwendung der Treibmittelpulsung die Entleerung der Kavität von etwa 66% (ohne Pulsung) auf 86% erhöhen kann.

Die vergleichsweise höchsten Feinanteilstwerte für die ausgebrachte Dosis wurden  
5 allerdings mit den kleinsten Öffnungszeiten  $t_1$  von 7 oder 10 Millisekunden, wobei der Feinanteil zudem anscheinend kaum von der Verschlusszeit  $t_2$  abhängt. Aus diesem Grund und weil es wegen der besseren Koordination eines Einatemvorgangs mit der Pulssequenz wünschenswert ist, die gesamte Sequenz nicht länger als 1 Sekunde werden zu lassen ist die Verwendung von  
10 Öffnungszeiten  $t_1$  im Bereich von lediglich 7 Millisekunden und Verschlusszeiten  $t_2$  von etwa lediglich 100 Millisekunden gut für die Anwendung des Zerstäubers als Inhalator geeignet.

Der Auslass der Magnetventil-Einheit ist wiederum mit einem anderen Kanal in der Flanschplatte (14) verbunden und dieser weitere Kanal führt zu einem Auslass,  
15 der so gestaltet ist, dass geradewegs der Verdampfer (6) an ihn angeschlossen werden kann. Bevorzugt ist der Auslass an der Flanschplatte (14) hierzu als Deckel (8) zum Verdampfer (6) gestaltet, so dass der Körper (9) des Verdampfers (6) direkt an die Flanschplatte (14) angeschlossen werden kann. Dies trägt zu einer kurzen Auslegung der Kanalwege zwischen Magnetventil (13) und  
20 Verdampfer (6) und somit zu einer Reduzierung möglicher Totvolumina bei. In seiner Ausgestaltung als Deckel (8) des Verdampfers (6) weist der Auslass an der Flanschplatte (14) einen Vorsprung mit zentraler Kanal-Öffnung auf, wobei dieser Vorsprung geradewegs oben in den Körper (8) des Verdampfers (6) passt. Für

das Ausführungsbeispiel eines radial symmetrischen Verdampfers (6) gemäß Fig. 3a und 3b bedeutet dies, dass der Auslass an der Flanschplatte (14) als außen zylindrischer Vorsprung gestaltet ist. Im Innern weist dieser Auslass vorzugsweise einen Innenkonus (8d) auf, durch den das zum Verdampfer (6) geleitete

5 Treibmittel möglichst weit über die Wärmetauschelemnete bzw. die Kugeln (11) des Verdampfers (6) verteilt wird. Im Falle des Aufbaus als Testvorrichtung, kann der Auslass der Flanschplatte (14) alternativ auch die Form eines Ventilstammes (7) haben, der zu Vergleichszwecken an beliebige Module der Testvorrichtung angeschlossen werden kann. Bei so einer Gestaltung könnte die Verwendung des

10 ursprünglichen Deckels (8) des Verdampfers (9) natürlich nicht entfallen, sondern der Deckel (8) würde als Verbindungselement gebraucht.

Bevorzugt ist die Flanschplatte (14) aus einem gegenüber dem Treibmittel resistenten Kunststoff gefertigt, beispielsweise aus PEEK (Polyetheretherketon). Insbesondere sollte die Anschlussplatte (14) nicht aus Metall sein, damit das

15 Treibmittel so wenig wie möglich vor Eintritt in den Verdampfer (6) verdampft bzw. in flüssiger Phase das Magnetventil (13) durchläuft.

Fig. 4c zeigt ein Flussbild zu den Abläufen eines mit Treibgas unterstützten Zerstäubers. Alternativ zur Anbringung einer mit Treibmittel in flüssiger Form

20 gefüllten Kartusche (5) wird in dieser Ausführungsform ein Zerstäuber mit gasförmigem Treibmittel betrieben. Prinzipiell kann gasförmiges Treibmittel wie Druckluft oder Stickstoff direkt in eine Pulverkavität geleitet werden, da es keine flüssigen Bestandteile enthält. Das Einsetzen eines Verdampfers ist dann nicht

nötig. In der Regel sind Anordnungen mit angeschlossenen Druckgasleitungen und/oder angeschlossenen Gasflaschen allerdings so umfangreich, dass sie sich nur für den Einsatz als Standgerät z.B. in einem Labor nicht aber für portable Handgeräte eignen. Dieses System ist beispielsweise insbesondere für die  
5 Durchführung von Versuchen zum Einfluss der Variation von Faktoren wie Pulsanzahl, Verschlusszeit und Druck geeignet.

In Fig. 4c ist schematisch skizziert, wie ein Treibgas aus einer Quelle Q (beispielsweise eine laborübliche Stickstoff- oder Druckluftleitung oder eine Gasflasche) über einen Druckregler  $R(p)$  und einen Strömungsregler  $R(F)$  zu  
10 einem pneumatischen Magnetventil V geleitet werden. Mit dem Strömungsregler  $R(F)$  wird auch bei unterschiedlichen vorgegebenen Drücken eine Strömung konstanter Stärke eingestellt. Der Luftstrom wird dabei mit einem handelsüblichen Flussmessgerät gemessen. Das darauf folgende Magnetventil V öffnet und schließt sich im Bereich von Millisekunden und entlässt dabei eine über die  
15 Öffnungszeit definierte Menge Stickstoff in den Zerstäuber I, aus dem folglich das Aerosol A abgegeben wird. Mittels eines Pulsgenerators G, der zur Steuerung des Magnetventils V verwendet wird, werden die Dauer der Öffnungszeit, Anzahl und zeitlicher Abstand der Pulse eingestellt.

Bei geöffnetem Magnetventil V der Anordnung gemäß Fig. 4a treten 100 Mikroliter  
20 flüssiges Treibmittel aus einer Kartusche in ca. 50-60 Millisekunden aus (belegt durch Aufnahmen mit einer Hochgeschwindigkeitskamera). Zur besseren Vergleichbarkeit von Messergebnissen kann man auch bei Verwendung einer Quelle Q das gleiche Gasvolumen wie bei einem Kartuschen-Treibgasstoß mit

100 Mikrolitern pro Auslösung und mittels Pulsen eine auf bis zu 1 Sekunde verlängerte Sprühzeit nachstellen und hat dabei z.B. folgende Möglichkeiten, die Pulsstöße für das zuvor berechnete Treibmittelvolumen von 28 Millilitern einzustellen:

Anzahl Pulse	Öffnungszeit des Magnetventils in Millisekunden	Maximale Verzögerung zwischen den Pulsen in Millisekunden
1	50	-
2	25	500
3	16,7	330
4	12,7	200
8	6,25	125
9	5,2	110
16	3,125	60

5

Für die im Rahmen dieser Entwicklung durchgeführten Messungen wurden zwischen zwei Pulsen bevorzugt mindestens 50 Millisekunden Verzögerung angesetzt, d.h. eine Verschlusszeit  $t_2$  von 50 Millisekunden zwischen zwei Öffnungszeiten  $t_1$  des Ventils. Bei den Messungen wurde die Zahl der Pulse im

10 Bereich von 1 bis 16 und die Verschlusszeit  $t_2$  im Bereich von 50 bis 400 Millisekunden variiert. Dabei zeigte sich ein Trend zur besseren Entleerung der Pulverkavität (1) mit steigender Anzahl der Pulse (hier verbunden mit kürzeren Öffnungszeiten) und wachsender Verschlusszeit zwischen den Pulsen. Gute

15 Ergebnisse hinsichtlich der Ausbringung von Pulver aus der Pulverkavität ergaben sich entsprechend bei jeweils mittlerer Einstellung – extrapoliert insbesondere für den Bereich von 7-10 Pulsen bei 200 bis 100 Millisekunden Verzögerung. Diese Pulszahl entspricht bezogen auf die anhand von Fig. 4a vorgestellte Anordnung Öffnungszeiten  $t_1$  von 5 bis 7 Millisekunden.

Versuche mit Druckvariationen des Treibgases im Bereich zwischen 2 und 6 bar und Variationen der Pulszahlen im Bereich von 1 bis 16 zeigten anhand einer Pulverkavität (1) mit 0,19 Milliliter Innenvolumen (entsprechend 45 Milligramm Laktose oder 50 Milligramm der Laktose-basierten Formulierung mit 32,5%  
5 Wirkstoff), dass sich sowohl die Ausbringung des Pulvers aus der Pulverkavität (1) als auch der Feinanteil der ausgebrachten Partikel mit steigendem Druck erhöht. Der Effekt des Drucks insbesondere auf den Feinanteil nimmt dabei zunächst bei steigender Anzahl der Pulse zu. Für den Bereich einer Pulszahl von 7-14 (entsprechen Öffnungszeiten von 7 bis 4 Millisekunden) zeigten die  
10 Versuchsergebnisse bei höheren Drücken die höchsten Werte. In diesem Pulsbereich konnten vermutlich in der Pulverkavität Druckspitzen ankommen, die besonders günstig für die Deagglomeration der Partikel sind. Bei größeren Pulszahlen scheint der Einfluss des Drucks wieder abzunehmen (vermutlich sind dann die Ventilöffnungszeiten zu kurz, als dass die volle Druckhöhe von vor dem  
15 Ventil sich hinter dem Ventil wieder aufbauen kann).

Insgesamt zeigten die Aerosolmessergebnisse, die unter Verwendung der vorgestellten Zerstäuber-Vorrichtungen mit gepulster Treibmittelzuführung erzielt wurden, dass durch die Verwendung einer hohen Anzahl von Pulsen und lange  
20 Verzögerungszeiten zwischen den Pulsen die Wirkstoffausbringung und der Feinanteil der ausgebrachten Dosis erhöht werden kann. Vergleichsmessungen zeigten eine Erhöhung des Feinanteils auf einen Wert entsprechend etwa 130% des mit einer entsprechenden Vorrichtung ohne Magnetventil erzeugten Wertes.

Insgesamt konnten bei den dieser Schrift zugrunde liegenden Messungen bei Verwendung von sowohl Magnetventil (13) zur Treibmittelpulsung als auch Verdampfer (6) sehr hohe Mengen an pulverförmigen Formulierungen aus Pulverkavitäten (1) ausgebracht werden: So war es beispielsweise möglich, von  
5 75 Milligramm einer Pulvermischung mit 98% Fenoterol 16,5 Milligramm Fenoterol tatsächlich als Feinanteil zu gewinnen (bei einer Entleerung der Pulverkavität (1) von 92,5%, bei einer angelegten Flussrate von 30 Litern pro Minute). Bei Verwendung einer solchen Treibmittel-getriebenen Vorrichtung mit Verdampfer und Magnetventil schien im Rahmen der hier durchgeführten Messungen die  
10 Stärke der am Mundstück des Zerstäubers angelegten Flussrate keinen signifikanten Einfluss auf den Feinanteil des ausgebrachten Dosis mehr zu haben (getestete Flussraten variierten im Bereich von 30 bis 90 Litern pro Minute).

In Fig. 5a, b und c sind verschiedene Kanalstrukturen zu sehen, die jeweils einen  
15 mikrofluidischen Oszillator (15) bilden, wie er insbesondere alternativ zum anhand von Fig. 4 beschriebenen Magnetventil (13) in die Treibmittelzuführung eines Geräts zur Zerstäubung eingefügt werden kann. Vorzugsweise befindet sich dieser mikrofluidische Oszillator (15) im Strömungsverlauf ebenfalls zwischen der mit Treibmittel bzw. flüssigem Treibgas befüllten Kartusche (5) mit Dosierventil  
20 und dem der Einleitung in die Pulverkavität (1) vorgeschalteten Verdampfer (6).

Der Strömungsverlauf in Fig. 5 a-d ist von oben nach unten abgebildet. In einer Einbausituation wird der Ausgang des Dosierventils der Kartusche (5) an den

Einlasskanal (15a) der Kanalstruktur angeschlossen. In den Ausführungsformen des mikrofluidischen Oszillators (15) nach Fig. 5a, 5b und 5c gabelt sich der Einlasskanal (15a) an einer Gabelung in zwei Teilkanäle (15b) auf. Die Gabelung ist dabei bevorzugt so gestaltet, dass sich die Flüssigkeit möglichst reibungsarm an die (auf die Kanalstruktur insgesamt bezogen) jeweils inneren Wände (15c) der 5 Teilkanäle (15b) anschmiegen kann. Der Beginn der Gabelung kann hierzu beispielsweise V-förmig (wie in Fig. 5a, 5b und 5c zu sehen) oder kreisbogenförmig ausgelegt sein, insbesondere ist die Gabelung dabei symmetrisch zu der durch den Einlasskanal (15a) gebildeten Achse ausgebildet.

10 Die gesamte Kanalstruktur weist bevorzugt eine Spiegelsymmetrie um die durch den Einlasskanal (15a) gebildete Achse auf. Im weiteren Verlauf krümmen sich die Teilkanäle (15b) nach innen und münden in einen Mischbereich (15d) ein. Dabei werden sie entsprechend des Coanda-Effekts bevorzugt immer an der jeweils inneren Wand entlang geführt. Bevorzugt wird die Strömung zusätzlich nach 15 Eintritt in den Mischbereich (15d) von den entsprechenden Innenwänden (durch geeignet gewählte Krümmungen der Wände) zumindest ein Stückchen entgegen der insgesamt durch Ein- und Auslass der Kanalstruktur vorgegebenen Hauptströmungsrichtung umgelenkt. In der in Fig. 5a gezeigten Ausführungsform werden die Flüssigkeitsströmungen unter Umständen bis zum oberen Rand des 20 Mischbereichs (15d) zurückgeführt, wo die Strömungen aus den beiden Teilkanälen (15b) dann spätestens wieder aufeinander treffen. In der Ausführungsform nach Fig. 5b und 5c werden die Fluidstrahlen aus den beiden Teilkanälen (15b) durch Vorsprünge (15e), die sich an die jeweiligen

Strömungsführungsabschnitte der Wand des Mischbereichs anschließen, mitten in den Mischbereich (15d) aufeinander zu geleitet. Ziel dieser Umlenkungen ist es, möglichst viele Wirbel im Mischbereich (15d) zu erzeugen. Durch diese Wirbel kommt der Abfluss des Fluids durch die Öffnung des Auslasses (15f) aus dem

5 Mischbereich (15d), der hier auch als Oszillationskammer bezeichnet werden kann, immer ins Stocken, wobei abwechselnd den jeweiligen Strömungen aus den beiden Teilkanälen (15b) der Vorrang gegeben wird, worauf es dazwischen auch zum Abbrechen der Strömung kommt. Dieses Verhalten war in

Strömungssimulationen gut zu erkennen. Durch den Betrieb mit verflüssigtem

10 Treibgas wird das „Stocken“ durch Gasblasenbildung im Mischbereich (15d) verstärkt. Bei den Verwirbelungen entstehen im Mischbereich (15d) Stellen mit unterschiedlichen Dichten im Fluid, so dass es zu Siedeverzügen und Gasblasenbildung kommt. Diese Gasblasen tragen dann ihrerseits noch zu einem schubartigen Austrieb des Fluids aus dem Mischbereich (15d) bei.

15 Optional (aber nicht notwendigerweise) kann anfangs in dem an den Auslass (15f) angeschlossenen Kanal noch ein Strömungsteiler vorgesehen sein, der gemäß dem Coanda-Effekt abwechselnd mal eine Strömung nach links für die Strömung aus dem ursprünglich rechten Teilkanal (15b) und mal eine Strömung nach rechts für die Strömung aus dem ursprünglich linken teilkanal (15b) begünstigt.

20

Fig. 5d zeigt einen alternativen mikrofluidischen Oszillator (15). In diesem Ausführungsbeispiel führt der Einlasskanal (15a) auf eine Erweiterung, in die von den Seiten ein Steuerungs- oder Lüftungskanal (15v) einmünden kann. An den

Erweiterungsbereich schließt sich eine Kanalgabelung an, wobei diese Gabelung in einen Teilkanal (15b) und einen Auslass (15f) aufgeht. Der Teilkanal (15b) ist dabei so gestaltet, dass er das durch ihn gelangende Fluid wieder seitlich in den Erweiterungsbereich (sozusagen als Zuführungskanal) zurückführt. Der

5 Erweiterungsbereich kann somit auch als Mischbereich (15d) bezeichnet werden. Die Symmetrie von Einlasskanal (15a) und Gabelung ist wie in den beiden vorherigen Ausführungsbeispielen wiederum so, dass gemäß dem Coanda-Effekt eine Strömung in beide Zweige der Gabel gleichermaßen begünstigt sind. Durch ein Druckgefälle, das beispielsweise seitlich über einen Lüftungskanal (15v)

10 anliegt, kann die Strömung beeinflusst werden beispielsweise zunächst in den Teilkanal (15b) zu strömen. Das erneute Austreten dieses Fluidstrahls als Zuführung in den Erweiterungsbereich kann dann die Vorzugsrichtung des Strahls in Richtung Auslass (15f) lenken, so dass kurzzeitig Fluid das Bauteil verlässt, aber verursacht durch den Lüftungskanal kann die Vorzugsrichtung wieder in

15 Richtung Teilkanal (15b) umschlagen, so dass sich ein oszillierendes System ergibt.

Über die Darstellungen von mikrofluidischen Bauteilen in Fig. 5a-d hinaus ist es auch möglich, Kanalstrukturen mit mikrofluidischem Oszillator vorzusehen, die

20 beispielsweise am Auslass des Mischbereichs so ausgelegt sind, dass es zur Verdampfung des bis dahin noch nicht gasförmigen Anteil des Treibmittels kommt, so dass ein sich als zusätzliches Bauteil im Strömungsverlauf anschließender

Verdampfer (6) entfallen kann, oder direkt in der die Kanalstruktur bildenden Einheit mit ausgebildet ist.

Möglichkeiten, die geschilderten Kanalstrukturen zu fertigen, bieten sich beispielsweise durch Silizium-Ätztechniken, LIGA-Verfahren oder durch sonstige

5 Verfahren zur Erzeugung von Mikrostrukturen, insbesondere mikrofluidischen Systemen. Abgestimmt auf solche Herstellungsverfahren ist die hier dargestellte Kanalstruktur vorzugsweise zweidimensional, d.h. sie besteht bevorzugt aus einer Platte, in der die Kanäle beispielsweise mit rechteckigem Querschnitt ausgebildet sind, wobei ein Deckel auf der Platte fixiert ist und so die Kanäle längsseitig  
10 verschließt.

In Fig. 1a ist zu sehen, wie ein Zuführkanal im Anschlussstück (4) geradewegs zur die Pulverkavität (1) führt und wie der Düsenkanal der Düse (3), die anhand von Fig. 6 a-c später genauer beschrieben wird, direkt von der Pulverkavität (1)  
15 abgeht. Für diese Anordnung bevorzugte Pulverkavitäts-Formen werden in Fig. 7a und in Fig. 7b und Fig. 7c gezeigt. Fig. 7a zeigt einen speziell für die Verwendung in einer Testvorrichtung entsprechend Fig. 2 aufgebauten Träger (1t), der die Pulverkavität (1) beinhaltet. Insbesondere für die Verwendung in einer in einer Testvorrichtung besteht der Träger (1t) oder zumindest der Bereich, der die  
20 Pulverkavität (1) bildet, vorzugsweise aus einem durchsichtigen Material wie beispielsweise PMMA, so dass die Entleerung der Pulverkavität (1) während der Zerstäubung bzw. während der Zuleitung von Treibmittel beispielsweise mit einer Kamera beobachtet werden kann. Die Pulverkavität (1) weist einen – hier in der

Abbildung – wannenförmigen Napf (1a) für die Aufnahme der medizinischen Formulierung bzw. des Pulvers auf. Die Öffnung des Napfs (1a) ist an der Oberseite des Trägers (1t) von einer Dichtungsnut (1b) umgeben, in die ein Dichtungsmaterial wie beispielsweise ein vorzugsweiser elastomerer O-Ring  
5 eingelegt wird, der beim Zusammenbau von Träger (1t) und Anschlussstück (4) das Innere der Pulverkavität (1) im Bereich zwischen Träger (1t) und Anschlussstück (4) umlaufend abdichtet. Die Öffnung des Napfs (1a) in Fig. 7a weist einen nahezu rechteckigen Querschnitt mit abgerundeten Ecken oder einen ovalen Querschnitt (nicht dargestellt) auf. Seine Länge ist in Strömungsrichtung  
10 größer als seine Breite, vorzugsweise ist er etwa doppelt so lang wie breit. Der Boden ist vorzugsweise abgerundet und/oder in den Wandbereichen zylindrisch gewölbt, so dass die Pulverkavität (1) im Napf (1a) keine Ecken aufweist, in denen sich Pulver festsetzen könnte. Bei Messungen mit der zuvor beschriebenen Testvorrichtung wurden hinsichtlich ihrer Tiefe verschieden große Näpfe (1a)  
15 verwendet: Bei gleichen Öffnungsquerschnitten wurden angepasst auf die jeweils für die Zerstäubung bereitgestellten Pulvermengen pro Pulverkavität (1), Napftiefen von 1, 2, 3 und 4 Millimetern getestet. In die entsprechenden Näpfe (1a) passten jeweils 15, 30, 45 und 70 Milligramm Laktose (bei beispielsweise 190 Mikroliter Volumen für den 3 Millimeter tiefen Napf (1a)). Bei den Testmessungen  
20 ergab sich ein besseres Entleerungsverhalten zu flacheren Näpfen (1a) hin: Bei Befüllung mit Laktose konnten für die Tiefen von 1, 2, 3 Millimeter ohne Pulsung des Treibmittels Entleerungsgrade von bis zu 85%, 80% und 70% erzielt werden. Im zusammengebauten Zustand mündet ein Zuführkanal aus dem Anschlussstück

(4) in der Nähe eines Endes des wannenförmigen Napfes (1a) und der Düsenkanal (3a) schließt sich in der Nähe des anderen Endes des Napfes (1a) an. Fig. 7b und Fig. 7c zeigen eine alternative, bevorzugte Ausführungsform der Pulverkavität (1). Diese Ausführungsform weist in vielen Dingen die gleichen

5 Merkmale (inklusive ihrer Anschlüsse) wie die anhand von Fig. 7a beschriebene Ausführungsform auf, doch weicht sie insofern davon ab, als dass der Napf (1a) nur noch in Querrichtung und nicht mehr in Längsrichtung symmetrisch ist. Die Pulverkavität (1) weist eine so genannte Tropfenform auf. Der „Bauch“ des Tropfens befindet sich dabei in der Nähe des Zuführungskanals und das schmale

10 Ende auf der Seite, wo sich der Düsenkanal (3a) anschließt. Vorzugsweise weist nicht nur die Öffnung des Napfes (1a), sondern auch sein Boden die Tropfenform auf. Besonders bevorzugt weist der Boden des Napfes (1a) einen ein wenig aus der Längsmittle in Strömungsrichtung verschobenen Tiefpunkt auf, der optional als kleine Abflachung (1d) gestaltet ist, und an diesen Tiefpunkt schließt sich in

15 Strömungsrichtung eine Schräge (1c) an. Diese Schräge (1c) verläuft dabei steiler als der Bodenverlauf des Napfes (1a) in Strömungsrichtung gesehen vor dem Tiefpunkt war. Auf diese Weise wird die Strömung bereits im Napf (1a) auf den sich anschließenden Düsenkanal (3a) ausgerichtet: Durch das spitze Zulaufen der Tropfenform wird die Pulverbeladene Strömung einerseits in ihrem Querschnitt

20 dem Eingangsquerschnitt am Düsenkanal (3a) angenähert und andererseits durch die Schräge gezielter in die Richtung des Düsenkanals (3a) geschickt. Vorzugsweise bildet die Schräge (1c) hierbei in Relation zur Oberfläche des Trägers (1t) den gleichen Winkel wie die Achse des angeschlossenen Düsenkanal

(3a), bzw. vorzugsweise setzt sich die Richtung der Schräge (1c) in der des Düsenkanals (3a) fort. Bei Testmessungen mit Laktose zeigten solche tropfenförmigen Pulverkavitäten (1) höhere Entleerungsgrade als die vergleichsweise linearen, wannenförmigen Pulverkavitäten (1) (wie sie anhand von Fig. 7a beschrieben wurden). Für bis zu 3 mm tiefe, tropfenförmige Pulverkavitäten (1) wurden bereits selbst ohne Pulsung der Treibmittelstöße Entleerungsgrade zwischen 95% und 100% erzielt (beispielsweise 99,4% gemessen mit Düsenquerschnitten von 50 Millimetern). Dabei wurden in der Regel Näpfe (1a) mit einer Tiefe von 3 Millimetern an der Abflachung (1d) und einem inneren Volumen von 50 Mikrolitern (entsprechen der Aufnahme von 21 Milligramm Laktose) verwendet. Angepasst an die jeweils für die Zerstäubung vorgesehene Pulvermenge, können die Tiefen der tropfenförmigen Näpfe (1a) analog zu denen der wannenförmigen Näpfe (1a) beispielsweise im Bereich zwischen 1 und 5 Millimeter Tiefe oder mehr verändert werden, nehmen aufgrund ihrer speziellen Geometrie jedoch bei gleicher maximaler Tiefe weniger Pulver als die wannenförmigen Näpfe (1a) auf.

Fig. 6b und Fig. 6c zeigen die Düse (3) im Detail. Sie weist einen zentralen Düsenkanal (3a) auf, der sich zu Beginn in einen Einlasskonus (3b) mit einem Einlasswinkel  $\alpha$  und zum Ende hin in einen Auslasskonus (3c) mit Auslasswinkel  $\beta$  öffnet.  $\alpha$  und  $\beta$  betragen bevorzugt beide  $5^\circ$ , aber auch andere, von einander abweichende Winkelgrößen sind möglich. Zwischen diesen beiden Konussen

weist der Düsenkanal (3a) einen so genannten zylindrischen Bereich auf, in dem der Querschnitt über eine definierte Länge (3l) konstant ist.

Die Anschlussseite (3g) mit der die Düse (3) in der dargestellten Ausführungsform der Testvorrichtung an die Pulverkavität (1) angelegt wird, ist entsprechend der Geometrien des Anschlussstücks (4) gegenüber der durch den Düsenkanal (3a) gebildeten Achse abgewinkelt, hier vorzugsweise um 45°. Bei diesem Winkel trifft zuvor auch das Treibmittel in einem 45° Winkel auf die Pulverkavität (1) aber auch andere insbesondere flachere Winkel sind möglich. Vorteilhaft ist es, hierbei den Abgang des Düsenkanals (3a) von der Pulverkavität (1) spiegelbildlich im gleichen Winkel wie die Zuleitung des Treibmittels auszulegen. Diese spiegelbildliche Auslegung ist hier abgestimmt auf die an die Pulverkavität (1) angeschlossene Düse (3) und ihren speziellen geradlinigen Aufbau. Bei der Wahl einer anderen Düse (3) wie beispielsweise einer Wirbeldüse oder einer Düse, deren Funktion eine vorangegangene Wirbelkammer bedingt, liegt diese geradlinige Anordnung unter Umständen nicht vor. Bei Verwendung einer Düse mit Wirbelkammer (nicht in den Abbildungen dargestellt) ist es abweichend von dem oben Gesagten zweckdienlich, wenn die Pulverkavität (1) selbst eine Wirbelkammer bildet, also z.B. einen kreisförmigen Durchmesser, vorzugsweise mit flachem Boden hat und der Treibmittelstrom nahe des Randes der Pulverkavität (1) eintrifft. Der Auslass der Düse liegt dann mittig über der Pulverkavität (1). Versuche mit solchen Wirbelkammern wurden auf diese Weise ebenfalls mit der hier geschilderten Testvorrichtung durchgeführt, lieferten aber bei den hier gemessenen vergleichsweise großen Pulvermengen aufgrund von hohen Rückständen in den

Pulverkavitäten schlechtere Zerstäubungsergebnisse (lediglich Entleerungsgrade von 60%) als die anhand von Fig. 6 detaillierter beschriebenen Düsenanordnungen in Verbindung mit den anhand von Fig. 7 beschriebenen Pulverkavitäten (1).

5

Nach Austritt aus der Düse (3) wird das Pulver von Luftströmung im Mundstück (2) mitgerissen. Bei Labormessungen mit der Testvorrichtung wird dieser Luftstrom, der beim Inhalator durch Einatmung des Patienten erzeugt wird, durch ein System zur Strömungserzeugung nachgestellt. In beiden Fällen kommt eine Luftströmung  
10 im Mundstück (2) durch einen Luftsog am Ende des Mundstück (2) dadurch zustande, dass Luft an einer entgegen gesetzten Stelle in das Mundstück (2) oder in das Gerät durch mindestens eine Einlassöffnung (2b) eintreten kann. Bevorzugt weist der Inhalator bzw. die Testvorrichtung im Bereich von Düse (3) und Mundstück (2) ein oder mehrere mit Einlassöffnungen (2b) verbundene Kanäle  
15 auf, die so im Mundstück (2) einmünden, dass die durch die Kanäle strömende Luft den aus der Düse (3) austretenden Treibmittelstrom einhüllt und so die Bestandteile in besonders geeigneter Weise mitnimmt. Insbesondere bilden diese Kanäle einen Bypass zur Düse. Der aerodynamische Durchmesser dieses Bypasses – insbesondere an dessen engster Stelle – bestimmt hierbei den  
20 Einatemwiderstand, den ein Patient beim Inhalieren aus einem analog aufgebauten Inhalator verspürt.

Mit der Testvorrichtung wurden Messungen durchgeführt, in denen ein Luftsog mit Flussraten von 30, 60 und 90 Liter pro Minute am Mundstück (2) angelegt und

somit ein unterschiedliches Einatemverhalten von Patienten nachgestellt wurde. (30 Liter pro Minute gelten hierbei gemäß der Anweisungen im Europäischen Arzneibuch für die aerodynamische Beurteilung von Dosieraerosolen, 90 Liter pro Minute entsprechen einem Unterdruck von 4 Kilopascal bei einem passiven

5 Pulverinhalator.) Die FPD-Ergebnisse belegten, dass für dieses Zerstäubungskonzept (Ausbringung von trockenem Pulver durch einen länglichen, geradlinigen Düsenkanal mittels in einem Verdampfer getrocknetem Treibmittel) keine nennenswerte Abhängigkeit der Zerstäubung vom Einatemverhalten besteht (auch bereits ohne Pulsung des Treibmittels). Bezogen auf die insgesamt aus dem

10 Zerstäuber ausgebrachte Wirkstoffmenge wurden bei der Flussrate von 30 Litern pro Minute etwas stärkere Ablagerungen im Eingangsbereich des angeschlossenen Messgeräts festgestellt (dieser Eingangsbereich korrespondiert unter Einschränkungen mit dem Mund- und Rachenraum eines Patienten, wenn man diese Messergebnisse auf die Anwendung eines Inhalators überträgt). Bei

15 den Flussraten von 60 und 90 Litern pro Minute zeigte das Zerstäubungsverhalten hinsichtlich der insgesamt ausgebrachten Wirkstoffmenge keinen signifikanten Unterschied. Diese höheren Flussraten sind offensichtlich besser geeignet, auch die größeren Partikel des Aerosols mitzureißen. Insgesamt zeigen die Zerstäubungsdaten für das hier vorgestellte Konzept eine deutlich geringere

20 Flussraten-Abhängigkeit als die meisten kommerziell erhältlichen Pulverinhalatoren.

Bevorzugt ist, wie auch in Fig. 6a zu sehen, die Düse (3) bzw. das sie bildende Modul in eine Durchführung (2a) am Mundstück (2) eingeschoben und die Kanäle befinden sich zwischen dem Modul, das die Düse (3) bildet, und einer inneren Wand des Mundstücks (2). Besonders bevorzugt sind Düse und Mundstück im Wesentlichen radialsymmetrisch gestaltet und so zueinander angeordnet, dass ein im Wesentlichen ringförmiger Kanal (der allenfalls durch Halterungselemente zwischen Düse (3) und Mundstück (2) unterbrochen ist) zwischen Düse (3) und Mundstück (2) vorliegt. Optional verjüngt sich die Ringstärke des Kanals zur Einlassöffnung (2b) hin. Dies wird bei einer nicht dargestellten Ausführungsform noch verstärkt, in der die Düse ebenfalls außen eine Konusform aufweist, wobei die Konusneigung der Düse (3) entgegengesetzt zur Konusneigung der Durchführung (2a) am Mundstück (2) ausgebildet ist (d.h. die breiteste Stelle des die Düse (3) bildenden Bauteils sitzt an der schmalsten Stelle der Durchführung (2a)). Bevorzugt hat die Durchführung (2a) am Mundstück (2) eine Konusform, wobei sie sich insbesondere mit einem Winkel von  $0^\circ$  bis  $35^\circ$  und besonders bevorzugt mit einem Winkel von  $0^\circ$  bis  $15^\circ$  wie beispielsweise  $5^\circ$  zu dem Ende des Mundstücks (2) hin öffnet, an dem bei Verwendung bzw. im Betrieb der Sog angelegt wird. Messungen des Feinanteils (FPD) ergaben, dass sich der Feinanteil bei Verwendung der kleineren Konuswinkeln im Mundstück (im Vergleich zur Verwendung der größeren) erhöht, d.h. das die Lungengängigkeit der zerstäubten Partikel besser wird.

Bevorzugt ist die Öffnung des Mundrohrs (2) an der Stelle des Auslass der Düse deutlich größer als die Öffnung des Düsen-Auslasses, bevorzugt mindestens 5

mal so groß bezogen auf die Durchmesser. Dies begünstigt die Aerodynamik im Mundrohr.

Bevorzugt ist das Mundstück (2) an besagtem Ende länger als die eingeschobene Düse (3). Bei variierenden Längen (2l) des Mundstücks (2) von insgesamt 15 bis  
5 120 Millimetern wurde (bei festgehaltener kürzerer Länge der Düse (3) von vorzugsweise maximal 15 Millimetern) festgestellt, dass bei den kürzeren Mundstücken zwar geringere Formulierungs-Ablagerungen an der Wand der Durchführung (2a) auftraten, dafür jedoch bei den längeren Mundstücken die Zerstäubungswolke eine bessere Aerodynamik aufwies. Bei den längeren  
10 Mundstücken (2) (insbesondere bei denen mit einer Länge (2l) von 120 Millimetern) zeigten Messungen eine Erhöhung des Feinanteils (FPD). Vermutlich kommt es durch die Strömung im Mundrohr zu einem günstigen Abbremsen der durch das Treibgas beschleunigten Partikel, so dass sich bei Anwendung eines solchen Zerstäubers die mögliche Deposition dieser Partikel in der Lunge des  
15 Patienten erhöht.

Bei diesen beiden gegenläufigen Effekten (Bildung von Ablagerungen innen im Mundstück (2) und Erhöhung des Feinanteils im Aerosol) ergibt sich ein bevorzugter Längenbereich für das Mundstück (2), nämlich 30 bis 90 Millimeter, besonders bevorzugt 60 bis 90 Millimeter, oder einen Überstand des Mundstücks  
20 (2) gegenüber dem Ende der Düse (3) von 20 bis 70 Millimeter, besonders bevorzugt von 40 Millimeter.

Die Düse (3) wird im Ausführungsbeispiel der Testvorrichtung so ins Anschlussstück (4) eingesetzt, dass sie mittels einer in die Sicke (3f) eingesetzten Dichtung derart abgedichtet wird, dass es nicht zu Bypass-Strömungen außen an der Düse (3) in die Pulverkavität (1) kommt.

- 5 Die Länge des Düsenkanals und die Länge (3l) des zentralen zylindrischen Teils des Düsenkanals (3a) sind wichtige Funktionsparameter der Düse (3) wie sie in Fig. 1a und Fig. 6a-c gezeigt wird. Ebenso wie die Länge (2l) des Mundstücks (2) wurde die Länge des Düsenkanals (3a) im Rahmen von Messungen mit der Testvorrichtung von 3 Millimetern bis 15 Millimetern variiert. Auch hier ergab es
- 10 sich bei Messungen des Feinanteils (FPD), dass sich der Feinanteil bei Verwendung der größeren Längen (insbesondere bei 15 Millimetern) erhöht, d.h. das die Lungengängigkeit der zerstäubten Partikel bei der Verwendung längerer Düsen (3) besser wird. Dies erklärt sich durch die längere Einwirkzeit von Scherkräften auf den Gasstrom bzw. das Aerosol in den längeren Düsenkanälen
- 15 (3a). Die Einwirkzeit ist insgesamt wegen der hohen Geschwindigkeit des Gasstroms sehr kurz. Fluss-Simulationen zeigten, dass die Geschwindigkeit des Gasstroms in der Düse (3) Werte von bis zu 1 Mach annehmen kann.
- Die Geschwindigkeit in der Düse ist abhängig vom aerodynamischen Querschnitt der Düse (3). Bei kleinerem Querschnitt der Düsenkanals (3a) erhöht sich der
- 20 Strömungswiderstand der Düse, die Deagglomeration der Formulierungspartikel nimmt zu. Dies wurde anhand der Ergebnisse von Messungen (ohne Treibmittelpulsung) mit unterschiedlichen Querschnitten von Düsenkanälen (3a) belegt. Getestet wurden Querschnitte im Bereich von 0,2 bis 0,8

Quadratmillimetern (z.B. Variation eines kreisförmiger Durchmessers im Bereich von 0,5 bis 1 Millimeter) - bevorzugt werden hier als Resultat aus den Messungen Querschnitte im Bereich von 0,4 bis 0,7 Quadratmillimetern für den Düsenkanal (3a). Ausgewertet wurde für diese Messungen insbesondere das Verhältnis von

5 Feinanteil (FPD) zu insgesamt aus dem Zerstäuber ausgebrachter Wirkstoffmenge. Dieses Verhältnis erhöhte sich bei kleiner werdendem Querschnitt. Durch die Verwendung kleinerer Durchmesser für den Düsenkanal (3a) und somit kleinerer Querschnittsflächen kann ein höheres Scheergefälle erzielt werden. Dieses wirkt mit höherer Kraft auf die zu zerstäubenden Partikel

10 ein, so dass sich der Feinanteil des Aerosols erhöht.

Exemplarisch wurde eine solche Messung auch mit einem Düsenkanal (3a) mit ovalem statt rundem Querschnitt durchgeführt.

Bei gleicher Querschnittsfläche ergab sich bei Messungen mit dem ovalen Düsenkanal ein vergleichbarer FPD-Wert wie beim runden Düsenkanal, die

15 Entleerung der Pulverkavität war bei Verwendung des ovalen Kanals erhöht.

Weitere Messungen (ohne Treibmittelpulsung) mit unterschiedlichen Düsenkanälen (3a) zeigen neben der besseren Deagglomeration von Partikeln bei kleinen Querschnitten der Düsenkanäle (3a) jedoch einen weiteren Effekt auf: Die insgesamt aus dem Zerstäuber ausgebrachte Formulierungsmenge zeigt eine

20 eigene Abhängigkeit vom Querschnitt des Düsenkanals (3a). Bei einer Querschnittsfläche von 0,2 Quadratmillimeter zeigt sie den im Vergleich niedrigsten Wert (in der konkreten Messreihe 62% bezogen auf die in der Pulverkavität (1) eingefüllte Formulierungsmenge), bereits bei 0,4

Quadratmillimeter wird ein deutlich höherer Wert (73%) erreicht, der zu wiederum höheren Querschnitten zunächst noch leicht zunimmt (76% bei 0,5 Quadratmillimetern) und anschließend tendenziell wieder leicht abnimmt (73% bei 0,8 Quadratmillimetern). Bei der Verwendung von Düsen (3) mit sehr engen  
5 Düsenkanälen (3a) wird weniger Pulver aus dem System ausgebracht, und stattdessen bleibt mehr Pulver in der Pulverkavität (1) zurück.

Um auch bei kleinen Durchmessern für den Düsenkanal (3a) dennoch die Entleerung zu begünstigen, ist dem Düsenkanal (3a) ein Einlasskonus (3b)  
10 vorgeschaltet, um den Eintritt für das Pulver zu erleichtern. Da in dem Düsenkanal (3a) das Aerosol eine vielfach höhere Geschwindigkeit als die angelegte Flussrate im Mundstück (2) erreicht, befindet sich zusätzlich noch ein Auslasskonus (3c) am Ende der Düse (3), um auftretende Turbulenzen beim Austritt zu reduzieren.

Exemplarische Messungen deuten des Weiteren darauf hin, dass sich die  
15 insgesamt aus dem Zerstäuber ausgebrachte Formulierungsmenge durch die Verwendung von ovalen Querschnitten erhöht. Umso mehr konnte dem Effekt, dass die Entleerung aus der Pulverkavität (1) beim Übergang zu den kleineren Düsenkanälen (3a) schlechter wird, jedoch durch die Pulsung des Treibmittels entgegengewirkt werden. Insbesondere bei Durchmessern des Düsenkanals (3a)  
20 von lediglich 0,5 Millimetern konnten bei Verwendung von gepulsten Treibmittelstößen gute Ausbringungen erzielt werden (Beispiel 92,5% Ausbringung von 75 Milligramm einer Pulvermischung mit 98% Fenoterol aus wannenförmiger Pulverkavität (1) unter Erlangung von 16,5 Milligramm Fenotorol als tatsächlichen Feinanteil). Durch die Aufteilung eines Treibmittelstoßes in mehrere kleine Schübe

oder Pulse, kann man so einerseits mit jedem Puls einen hohen inhalierbaren  
Feinanteil erhalten (unter Ausnutzung kleiner Querschnitte für den Düsenkanal  
(3a)) als auch andererseits durch die summierte Einwirkung der Pulse eine  
effiziente Entleerung der Pulverkavität erreichen. Dies gilt bereits für  
5 Pulverkavitäten (1) mit wannenförmigem Napf (1a) wie sie in Fig. 7a zu sehen  
sind, ist aber auch auf tropfenförmige Pulverkavitäten (1) wie sie in Fig. 7b zu  
sehen sind, und auf andere Kavitätenformen anwendbar, insbesondere wenn  
diese für die Aufnahme großer Pulvermengen im Bereich größer 21 Milligramm  
ausgelegt sind und die große Pulvermenge nicht direkt mit einem Treibgasstoß  
10 durch eine Düse kleinen Durchmessers ausgetrieben werden kann.

Fig. 8 zeigt einen erfindungsgemäßen Zerstäuber, der als Inhalator von einem  
Patienten angewendet werden kann und als kompaktes Handgerät ausgelegt ist.  
Die Funktionsweise dieses Inhalators ist die gleiche wie die anhand der  
15 Testvorrichtung aus Fig. 2 beschriebene. Insbesondere sind alle  
vorangegangenen Schilderungen, die das Mundstück (2), die Düse (3), die  
Kartusche (5) und den Verdampfer (6) betreffen, ebenfalls auf den in Fig. 8  
gezeigten Inhalator anzuwenden. Wie Fig. 8 zu entnehmen ist sind diese  
Komponenten ganz analog wie im Ausführungsbeispiel gemäß Fig. 2 angeordnet.  
20 Fig. 8a zeigt das Äußere des hier ausgeführten Inhalators mit einer geschlossenen  
Mundstückabdeckung, Fig. 8c das Äußere mit einer geöffneten  
Mundstückabdeckung. Der Inhalator weist als besagte Mundstückabdeckung eine  
Abdeckung (20) auf, die über eine Drehachse (21) mit einem Gehäuse (19)

verbunden ist. Wenn der Inhalator nicht benutzt wird, kann die Abdeckung (20) geschlossen werden und verdeckt das Mundstück (2) des Inhalators. In diesem Transportzustand mit geschlossener Abdeckung (20) sind nur Gehäuse (19) und Abdeckung (20) von außen zugänglich, und alle für die Zerstäubung

5 funktionsrelevanten Bauteile sind gegen Verschmutzungen geschützt. Die Anbindung der Abdeckung (19) über eine hier pivotal ausgeführte Drehachse (21) ermöglicht ein einfaches Öffnen des Inhalators und stellt sicher, dass die Abdeckung (20) am Inhalator verbleibt und nicht verloren gehen kann.

Fig. 8b zeigt einen schematischen Schnitt des Inhalators, der in diesem

10 Ausführungsbeispiel als pmDPI ausgelegt ist, d.h. als Mehrdosis-Gerät mit einzelnen vorabgemessenen und einzeln bevorrateten Dosiseinheiten einer pulverförmigen Formulierung. Die einzelnen Dosiseinheiten sind hier bevorzugt auf streifenförmigen Trägern angeordnet, insbesondere einem sogenannten Blisterband (100), das hintereinander gereihete Blisterkavitäten (101) aufweist, die

15 zwischen einer Trägerbahn (102) und einer Deckfolie (103) gebildet werden. Insbesondere weist die bevorzugt aus einem Kunststoff und/oder Aluminium gefertigte Trägerbahn hierzu Vertiefungen auf, die z.B. in einem Tiefziehprozess gefertigt wurden. Vorzugsweise weisen die Blisterkavitäten (101) wannenförmige oder tropfenförmige Näpfe (1a) auf, wie sie anhand von Fig. 7 a-c beschrieben

20 wurden. Die Blisterkavitäten (101) sind mit der pulverförmigen Formulierung gefüllt und können schrittweise mittels eines Rads (111) an eine Position gebracht werden, in der sie jeweils die Funktion der Pulverkavität (1) in einer funktionalen Anordnung analog zu der Testvorrichtung in den vorangegangenen Figuren

übernehmen. Das Rad (111) weist hierzu entlang seines äußeren Umfangs äquidistant verteilt napf- oder taschenförmige Aufnahmen (111b) auf, welche die Blisterkavitäten (101) auf der Seite ihrer Trägerbahn (102) aufnehmen können und jeweils in die Pulverentnahmeposition mit Anschluss an die Treibmittelzuleitung

5 aus dem Verdampfer (6) und an die Düse (3) drehen. An der Pulverentnahmeposition weist das Gerät eine Abdichtung auf, die verhindert, das Treibgas an der Blisterkavität (101) vorbei ausweichen kann und nur durch die Düse wieder austritt. Bevorzugt wird vor Erreichen der Pulverentnahmeposition die Deckfolie (103) von der Trägerbahn abgezogen und so geöffnet. Die Deckfolie

10 wird vorzugsweise auf einer Spule (113) aufgewickelt. Bezogen auf den Vortrieb des Blisterbands (100) wird die Deckfolie (103) erst so spät von der Trägerbahn (102) separiert, dass immer nur die Blisterkavität (101), die zur gerade Pulverentnahmeposition gebracht wird, geöffnet ist und keine weiteren Blisterkavitäten (101), die noch Pulver enthalten, geöffnet werden. Die Trägerbahn

15 (102) mit den entleerten Vertiefungen der Blisterkavitäten (101) wird auf einer weiteren Spule (112) aufgewickelt. Hierzu wird sie bevorzugt zwischen Pulverentnahmeposition und Spule (112) durch eine, nicht in der Abbildung gezeigte, Vorrichtung geführt, in der die Trägerbahn (102) geglättet und/oder die in ihr enthaltenen Vertiefungen platt gedrückt werden. Eine solche Vorrichtung ist

20 z.B. der Schrift WO2007096111A2 (Seite 5 und den Ausführungen zu den dortigen Figuren 2 und 4) zu entnehmen und auf die dies bezügliche Offenbarung sei an dieser Stelle hiermit vollumfänglich mit aufgenommen.

An der Pulverentnahmeposition wird die geöffnete Blisterkavität (101) dicht an das Anschlussstück, das die Treibmittelzuführung und den Einlass des Düsenkanals (3a) aufweist, herangeführt oder angedrückt. Beispielsweise ist das Rad (111), das Blisterband (100) an dieser Stelle so orientiert, dass die Blisterkavität (101) gegen das Anschlussstück gedrückt oder gezwängt wird. Die Aufnahmen (111b) am Rad (111) sind dabei derart gestaltet, dass die Oberseite der Blisterkavität (101) die gleiche Wölbung wie die zugehörige Unterseite des Anschlussstücks aufweist – bevorzugt liegt die Blisterkavität (101) komplett flach auf dem Rad (111) auf und ist nicht gewölbt. Bevorzugt beinhaltet das Anschlussstück Materialien, die insbesondere den oberen äußeren Rand der geöffneten Blisterkavität (101) gegen das Anschlussstück abdichten, wie eine Teflonbeschichtung oder einen in die Kontaktoberfläche eingelassenen Dichtungsring.

Zusätzlich ist die Drehachse (111a) des Rads (111) bevorzugt derart durch eine Feder oder ähnliches mit Druck beaufschlagt, so dass das Rad (111) in Richtung des Anschlussstücks gedrückt und auf diese Weise die Dichtigkeit gewährleistet wird.

Alternativ zum Rad (111) kann eine vorzugsweise federvorgespannte Führungsschiene verwendet werden. Über eine Zugkraft an der Spule (112) wird dann zunächst die Blisterkavität (101) in ihre Position am Anschlussstück gebracht und anschließend durch diese Führungsschiene angedrückt. Je nach Gestaltung des Blistersbandes (100) kann die Führungsschiene dabei eine glatte Oberfläche haben (dann eignet sie sich auch zur Führung des Blisterbandes beim Weitertransport im Gerät) oder eine bewegliche Druckplatte mit Aufnahme sein,

wobei diese Platte während des Transport des Blisterbandes (100) dieses nicht berührt.

In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Zerstäubers entspricht der Mechanismus zum Abziehen der Deckfolie (103) vorzugsweise dem  
5 entsprechenden Mechanismus, der in der Schrift DE4106379A1 offenbart wird. Der entsprechende Inhalt sei hiermit vollumfänglich in die vorliegende Anmeldung mit aufgenommen. Eine Weiterentwicklung dieses Transportmechanismus findet sich in der EP1436216B1.

10 Bevorzugt wird der Vortrieb des Blisterbandes (100) durch eine Bewegung der Abdeckung (20), vorzugsweise durch die Öffnungsbewegung, bewirkt. Hierzu ist die Drehachse (21) vorzugsweise an die Spule (112) gekoppelt, so dass beim Öffnen des Geräts das Blisterband (100) in Vortriebsrichtung gezogen wird und sich das Rad (111) dabei mit dreht. Bei dieser Kopplung wird dann eine  
15 Rücklauf Sperre beispielsweise in Form einer Rutschkupplung in der Art vorgesehen, dass die Drehbewegung der Achse (21) nur in einer Richtung (vorzugsweise der Öffnungsrichtung) auf die Spule (112) übertragen wird. Zusätzlich wird optional die Drehachse (21) und /oder Spule (112) über ein, in Fig. 8 nicht dargestelltes, Getriebe mit der Achse (111a) des Rads (111) und/oder der  
20 Spule (113) zum Aufwickeln der Deckfolie (103) gekoppelt. Hierbei besteht auch die Möglichkeit, dass die Drehachse (21) direkt auf die Achse (111a) des Rads (111) wirkt und dies über ein Getriebe seinerseits mit den beiden Spulen (112, 113) verbunden ist. Bezüglich des möglichen Aufbaus eines solchen Getriebes

und der Rücklaufsperrung sei hier auf die Schrift WO2007134792A1 (Seite 4 Zeile 30-34, Seite 6 Zeile 30 bis Seite 7 Zeile 13, Seite 8 Zeile 7 bis 29, Seite 9 Zeile 21 bis 29 und Seite 10 Zeile 25 bis Seite 14 Zeile 13) verwiesen. Der Inhalt der entsprechenden Zeilen jener Schrift wird hiermit vollumfänglich, auch zur

5 Aufnahme von Merkmalen, in die vorliegende Anmeldung mit aufgenommen.

Die Rücklaufsperrung bezüglich der Übertragung der Drehbewegung der Drehachse (21) und der Achse (111a) des Rads (111) und/oder der Spulen (112, 113) kann des Weiteren entsprechend der Rücklaufsperrung gestaltet werden, die in der Schrift WO07068896 offenbart wird. Die dies bezügliche Offenbarung sei hiermit

10 vollumfänglich mit aufgenommen.

#### Alternative elektrische Ansteuerung Vortrieb

Alternativ zum Abziehen der Deckfolie (103) und der Verwendung einer zugehörige Spule (113) können die Blisterkavitäten (01) auch vor Erreichen der

15 Pulverentnahmeposition an einer anders gearteten Öffnungsvorrichtung vorbei geführt werden, an der die Deckfolie (103) an der Stelle der Blisterkavität (101) beispielsweise angestochen oder aufgeschnitten oder anderweitig geöffnet wird.

Bevorzugt ist der Inhalator so gestaltet, dass sich Blisterband (100), Rad (111)

20 und die Spulen (112, 113) und gegebenenfalls zwischen diesen wirkende Getriebe-Elemente in einem austauschbaren Gehäuseteil (19a) befinden. Auf diese Weise wird die Größe des Inhalators nicht durch die Länge des

Blisterbandes (100), d.h. nicht durch die maximal mögliche Anzahl von Dosierungen bestimmt.

Zur Ausbringung des Pulvers aus der in die Pulverentnahmeposition gebrachten  
5 Blisterkavität (101) wird Treibmittel aus der Kartusche (5) abgegeben. Dies kann  
entweder dadurch geschehen, dass der Anwender bzw. Patient direkt auf die  
Kartusche (5) in Richtung ihres in dem Fall bevorzugt gefedert  
gelagerten Ventilstammes (7) drückt (Druckausübung auf Kartuschen-Boden auf  
der dem Ventilstamm (7) entgegengesetzten Seite) oder dadurch, dass der Patient  
10 durch Einatmen am Mundstück (2) eine entsprechende Bewegung der Kartusche  
(5) und/oder die Pulssequenz an einem eingebauten Magnetventil auslöst.

Eine solche so genannte Atemzugstriggerung ist in dem in Fig. 5a skizzierten  
Gerät vorgesehen.

15 Fig. 5 zeigt eine verkippbare Fahne (22), welche die Kartusche (5) in einer  
Ruheposition leicht von der Ventilstammaufnahme (8a) beabstandet, so dass das  
Ventil der Kartusche (5) geschlossen ist. Atmet der Patient nun am Mundstück (2)  
ein, so erzeugt er insbesondere an der Einlassöffnung (2b) der Mundstücks einen  
Sog, der sich ebenfalls auf den daran angeschlossenen Hohlraum erstreckt, der  
20 im Ausführungsbeispiel einen Bypass (23) darstellt, in dem Luft neben dem  
Verdampfer vorbei strömen kann. Die mit der Umgebungsluft verbundene  
Einlassöffnung dieses Bypasses ist in Ruheposition durch einen Teil der Fahne  
(22) verschlossen. Durch den Sog beim Einatemvorgang kippt die Fahne (22)

derart, dass an ihrem einen Ende die Einlassöffnung am Bypass (23) freigegeben wird. Dadurch wird eine Blockierung der Kartusche (5) gelöst und der Bewegungsweg für die Kartusche (5) am anderen Ende der Fahne (22) wird nach unten bzw. in Richtung der Ventilstammaufnahme (8a) freigegeben. Bevorzugt ist die Kartusche (5) derart federvorgespannt gelagert, dass sie sich selbst bei Auslenkung der Fahne (22) beim Einatemvorgang in Richtung der Ventilstammaufnahme (8a) bewegt. Lässt der durch das Einatmen am Mundstück (2) erzeugte Sog im Bypass (23) nach, stellt sich die Fahne (22) in ihre ursprüngliche Position zurück und die Kartusche (5) wird wieder von der Ventilstammaufnahme (8a) beabstandet. Je nach Stärke der Atemzugstriggerung kann die Fahne (22) hierzu auch mit einem Rückstellmechanismus verbunden sein. Nach der Atemzugsauslösung der Bewegung der Kartusche (5) wird die Kartusche vorzugsweise beim Schließen oder Öffnen der Abdeckung (20) – vorzugsweise über eine Kulissenführung – wieder in die vorgespannte Ausgangssituation gebracht.

Eine solche Kombination aus Vorspannung einer Treibmittel-Kartusche und einer Atemzugstriggerung wird in der US5031610 offenbart. Der entsprechende Inhalt sei hiermit vollumfänglich in die vorliegende Anmeldung mit aufgenommen. In der US5031610 wird die Vorspannung der Kartusche und die Vorbereitung der Atemzugstriggerung durch Absetzen und erneutes Aufstecken einer Kappe auf dem Mundstück verursacht. In einer hier bevorzugten Ausführungsform würde der Mechanismus aus der US5031610 statt dessen an die Schwenkbewegung der

Abdeckung (20) oder an einen zusätzlichen, nicht gezeigten Hebel gekoppelt werden.

Alternativ zu so einer mechanischen Atemzugstriggerung kann auch eine  
5 elektromechanische Steuerung verwendet werden. In solchen (nicht gezeigten)  
Ausführungsformen mit elektromagnetischer Steuerung weist der Zerstäuber  
vorzugsweise eine Batterie auf, welche die für solche Steuerungen benötigten  
elektrischen Spannungen zur Verfügung stellt. Bei einer solchen elektrischen oder  
elektromechanischen Atemzugstriggerung weist der Zerstäuber innen am  
10 Mundstück (2) einen elektrischen Flusssensor auf, der in Abhängigkeit von der  
detektierten Strömung ein mit der Flussrate variierendes elektrisches Signal  
abgibt. Dieses Signal wird dann verwendet um einen elektromechanischen  
Vorgang zu starten, durch den z.B. die Kartusche (5) in Richtung der  
Ventilstammaufnahme (8a) bewegt wird, das Ventil der Kartusche (5) geöffnet und  
15 somit Treibmittel in den Verdampfer (6) bzw. die Kanäle des Zerstäubers  
freigesetzt wird. Damit diese Ventilbetätigung erst bei einer vordefinierten  
Luftströmung, d.h. einem bestimmten Sog am Mundstück (2), stattfindet wird das  
Sensor-Signal zuvor durch eine Kontrollvorrichtung beispielsweise eine analoge  
Vergleichsschaltung oder eine digitale Elektronik geleitet. Das Sensor-Signal löst  
20 gewissermaßen bei Erreichen eines bestimmten Sogs am Mundstück (2) einen  
elektrischen Schalter aus. Bei Betätigung dieses elektrischen Schalters wird ein  
elektromechanischer Vorgang gestartet, beispielsweise ein Schrittmotor in Gang  
gesetzt, der die Kartusche verschiebt. Solche elektromechanischen

Atemzugtriggerungen von Zerstäubern mit Treibmittel-Kartuschen sind in der Schrift WO9207599A1 offenbart. Der entsprechende auf solche Ansteuerungen bezogene Inhalt sei hiermit vollumfänglich in die vorliegende Anmeldung mit aufgenommen.

5

Eine von der Bewegung der Kartusche unabhängige Möglichkeit eine Atemzugtriggerung im Zerstäuber einzubringen besteht darin (bevorzugt für den Fall, dass kein durch einen elektronischen Pulsgeber angesteuertes Magnetventil wie in Fig. 4 verwendet werden soll), dass zusätzlich zu dem zur Kartusche (5) gehörenden Ventil ein zweites Ventil vorgesehen wird. Das zweite Ventil befindet sich bei einer solchen Ausführungsform strömungstechnisch gesehen vor dem Einlass des Verdampfers (6). Der Zerstäuber wird für die Inhalation derart vorbereitet, dass das 1. Ventil betätigt wird – z.B. durch eine Verschiebung der Kartusche (5), wobei die Verschiebung an das Öffnen der Abdeckung (20) gekoppelt ist – und das abgegebene Treibmittel fließt in eine Vorkammer vor dem zweiten Ventil. Bei Auslösung der Atemzugtriggerung wird dann lediglich das 2. Ventil geöffnet, was eine geringere Krafteinleitung benötigt als die für die Auslösung des ersten Ventils benötigte Verschiebung der Kartusche (5). Eine solche Ausführungsform mit einem zweiten Ventil zusätzlich zu dem Dosierventil einer Kartusche (5) kann eine Ventilanordnung und deren Kopplung mit einer Atemzugssteuerung aufweisen, wie sie in der Schrift GB2233236A offenbart wird, die auf die Atemzugtriggerung eines MDI gerichtet ist. Der entsprechende auf solche Anordnungen bezogene Inhalt sei hiermit vollumfänglich in die vorliegende

20

Anmeldung mit aufgenommen. Das zweite Ventil wird direkt durch den Sog des Patienten geöffnet, z.B. durch das Ansaugen eines Tellers oder Stempels, der mit der Öffnung des zweiten Ventils verbunden ist oder durch das indirekten Ansaugen einer Komponente, die zu einem ansonsten durch magnetische Kräfte verschlossenen zweiten Ventil gehört. Ein solcher Teller oder Stempel wird in der  
5 hier betrachteten Ausführungsform des Zerstäubers bevorzugt im Bypass (23) vorgesehen. Bevorzugt ist das zweite Ventil dabei zusätzlich z.B. durch einen federnden Anschlag bei Auslenkung so beschaffen und/oder mittels zusätzlicher Vorspannung so eingestellt, dass es bei Auslösung durch den Atemzug pulsartig  
10 öffnet, d.h. nach Öffnung in die Schließstellung zurückfedert, im anhaltenden Atemzug wieder öffnet, wieder schließt und so weiter.

Bevorzugt werden die hier beschriebenen Zerstäuber mit einer medizinischen Formulierung betrieben, die ein Bestandteil aus der Offenbarung der  
15 europäischen Patentanmeldung mit der Anmeldenummer 12151105.9 auf Seite 26 Zeile 12 bis Seite 63 Zeile 2 aufweist oder einer der dort genannten Formulierungen entspricht. Der Inhalt jener Zeilen wird hiermit vollumfänglich, auch zur Aufnahme von Merkmalen, in die vorliegende Anmeldung mit aufgenommen.

20

**Bezugszeichenliste**

	1	Pulverkavität
5	1a	Napf (in Pulverkavität)
	1b	Dichtungsnut
	1c	Schräge (in Pulverkavität)
	1d	Abflachung (in Pulverkavität)
	1t	Träger (von Pulverkavität)
10	2	Mundstück
	2a	Durchführung (am Mundstück)
	2b	Einlassöffnung (am Mundstück)
	2l	Länge (des Mundstücks)
	3	Düse
15	3a	Düsenkanal
	3b	Einlasskonus (der Düse)
	3c	Auslasskonus (der Düse)
	3d	Endfläche (der Düse)
	3g	Anschlussseite (der Düse)
20	3f	Sicke
	3l	Länge (des zylindrischen Teils des Düsenkanals)
	4	Anschlussstück
	5	Kartusche
	6	Verdampfer
25	7	Ventilstamm
	8	Deckel (am Verdampfer)
	8a	Ventilstammaufnahme (im Deckel)
	8b	Flansch (am Deckel)
	8c	Sicke (im Flansch)
30	8d	Innenkonus (am Deckel)
	9	Körper (des Verdampfers)

	9a	Hohlraum (des Verdampfers)
	9b	Trichter
	9c	Auslass (des Verdampfers)
	9d	Stamm (am Verdampfer)
5	10	Dichtung
	11	Kugel
	12	Draht
	13	Magnetventil
	14	Flanschplatte
10	15	mikrofluidischer Oszillator
	15a	Einlasskanal (am mikrofluidischen Oszillator)
	15b	Teilkanäle
	15c	Innere Wände (der Teilkanäle)
	15d	Mischbereich
15	15e	Vorsprünge im Mischbereich
	15f	Auslass (aus Mischbereich des mikrofluidischen Oszillators)
	15t	Strömungsteiler
	15v	Lüftungskanal
	19	Gehäuse
20	19a	austauschbares Gehäuseteil
	20	Abdeckung (für Mundstück)
	21	Drehachse (für Abdeckung)
	22	Fahne
	23	Bypass
25	100	Blisterband
	101	Blisterkavität
	102	Trägerbahn
	103	Deckfolie
	111	Rad
30	111a	Drehachse (an Rad)
	111b	Aufnahme (an Rad)

	112	Spule (für Trägerbahn)
	113	Spule (für Deckfolie)
	$\alpha$	Einlasswinkel (an Düse)
5	$\beta$	Auslasswinkel (an Düse)
	A	Aerosol
	G	Pulsgenerator
	I	Zerstäuber
10	K	Treibgaskartusche
	Q	Quelle (Gas)
	R(p)	Druckregler
	R(F)	Flussregler
	V	Magnetventil
15	WT	Wärmetauscher

20

**PATENTANSPRÜCHE**

1. Gerät zur Zerstäubung einer vorzugsweise pulverförmigen medizinischen Formulierung, bei dem die Zerstäubung durch ein Treibmittel unterstützt wird,  
5 das einer Kavität zugeführt wird, in der sich eine abgemessene Menge der Formulierung befindet,  
**dadurch charakterisiert**, dass das Gerät eine Vorrichtung aufweist, die einen Einlass hat, an dem Treibmittel anliegt, und durch die das Treibmittel durchgeleitet werden kann, wobei die Vorrichtung bei Durchleitung des  
10 Treibmittels in diesem ein derartiges Strömungsverhalten bewirkt, dass es aus der Vorrichtung in Form von mehreren aufeinander folgenden, von einander abgegrenzten Pulsen oder Schüben austritt und in Form von mehreren aufeinander folgenden, von einander abgegrenzten Pulsen oder Schüben der Kavität zugeführt wird.
- 15 2. Gerät nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die Pulse oder Schübe derart von einander abgegrenzt sind, dass die Strömung des Treibmittels zwischen den Pulsen abreißt und/oder der Druck des aus der Vorrichtung austretenden Treibmittels auf Null oder nahezu Null absinkt.
- 20 3. Gerät nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass das Treibmittel in Form von verflüssigtem Treibgas in einem Behälter oder einer Kartusche (5) bevorratet ist, wobei das Gerät ein Dosierventil zur Entnahme eines abgemessenen Volumens an Treibmittel aus dem Behälter oder der Kartusche (5) aufweist und sich die Vorrichtung zur Erzeugung von Pulsen im Treibmittel stromabwärts des Dosierventils befindet.

4. Gerät nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung die Pulse im Treibmittel derart erzeugen kann, dass das abgemessene Volumen an Treibmittel derart in Pulse oder Schübe aufgeteilt wird, dass die Aufteilung des abgemessenen Volumens in Pulse oder Schübe einer Aufteilung von  
5 100 Mikrolitern auf mindestens 7 Pulse oder Schübe entspricht.
5. Gerät nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass das Treibmittel über ein Ventiltzuggeführt wird, das durch mehrere Öffnungs- und Schließvorgänge das anliegende Treibmittel in mehrere Pulse aufteilt.
6. Gerät nach Anspruch 5 dadurch gekennzeichnet, dass das Ventil ein  
10 ansteuerbares Magnetventil (13) ist.
7. Gerät nach Anspruch 5 oder 6 dadurch gekennzeichnet, dass Ventil während des Betriebs des Geräts Öffnungszeiten im Bereich von 3 bis 30, besonders bevorzugt im Bereich von 5 bis 10 Millisekunden und Verschlusszeiten im Bereich von 60 bis 500 Millisekunden, besonders  
15 bevorzugt im Bereich von 100 bis 200 Millisekunden aufweist.
8. Gerät nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 dadurch gekennzeichnet, dass das Treibmittel über eine einen mikrofluidischen Oszillator bildende Kanalstruktur zugeführt wird, in der die Pulse oder Schübe im Treibmittel erzeugt werden.
- 20 9. Gerät nach Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, dass die Kanalstruktur mindestens eine Gabelung und einen Mischbereich für Fluidstrahlen aufweist.

10. Gerät nach einem der vorangegangenen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass das Treibmittel vor seiner Zuführung in die Kavität durch einen Verdampfer (6) oder Wärmetauscher geleitet wird.
11. Gerät nach Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, dass der Verdampfer (6)  
5 einen Hohlraum (9a) aufweist und in seinem Hohlraum (9a) ein oder mehrere Wärmetausch-Elemente beinhaltet.
12. Gerät nach Anspruch 11 dadurch gekennzeichnet, dass Metallkugeln und/oder Metalldrähte das Wärmetausch-Element oder die Wärmetausch-Elemente bilden.
- 10 13. Gerät nach einem der vorangegangenen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass ein mit Formulierung beladener Treibmittelstrom von der Kavität aus in eine Düse (3) geleitet wird und die Düse (3) einen im Wesentlichen geradlinigen Düsenkanal (3a) aufweist.
14. Gerät nach Anspruch 13 dadurch charakterisiert, dass die Zuleitung von  
15 Treibmittel in die Kavität und die Achse durch den Düsenkanal (3a) beide in einem Winkel zwischen 30° und insbesondere 45° in der Kavität und/oder in diesem Winkel relativ zum Boden der Kavität eintreffen, wobei beide Winkel vorzugsweise gleich groß sind.
15. Gerät nach einem der Ansprüche 13 oder 14 dadurch gekennzeichnet,  
20 dass der Düsenkanal (3a) einen Einlasskonus (3b) und/oder einen Auslasskonus (3c) aufweist und/oder die Wand des Düsenkanals (3a) zumindestens in einem zentralen Bereich zylinderförmig ist.

16. Gerät nach einem der Ansprüche 13 bis 15 dadurch gekennzeichnet, dass es ein Gerät zur Zerstäubung von pulverförmigen medizinischen Formulierungen ist, und die Kavität, in der sich eine abgemessene Menge der pulverförmigen Formulierung befindet, d.h. die Pulverkavität (1),  
5 stromlinienförmig ist.
17. Gerät nach Anspruch 16 dadurch gekennzeichnet, dass die Pulverkavität (1a) eine Tropfenform aufweist, wobei das schmalere Ende des Tropfens in Richtung des Einlass des Düsenkanals (3a) zeigt.
18. Gerät nach einem der Ansprüche 16 oder 17 dadurch gekennzeichnet,  
10 dass die Pulverkavität (1a) eine Schräge (1c) am Boden der Pulverkavität (1a) aufweist, wobei diese Schräge (1c) die Strömung in Richtung des Einlass des Düsenkanals (3a) leitet, wobei vorzugsweise die Richtung der Schräge (1c) und des Düsenkanals (3a) identisch sind.
19. Verfahren zur Zerstäubung von pulverförmigen medizinischen  
15 Formulierungen, bei dem die Zerstäubung durch ein Treibmittel unterstützt wird, das in Form von mehreren aufeinander folgenden, von einander abgegrenzten Pulsen oder Schüben einer Kavität zugeführt wird, in der sich eine abgemessene Menge der Formulierung befindet,

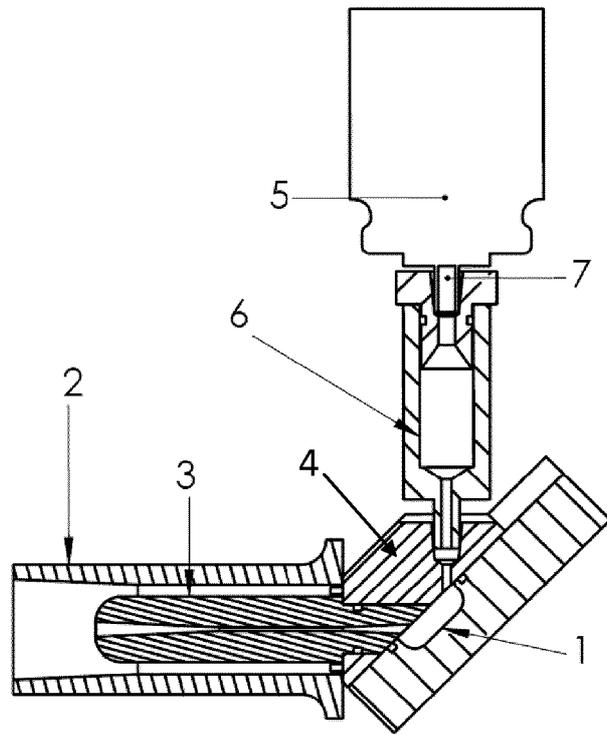


Fig. 1

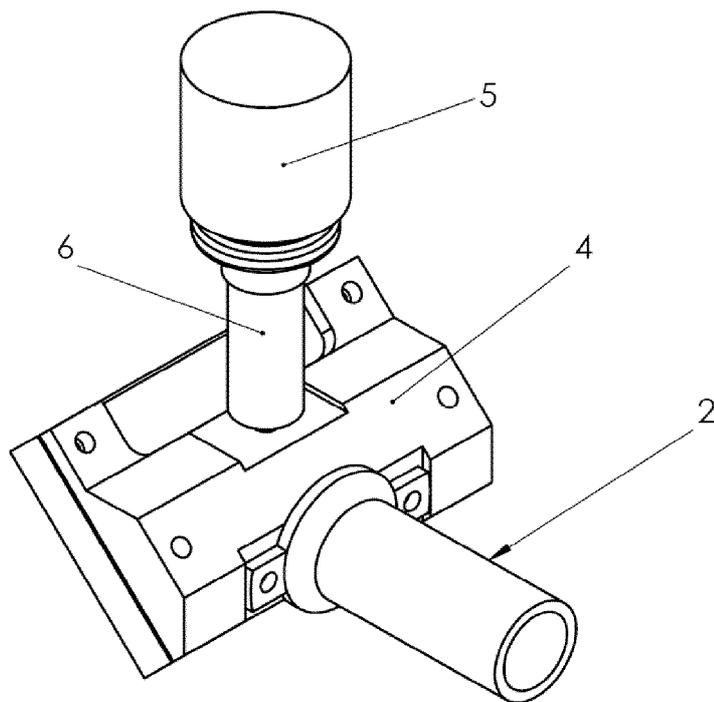


Fig. 2

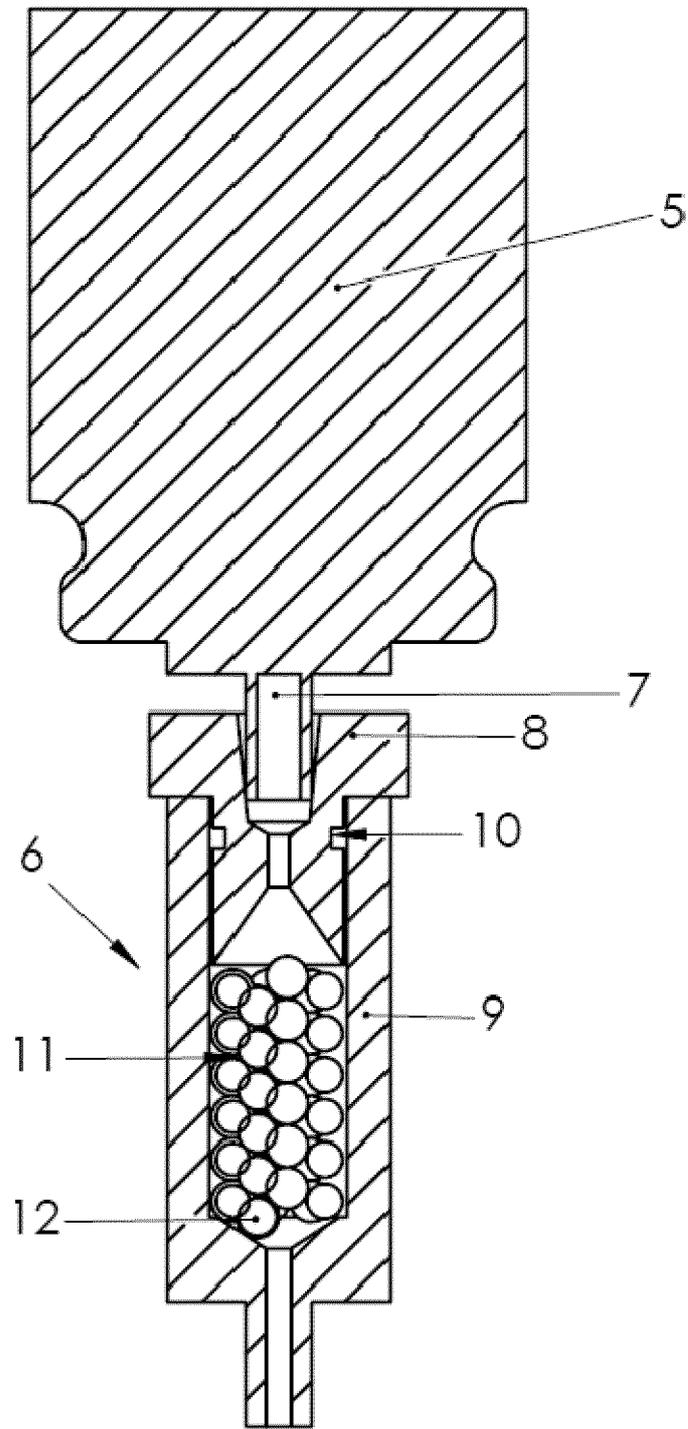


Fig. 3a

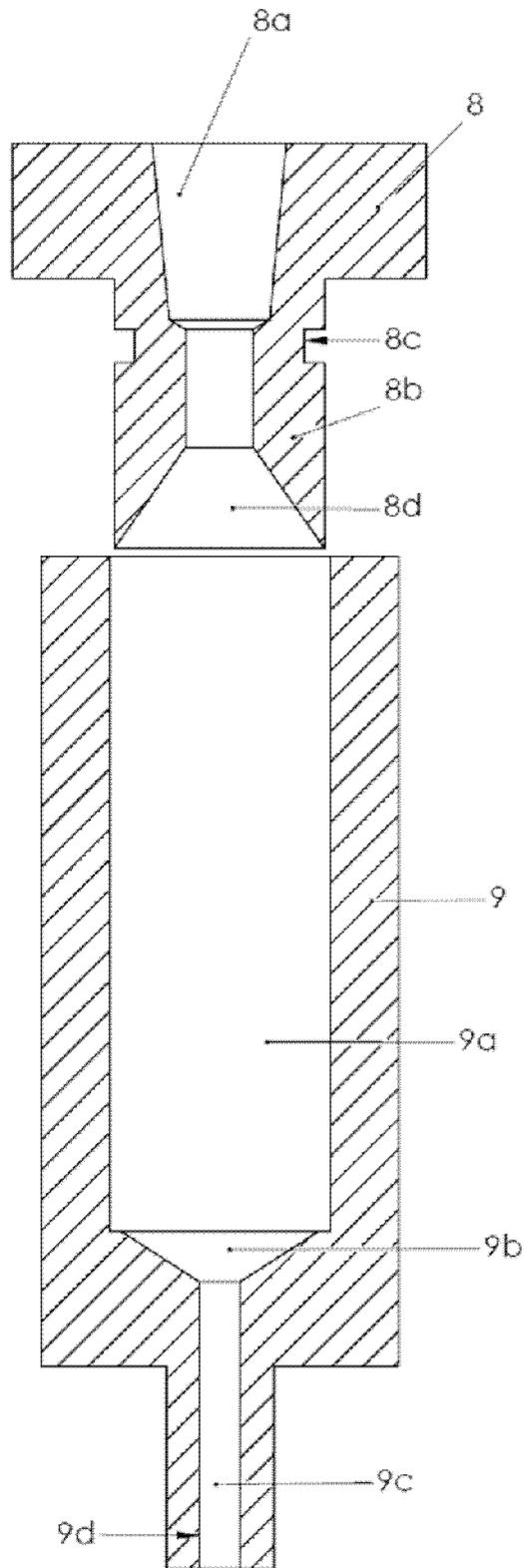
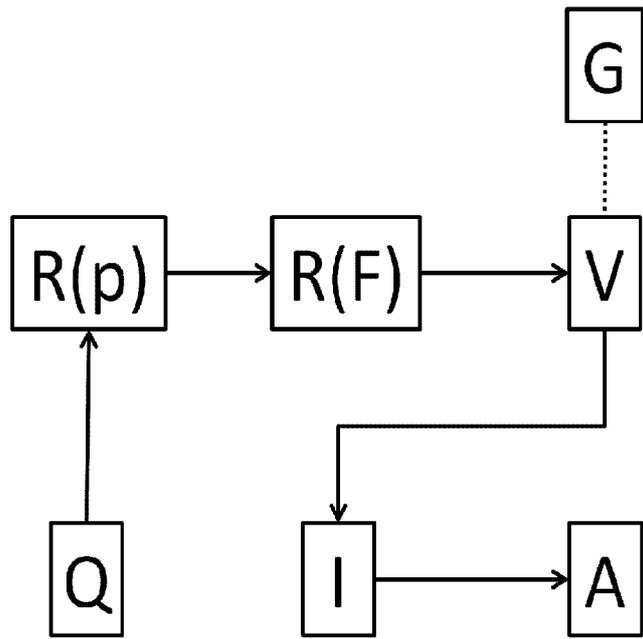
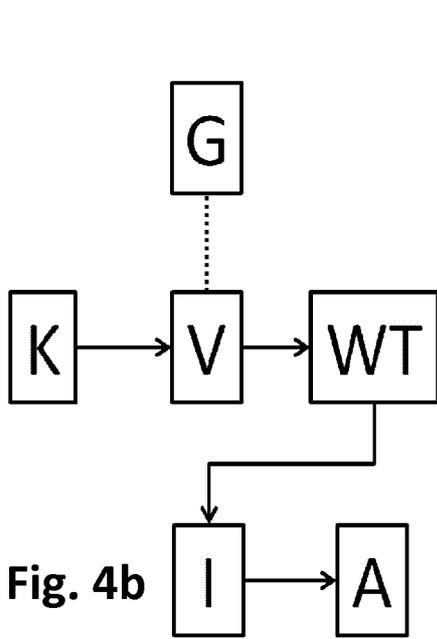
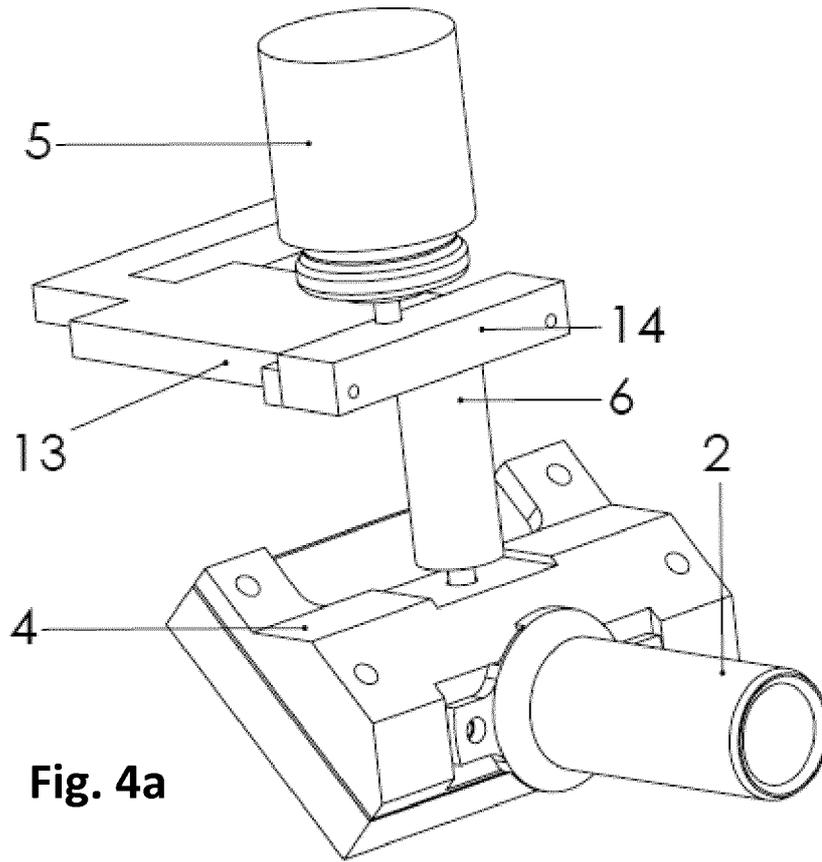


Fig. 3b



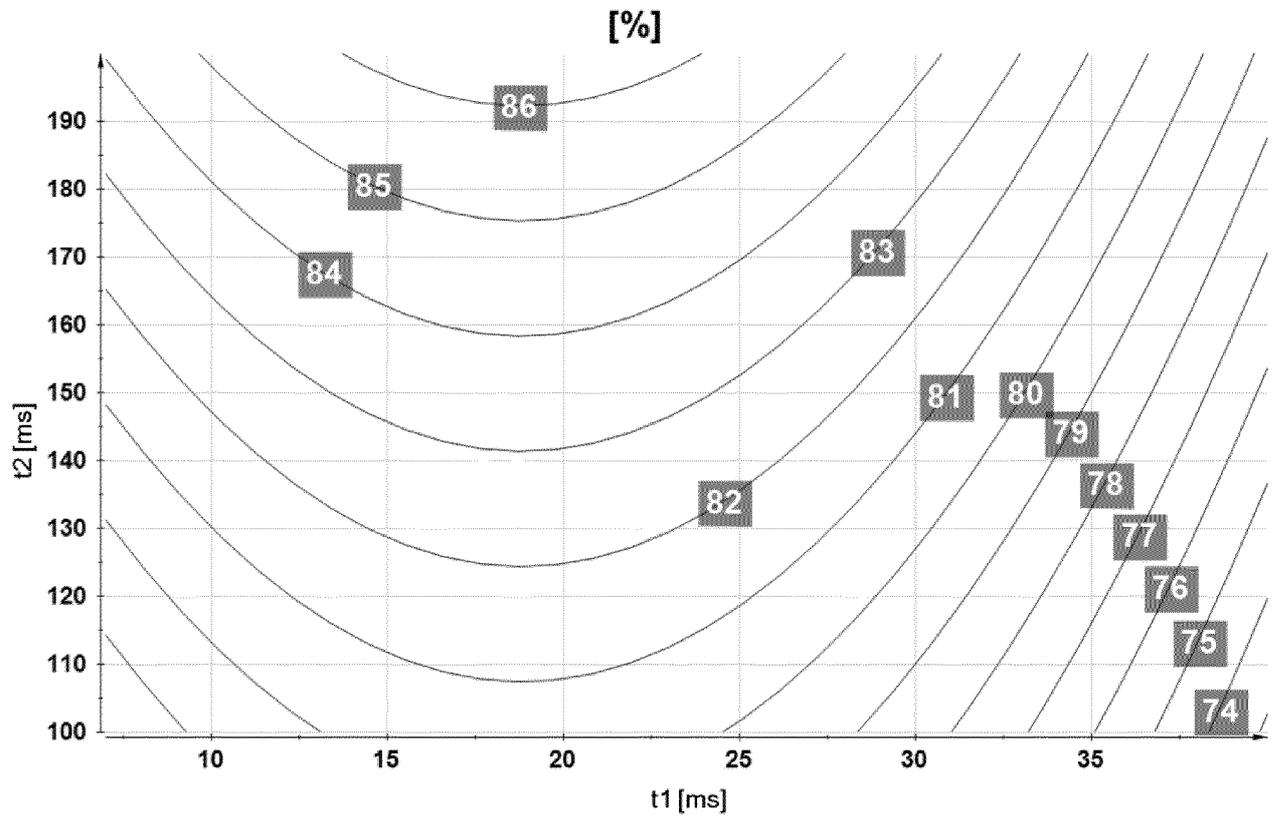
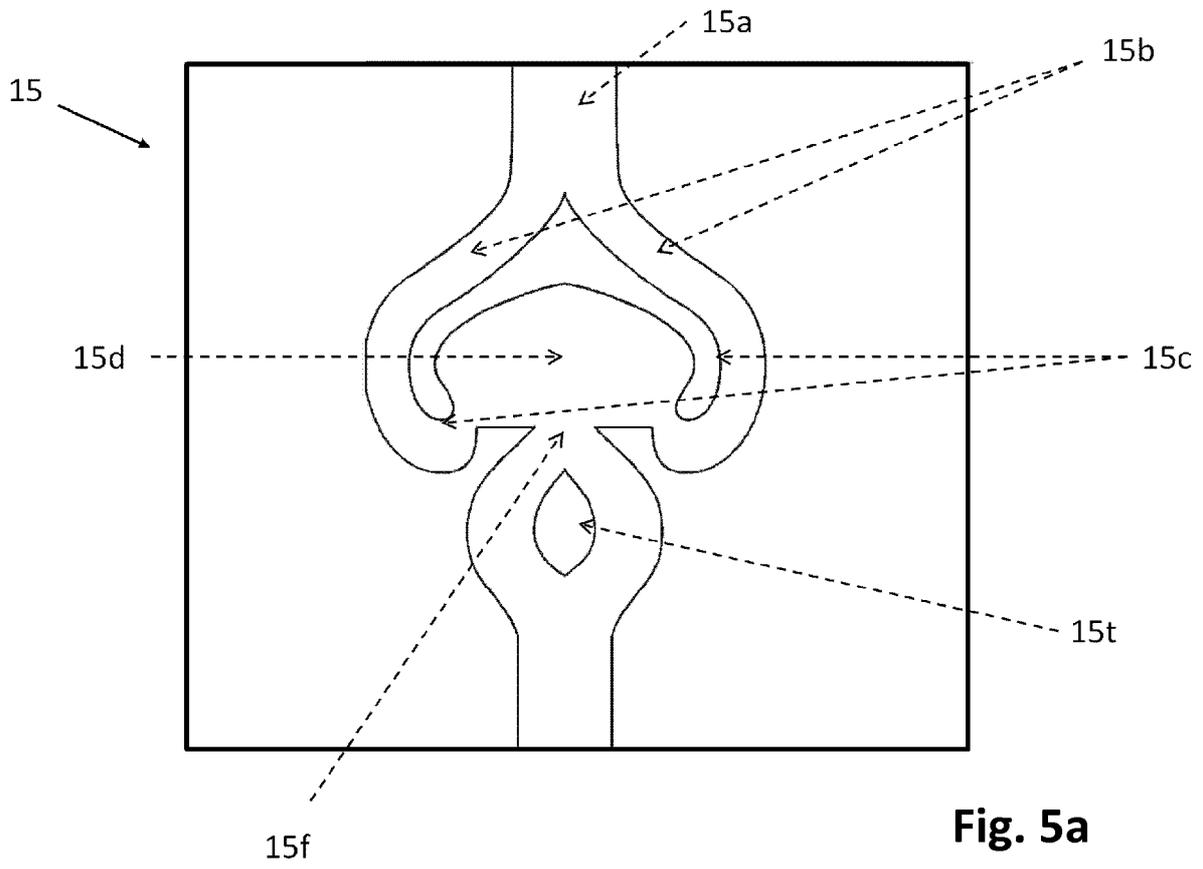
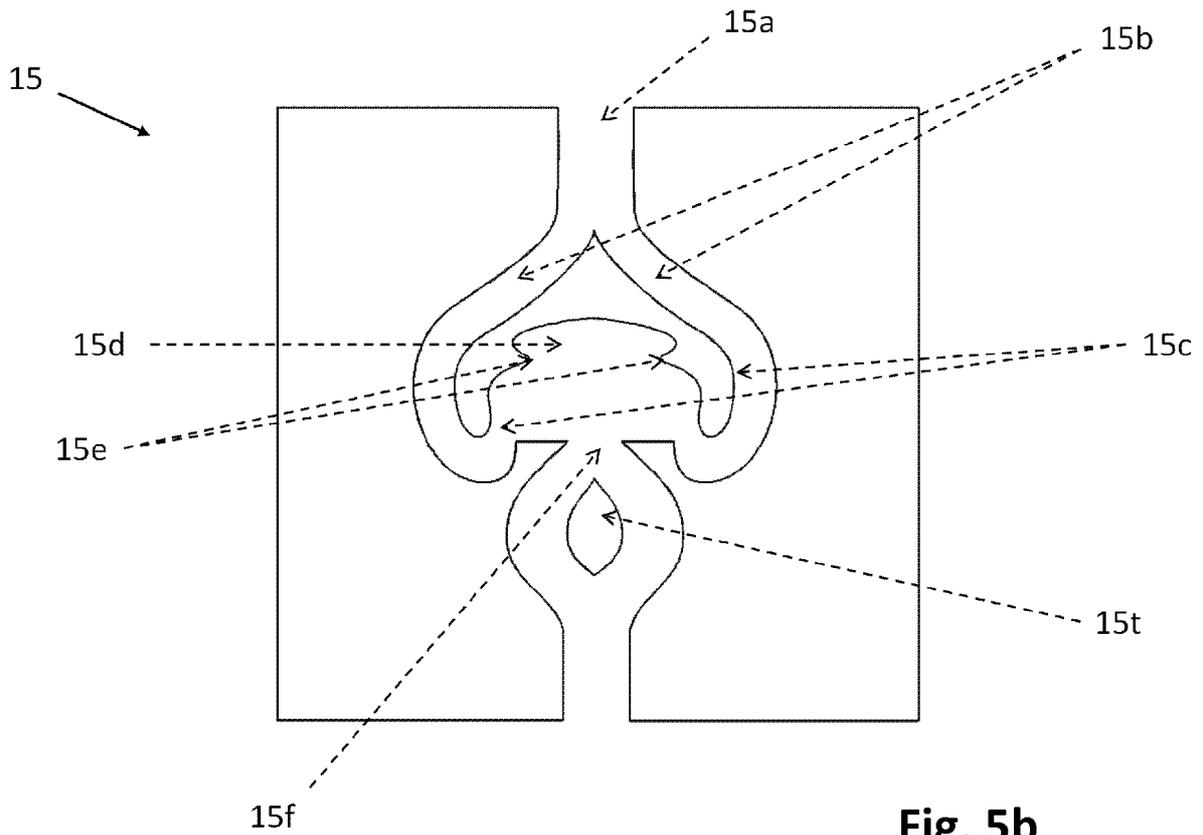


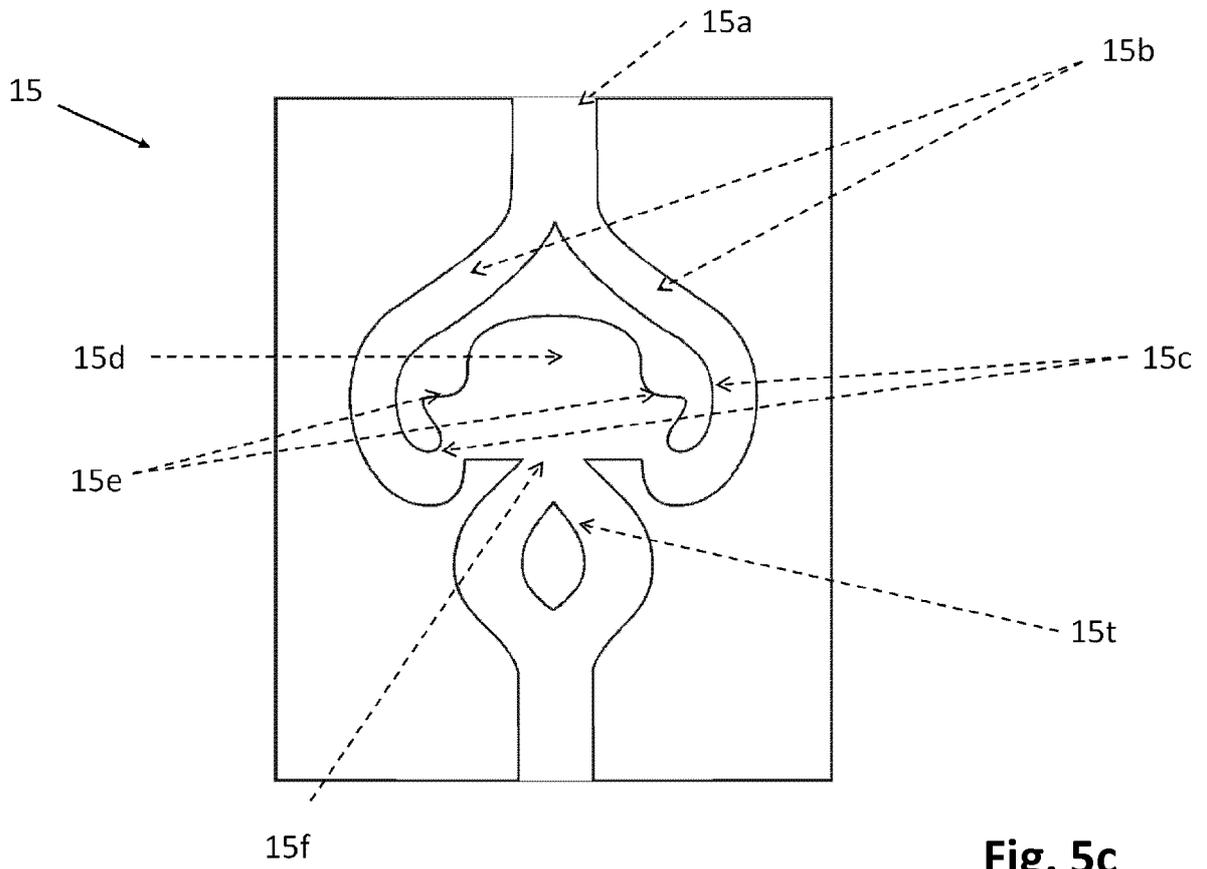
Fig. 4d



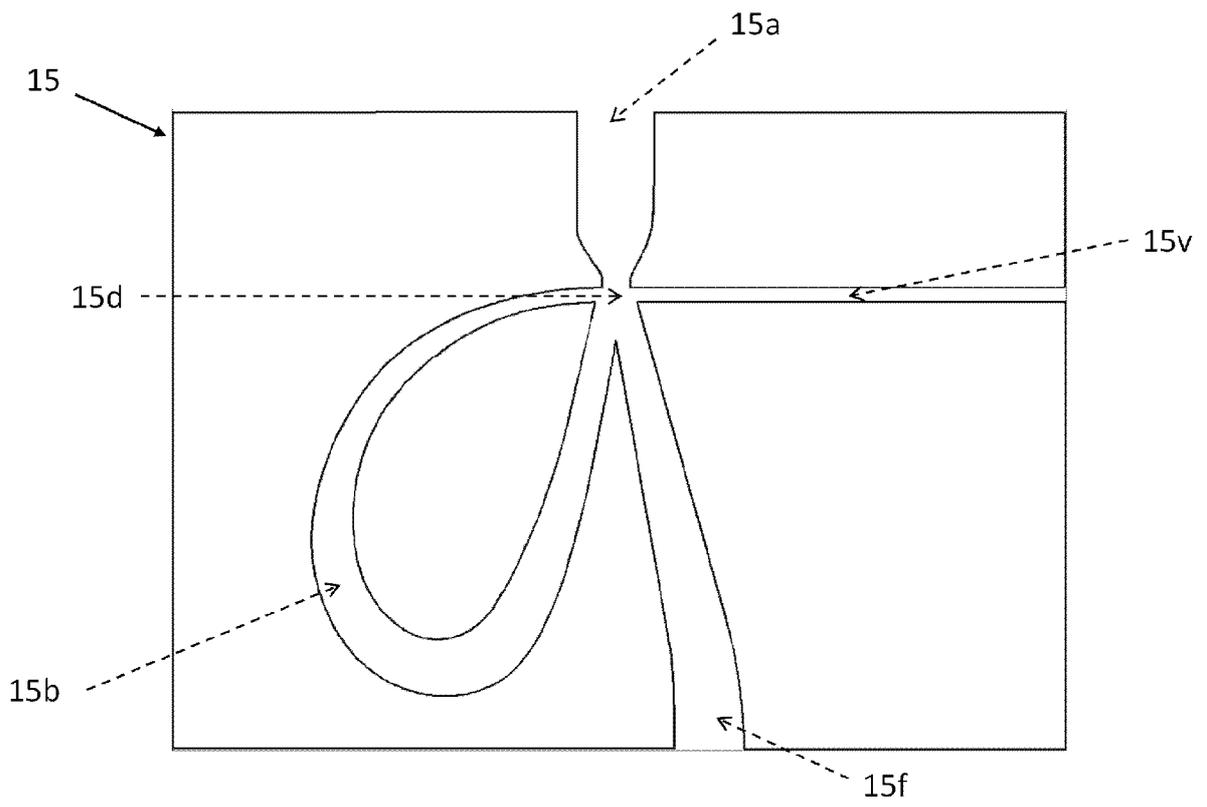
**Fig. 5a**



**Fig. 5b**



**Fig. 5c**



**Fig. 5d**

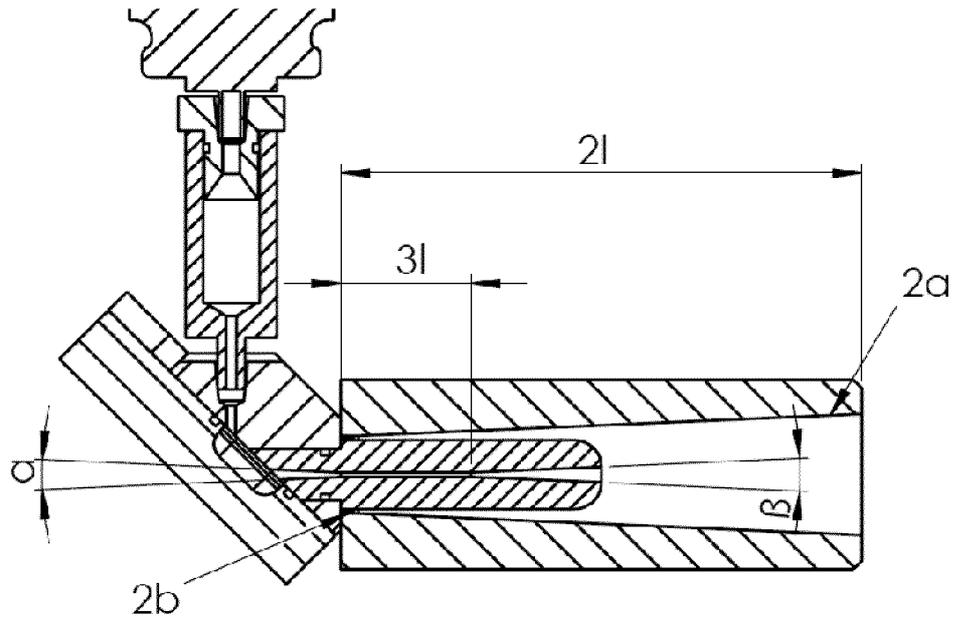


Fig. 6a

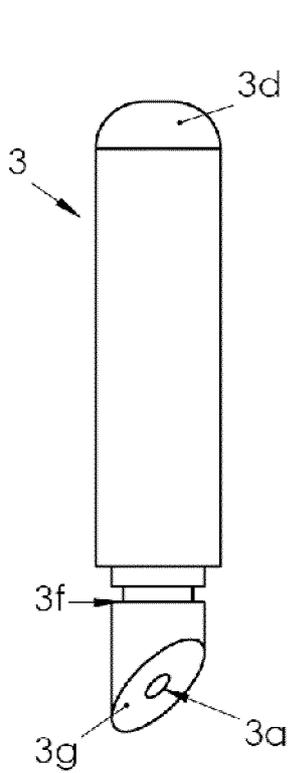


Fig. 6b

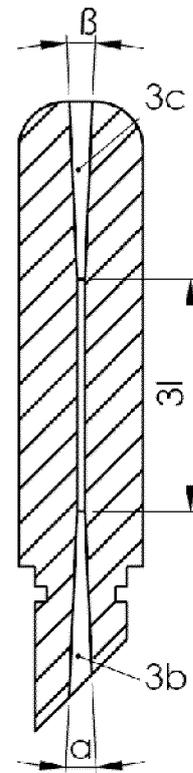


Fig. 6c

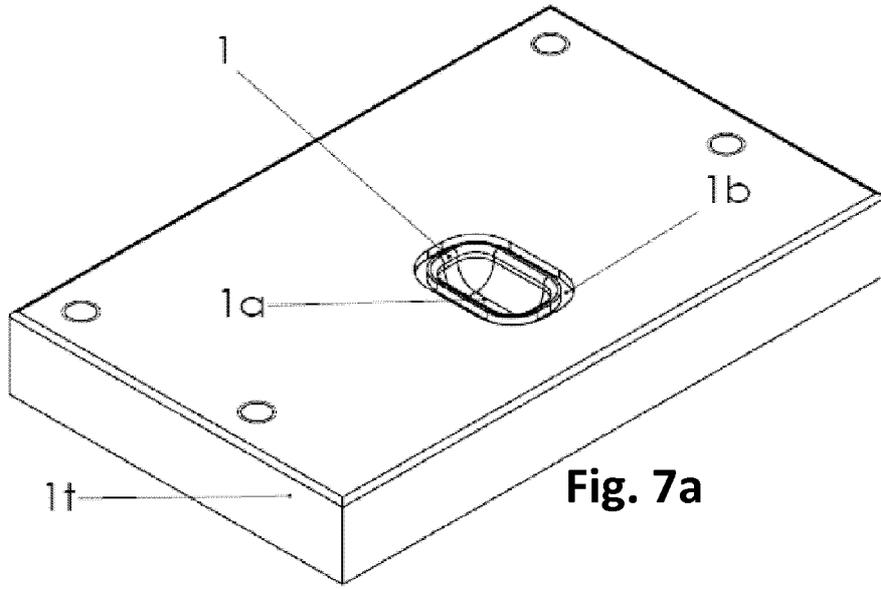


Fig. 7a

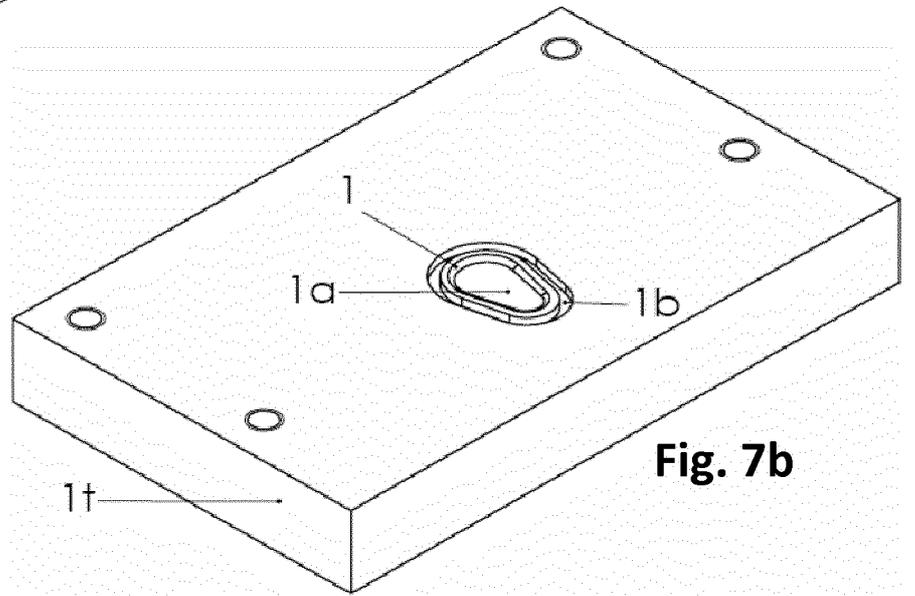


Fig. 7b

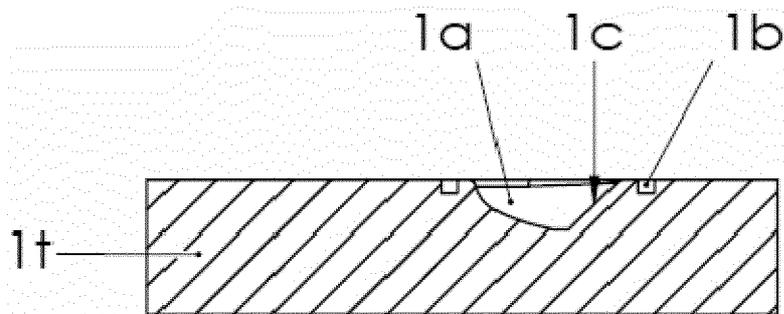
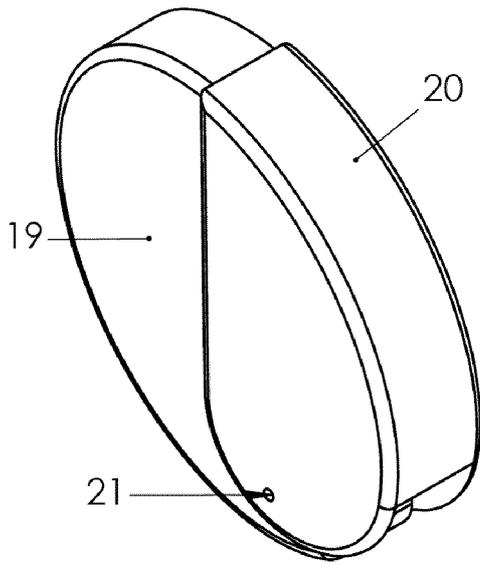
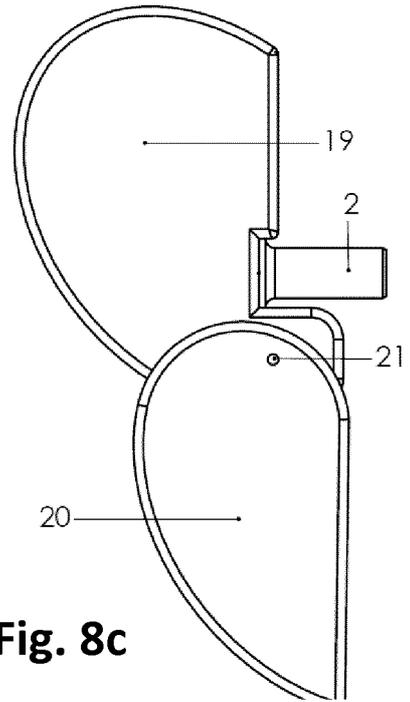


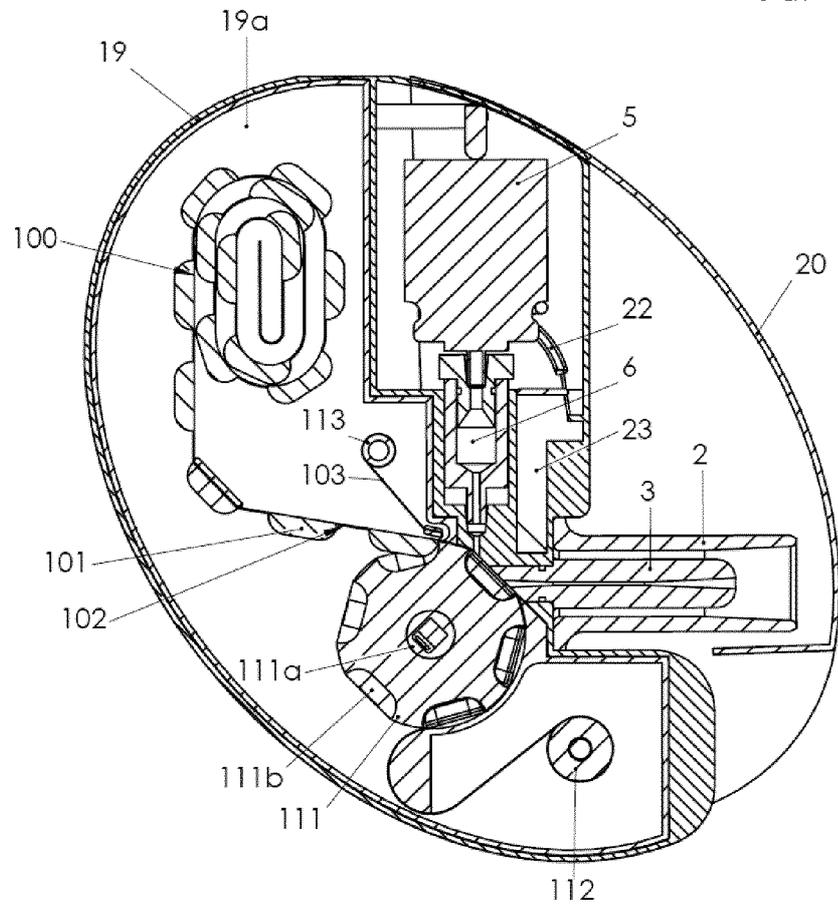
Fig. 7c



**Fig. 8a**



**Fig. 8c**



**Fig. 8b**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2013/059011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61M11/02 A61M15/00  
ADD.  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61M  
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 562 098 A (DRACO AB) 5 March 1980 (1980-03-05)	1-3,5-7, 10,13,16
Y	the whole document	11,12
X	WO 03/045483 A2 (INNOVATA BIOMED LTD [GB]; BRAITHWAITE PHILIP [GB]) 5 June 2003 (2003-06-05)	1-10, 13-16,19
Y	Das ganze Dokument, insbesondere Seite 10, Zeile 9 - Seite 11, Zeile 5, Seite 16, Zeile 14 - 24 und die Abbildungen	11,12
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search <b>5 June 2013</b>	Date of mailing of the international search report <b>19/06/2013</b>
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <b>Liess, Helmar</b>
--	--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2013/059011

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 042 208 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 1 April 2009 (2009-04-01)	1-9,13, 15,16,19
Y	figures 1, 5a-c, 6 paragraph [0004] - paragraph [0010] paragraph [0017] - paragraph [0023] paragraph [0039] - paragraph [0041] paragraph [0073] - paragraph [0076] paragraph [0091] - paragraph [0104] paragraph [0163] - paragraph [0165] -----	10-12
X	WO 2011/067763 A1 (RESPINOVA LTD [IL]; AVNI YUVAL [IL]) 9 June 2011 (2011-06-09)	1-7
Y	page 12, paragraph 3 - page 16, paragraph 2 table 1 figures 1-30d -----	10-12
X	WO 2011/077414 A2 (D P I ADVANCED MEDICAL TECHNOLOGIES LTD [IL]; KAUFMANN NIMROD [IL]; ST) 30 June 2011 (2011-06-30)	1-7,13, 16,19
Y	page 14, line 31 - page 15, line 12 page 34, lines 17-28 figures 7A-8B -----	10-12
Y	WO 2006/090149 A2 (OPTINOSE AS [NO]; DJUPESLAND PER GISLE [NO]; SHELDRAKE COLIN DAVID [GB]) 31 August 2006 (2006-08-31) paragraph [0157]; figures 1-5 -----	10-12
A	US 2011/297151 A1 (JUNG ANDREE [DE]) 8 December 2011 (2011-12-08) the whole document -----	17,18
A	US 7 533 668 B1 (WIDERSTROEM CARIN [SE]) 19 May 2009 (2009-05-19) the whole document -----	17,18
A	WO 02/056948 A1 (VECTURA LTD [GB]; STANIFORTH JOHN NICHOLAS [GB]; GREEN MATTHEW MICHAEL) 25 July 2002 (2002-07-25) the whole document -----	1-19
A	WO 2004/110536 A1 (BRITANNIA PHARMACEUTICALS LTD [GB]; PRICE ROBERT [GB]; STANIFORTH JOHN) 23 December 2004 (2004-12-23) the whole document -----	1-19
A	EP 1 731 186 A1 (HITACHI LTD [JP]; DOTT LTD COMPANY [JP]) 13 December 2006 (2006-12-13) the whole document -----	1-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/059011

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
GB 1562098	A	05-03-1980	AR 210623 A1	31-08-1977
			AU 503597 B2	13-09-1979
			AU 2027576 A	15-06-1978
			BE 849258 A1	10-06-1977
			BR 7608265 A	20-12-1977
			CA 1055448 A1	29-05-1979
			CH 608966 A5	15-02-1979
			DD 127758 A5	12-10-1977
			DE 2654019 A1	23-06-1977
			DK 556976 A	13-06-1977
			ES 454173 A1	01-03-1978
			ES 464462 A1	01-09-1978
			FI 763565 A	13-06-1977
			FR 2334424 A1	08-07-1977
			GB 1562098 A	05-03-1980
			GR 61788 A1	17-01-1979
			HU 181864 B	28-11-1983
			IE 43895 B1	17-06-1981
			IT 1069978 B	25-03-1985
			JP S5273595 A	20-06-1977
			LU 76362 A1	24-06-1977
			NL 7613754 A	14-06-1977
			NO 764143 A	14-06-1977
			NZ 182804 A	11-07-1979
			PL 110912 B1	30-08-1980
			SE 408265 B	05-06-1979
			SE 7514066 A	13-06-1977
			SU 906349 A3	15-02-1982
			US 4114615 A	19-09-1978
			YU 302376 A	28-02-1982
ZA 7607039 A	26-10-1977			
-----				
WO 03045483	A2	05-06-2003	AU 2002352344 A1	10-06-2003
			CA 2466448 A1	05-06-2003
			EP 1446181 A2	18-08-2004
			JP 4423036 B2	03-03-2010
			JP 2005510309 A	21-04-2005
			JP 2009172424 A	06-08-2009
			US 2005121023 A1	09-06-2005
			US 2009145432 A1	11-06-2009
			WO 03045483 A2	05-06-2003
-----				
EP 2042208	A1	01-04-2009	AR 068257 A1	11-11-2009
			EP 2042208 A1	01-04-2009
			EP 2190509 A2	02-06-2010
			JP 2010540048 A	24-12-2010
			TW 200930420 A	16-07-2009
			US 2009139517 A1	04-06-2009
			WO 2009040044 A2	02-04-2009
-----				
WO 2011067763	A1	09-06-2011	CN 102844068 A	26-12-2012
			EP 2506909 A1	10-10-2012
			US 2012247466 A1	04-10-2012
			WO 2011067763 A1	09-06-2011
-----				
WO 2011077414	A2	30-06-2011	EP 2515977 A2	31-10-2012
			US 2012291781 A1	22-11-2012
			WO 2011077414 A2	30-06-2011

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2013/059011

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<hr/>			
WO 2006090149	A2	31-08-2006	AU 2006217724 A1
			CA 2598953 A1
			CN 101217992 A
			EP 1853338 A2
			GB 2424587 A
			GB 2465097 A
			GB 2465098 A
			GB 2465099 A
			JP 2008531101 A
			JP 2013027724 A
			US 2009293873 A1
			WO 2006090149 A2
<hr/>			
US 2011297151	A1	08-12-2011	CA 2744913 A1
			EP 2373366 A1
			JP 2012510324 A
			US 2011297151 A1
			WO 2010063645 A1
<hr/>			
US 7533668	B1	19-05-2009	AT 244032 T
			AU 6009098 A
			DE 69816054 D1
			DE 69816054 T2
			EP 0973570 A1
			HK 1025270 A1
			US 7533668 B1
			WO 9834663 A1
<hr/>			
WO 02056948	A1	25-07-2002	NONE
<hr/>			
WO 2004110536	A1	23-12-2004	AU 2004246854 A1
			EP 1633420 A1
			JP 2006527046 A
			US 2006213514 A1
			US 2007056586 A1
			US 2007151560 A1
			US 2011308516 A1
			WO 2004110536 A1
<hr/>			
EP 1731186	A1	13-12-2006	EP 1731186 A1
			JP 4500280 B2
			JP 2007014744 A
			US 2006283445 A1
<hr/>			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 INV. A61M11/02 A61M15/00  
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
 A61M

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 1 562 098 A (DRACO AB) 5. März 1980 (1980-03-05)	1-3,5-7, 10,13,16
Y	das ganze Dokument	11,12
X	WO 03/045483 A2 (INNOVATA BIOMED LTD [GB]; BRAITHWAITE PHILIP [GB]) 5. Juni 2003 (2003-06-05)	1-10, 13-16,19
Y	Das ganze Dokument, insbesondere Seite 10, Zeile 9 - Seite 11, Zeile 5, Seite 16, Zeile 14 - 24 und die Abbildungen	11,12
	----- -/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen  Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Juni 2013

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/06/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Liess, Helmar

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 2 042 208 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 1. April 2009 (2009-04-01)	1-9,13, 15,16,19
Y	Abbildungen 1, 5a-c, 6 Absatz [0004] - Absatz [0010] Absatz [0017] - Absatz [0023] Absatz [0039] - Absatz [0041] Absatz [0073] - Absatz [0076] Absatz [0091] - Absatz [0104] Absatz [0163] - Absatz [0165]	10-12
X	WO 2011/067763 A1 (RESPINOVA LTD [IL]; AVNI YUVAL [IL]) 9. Juni 2011 (2011-06-09)	1-7
Y	Seite 12, Absatz 3 - Seite 16, Absatz 2 Tabelle 1 Abbildungen 1-30d	10-12
X	WO 2011/077414 A2 (D P I ADVANCED MEDICAL TECHNOLOGIES LTD [IL]; KAUFMANN NIMROD [IL]; ST) 30. Juni 2011 (2011-06-30)	1-7,13, 16,19
Y	Seite 14, Zeile 31 - Seite 15, Zeile 12 Seite 34, Zeilen 17-28 Abbildungen 7A-8B	10-12
Y	WO 2006/090149 A2 (OPTINOSE AS [NO]; DJUPESLAND PER GISLE [NO]; SHELDRAKE COLIN DAVID [GB]) 31. August 2006 (2006-08-31) Absatz [0157]; Abbildungen 1-5	10-12
A	US 2011/297151 A1 (JUNG ANDREE [DE]) 8. Dezember 2011 (2011-12-08) das ganze Dokument	17,18
A	US 7 533 668 B1 (WIDERSTROEM CARIN [SE]) 19. Mai 2009 (2009-05-19) das ganze Dokument	17,18
A	WO 02/056948 A1 (VECTURA LTD [GB]; STANIFORTH JOHN NICHOLAS [GB]; GREEN MATTHEW MICHAEL) 25. Juli 2002 (2002-07-25) das ganze Dokument	1-19
A	WO 2004/110536 A1 (BRITANNIA PHARMACEUTICALS LTD [GB]; PRICE ROBERT [GB]; STANIFORTH JOHN) 23. Dezember 2004 (2004-12-23) das ganze Dokument	1-19
A	EP 1 731 186 A1 (HITACHI LTD [JP]; DOTT LTD COMPANY [JP]) 13. Dezember 2006 (2006-12-13) das ganze Dokument	1-19

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/059011

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung			
GB 1562098	A	05-03-1980	AR 210623 A1 31-08-1977			
			AU 503597 B2 13-09-1979			
			AU 2027576 A 15-06-1978			
			BE 849258 A1 10-06-1977			
			BR 7608265 A 20-12-1977			
			CA 1055448 A1 29-05-1979			
			CH 608966 A5 15-02-1979			
			DD 127758 A5 12-10-1977			
			DE 2654019 A1 23-06-1977			
			DK 556976 A 13-06-1977			
			ES 454173 A1 01-03-1978			
			ES 464462 A1 01-09-1978			
			FI 763565 A 13-06-1977			
			FR 2334424 A1 08-07-1977			
			GB 1562098 A 05-03-1980			
			GR 61788 A1 17-01-1979			
			HU 181864 B 28-11-1983			
			IE 43895 B1 17-06-1981			
			IT 1069978 B 25-03-1985			
			JP S5273595 A 20-06-1977			
			LU 76362 A1 24-06-1977			
			NL 7613754 A 14-06-1977			
			NO 764143 A 14-06-1977			
			NZ 182804 A 11-07-1979			
			PL 110912 B1 30-08-1980			
			SE 408265 B 05-06-1979			
			SE 7514066 A 13-06-1977			
			SU 906349 A3 15-02-1982			
			US 4114615 A 19-09-1978			
			YU 302376 A 28-02-1982			
			ZA 7607039 A 26-10-1977			
			-----			
			WO 03045483	A2	05-06-2003	AU 2002352344 A1 10-06-2003
						CA 2466448 A1 05-06-2003
EP 1446181 A2 18-08-2004						
JP 4423036 B2 03-03-2010						
JP 2005510309 A 21-04-2005						
JP 2009172424 A 06-08-2009						
US 2005121023 A1 09-06-2005						
US 2009145432 A1 11-06-2009						
WO 03045483 A2 05-06-2003						
-----						
EP 2042208	A1	01-04-2009	AR 068257 A1 11-11-2009			
			EP 2042208 A1 01-04-2009			
			EP 2190509 A2 02-06-2010			
			JP 2010540048 A 24-12-2010			
			TW 200930420 A 16-07-2009			
			US 2009139517 A1 04-06-2009			
			WO 2009040044 A2 02-04-2009			
-----						
WO 2011067763	A1	09-06-2011	CN 102844068 A 26-12-2012			
			EP 2506909 A1 10-10-2012			
			US 2012247466 A1 04-10-2012			
			WO 2011067763 A1 09-06-2011			
-----						
WO 2011077414	A2	30-06-2011	EP 2515977 A2 31-10-2012			
			US 2012291781 A1 22-11-2012			
			WO 2011077414 A2 30-06-2011			

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/059011

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006090149	A2	31-08-2006	
		AU 2006217724 A1	31-08-2006
		CA 2598953 A1	31-08-2006
		CN 101217992 A	09-07-2008
		EP 1853338 A2	14-11-2007
		GB 2424587 A	04-10-2006
		GB 2465097 A	12-05-2010
		GB 2465098 A	12-05-2010
		GB 2465099 A	12-05-2010
		JP 2008531101 A	14-08-2008
		JP 2013027724 A	07-02-2013
		US 2009293873 A1	03-12-2009
		WO 2006090149 A2	31-08-2006
US 2011297151	A1	08-12-2011	
		CA 2744913 A1	10-06-2010
		EP 2373366 A1	12-10-2011
		JP 2012510324 A	10-05-2012
		US 2011297151 A1	08-12-2011
		WO 2010063645 A1	10-06-2010
US 7533668	B1	19-05-2009	
		AT 244032 T	15-07-2003
		AU 6009098 A	26-08-1998
		DE 69816054 D1	07-08-2003
		DE 69816054 T2	15-04-2004
		EP 0973570 A1	26-01-2000
		HK 1025270 A1	08-04-2004
		US 7533668 B1	19-05-2009
		WO 9834663 A1	13-08-1998
WO 02056948	A1	25-07-2002	KEINE
WO 2004110536	A1	23-12-2004	
		AU 2004246854 A1	23-12-2004
		EP 1633420 A1	15-03-2006
		JP 2006527046 A	30-11-2006
		US 2006213514 A1	28-09-2006
		US 2007056586 A1	15-03-2007
		US 2007151560 A1	05-07-2007
		US 2011308516 A1	22-12-2011
		WO 2004110536 A1	23-12-2004
EP 1731186	A1	13-12-2006	
		EP 1731186 A1	13-12-2006
		JP 4500280 B2	14-07-2010
		JP 2007014744 A	25-01-2007
		US 2006283445 A1	21-12-2006