



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 016 903 A1** 2007.10.25

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 016 903.4**

(22) Anmeldetag: **11.04.2006**

(43) Offenlegungstag: **25.10.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61M 15/00** (2006.01)

**A61M 15/06** (2006.01)

**A61M 11/00** (2006.01)

**B05B 7/14** (2006.01)

**B05B 7/24** (2006.01)

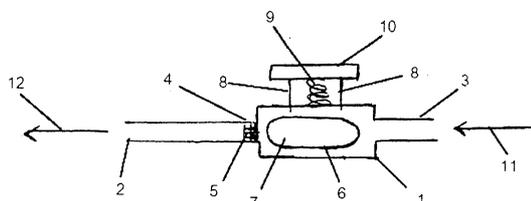
(71) Anmelder:  
**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,**  
**55218 Ingelheim, DE**

(72) Erfinder:  
**Böck, Georg, 88471 Laupheim, DE**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Inhalator**

(57) Zusammenfassung: Ein Inhalator zur Verabreichung von einem Arzneimittel in Form von inhalationsfähigen Substanzen, Substanzformulierungen oder -mischungen umfasst ein einen Innenraum zur Aufnahme des Arzneimittels aufweisendes Gehäuse (1), das mit einem Mundstück (2) gekoppelt ist. Das Gehäuse (1) ist starr mit dem Mundstück (2) verbunden.



**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung bezieht sich auf einen Inhalator zur Verabreichung von einem Arzneimittel in Form von inhalationsfähigen Substanzen, Substanzformulierungen oder -mischungen mit einem einen Innenraum zur Aufnahme der Substanzen aufweisenden Gehäuse, das mit einem Mundstück gekoppelt ist

**[0002]** Die EP 0 911 047 A1 offenbart einen Inhalator für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln, der ein Unterteil mit zwei Fenstern und eine Platte, in der sich Kapselhalterungen sowie Luftlassöffnungen befinden, umfasst. Im Weiteren ist eine Inhalationskammer mit der Platte verbunden, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln versehener, gegen eine Feder beweglicher Kopf vorgesehen ist. Ein Mundrohr ist mit einem Oberteil des Inhalators und ein Deckel klappbar mit dem Unterteil, der Platte sowie dem Oberteil verbunden.

**[0003]** Um das Arzneimittel wirkungsvoll zu inhalieren, muss der Patient das Mundstück des Inhalators mit den Mundschleimhäuten (Lippen, Mund/Rachenraum) in Verbindung bringen. Dies erweist sich insofern als problematisch, als die Mundschleimhäute bei allen Menschen eine unterschiedlich große Anzahl verschiedenster Bakterien sowie andere Mikroorganismen aufweisen, die gegebenenfalls Krankheitserreger sein können. Demnach wird das Mundstück des Inhalators beim Gebrauch kontaminiert. Die Patienten und damit die Benutzer von Inhalatoren sind zur Reinigung des Mundstücks nach Gebrauch des Inhalators angehalten, wobei der Reinigungsprozess allerdings in Abhängigkeit von der persönlichen Vorgehensweise der Patienten, ihrem Alter und ihrem Erkrankungsgrad unterschiedlich konsequent durchgeführt wird. Darüber hinaus ist auch das Innere des Gehäuses des Inhalators, insbesondere von Arzneimittelrückständen, zu reinigen, da diese Rückstände zu Dosierungsproblemen führen können, wenn sie sich in unregelmäßigen Abständen lösen und mit der eigentlichen Dosis ausgebracht werden.

**[0004]** Es ist Aufgabe der Erfindung, einen Inhalator der eingangs genannten Art zu schaffen, der für einen Patienten einfach handhabbar ist.

**[0005]** Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, das Gehäuse starr mit dem Mundstück verbunden ist.

**[0006]** Das Gehäuse bzw. der Innenraum des Gehäuses wird bereits herstellerseitig mit dem genau dosierten Arzneimittel bestückt und es ist nicht erforderlich, das Mundstück von dem Gehäuse abzuklappen, um eine mit dem Arzneimittel gefüllte Kapsel in das Gehäuse einzulegen, wie es aus dem Stand der Technik bekannt ist. Vielmehr ist das Mundstück derart starr mit dem Gehäuse verbunden, dass ein Be-

nutzer des Inhalators das Gehäuse nicht zum Befüllen des Innenraums mit dem Arzneimittel öffnen kann. Dieser Inhalator ist insofern vorteilhaft, als er unter Verwendung einer geringen Anzahl von Einzelteilen kostengünstig zur einmaligen Verwendung herstellbar ist und lediglich absolut notwendige Bauteile, nämlich das Gehäuse und das Mundstück, umfasst. Durch die Ausgestaltung als Einmal-Inhalator ist auch dessen Handhabung vereinfacht, da insbesondere eine regelmäßige Reinigung entfällt und Arzneimittelrückstände in dem Inhalator die Anwendung nicht beeinflussen können. Das Mundstück kann ohne ergonomische Formgebung als einfaches Rohr ausgestaltet und mit dem Gehäuse beispielsweise verclipst sein. Im Weiteren ist es nicht erforderlich, dass der Benutzer bzw. Patient einen Inhalator und separat dazu die zu inhalierende Substanz mit sich führt.

**[0007]** Inhalatoren sind unter den Markennamen HandiHaler<sup>®</sup>, Spinhaler<sup>®</sup>, Rotahaler<sup>®</sup>, Aerolizer<sup>®</sup>, Flowcaps<sup>®</sup>, Turbospin<sup>®</sup>, AIR DPI<sup>®</sup>, Orbital<sup>®</sup>, Directhaler<sup>®</sup> bekannt und/oder in DE 33 45 722, EP 0 591 136, DE 43 18 455, WO 91/02558, FR-A-2 146 202, US-A-4 069 819, EP 666085, EP 869079, US 3,991,761, WO 99/45987, WO 200051672, Bell, J. Pharm. Sci. 60, 1559 (1971); Cox, Brit. Med. J. 2, 634 (1969), beschrieben. Als Pulverinhalatoren sind Einfach- oder Mehrfachdosis-Pulverinhalatoren, insbesondere der Spinhaler<sup>®</sup>, Rotahaler<sup>®</sup>, Aerolizer<sup>®</sup>, Inhalator<sup>®</sup>, HandiHaler<sup>®</sup>, Diskhaler<sup>®</sup>, Diskus<sup>®</sup>, Accuhaler<sup>®</sup>, Aerohaler<sup>®</sup>, Eclipse<sup>®</sup>, Turbohaler<sup>®</sup>, Turbuhaler<sup>®</sup>, Easyhaler<sup>®</sup>, Novolizer<sup>®</sup>, Clickhaler<sup>®</sup>, Pulvinal<sup>®</sup>, Novolizer<sup>®</sup>, SkyeHaler<sup>®</sup>, Xcelovair<sup>®</sup>, Pulvina<sup>®</sup>, Taifun<sup>®</sup>, MA-Ghaler<sup>®</sup>, Twisthaler<sup>®</sup> und der Jethaler<sup>®</sup> bekannt.

**[0008]** Besonders bevorzugt sind in diesem Zusammenhang Arzneimittel, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Anticholinergika, Betamimetika, Steroiden, Phosphodiesterase IV-inhibitoren, LTD4-Antagonisten und EGFR-Kinase-Hemmer, Antiallergika, Derivate von Mutterkornalkaloiden, Triptane, CGRP-Antagonisten, Phosphodiesterase-V-Inhibitoren, sowie Kombinationen aus solchen Wirkstoffen, z.B. Betamimetika plus Anticholinergika oder Betamimetika plus Antiallergika. Im Fall von Kombinationen weist wenigstens einer der Wirkstoffe chemisch gebundenes Wasser auf. Bevorzugt werden anticholinergikahaltige Wirkstoffe eingesetzt, als Monopräparate oder in Form von Kombinationspräparaten.

**[0009]** Im einzelnen seien als Beispiele für die wirk-samen Bestandteile oder deren Salze genannt: Zur Anwendung gelangende Anticholinergika sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid, Flutropiumbromid, Ipratropiumbromid, Glycopyrroniumsalze, Trosipiumchlorid, Tolterodin, 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-methobromid, 2-Flu-

or-2,2-Diphenyllessigsäurescopinester-methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenyllessigsäuretropenolester-methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester -Methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid, Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester -Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester -Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester -Methobromid, 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester Methobromid, 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid und 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester -Methobromid, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze, Solvate und/oder Hydrate.

**[0010]** Zur Anwendung gelangende Betamimetika sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline, Ibuterol, Indacaterol, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrine, Metaproterenol, Orciprenaline, Pirbuterol, Proca-terol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrine, Salmeterol, Salmefamol, Soterenot, Sulphonterol, Tiaramide, Terbutaline, Tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzolsulfonamid, 5-[2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on, 4-hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dime-

thylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol und 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

**[0011]** Zur Anwendung gelangende Steroide sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Prednisolon, Prednison, Butixocortpropionat, RPR-106541, Flunisolid, Beclomethason, Triamcinolon, Budesonid, Fluticason, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid, ST-126, Dexamethason, 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbothionsäure (S)-fluoromethylester, 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluoro-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-3S-yl)ester und Etiprednol-dichloroacetat (BNP-166), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

**[0012]** Zur Anwendung gelangende PDE IV-inhibitoren sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid, NCS-613, Pumaferentine, (-)p[(4aR\*,10bS\*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, (R)-(+)-1-(4-Bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentylloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon, 3-(Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methylisothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure], 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol], (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, Arofyllin, Atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888,

YM-58997, Z-15370, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin und 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

**[0013]** Zur Anwendung gelangende LTD4-Antagonisten sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, 1-(((R)-3-(2-(6,7-Difluoro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methylcyclopropan-essigsäure, 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorothieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropan-essigsäure, Pranlukast, Zafirlukast, [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 und L-733321, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

**[0014]** Zur Anwendung gelangende EGFR-Kinase-Hemmer sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxomorpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxychinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-((R)-6-me-

thyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonylpiperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonylpiperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-[[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-pipe-

ridin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methyl-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, und 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

**[0015]** Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch verträglichen Säuren zu deren Bildung die Verbindungen gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydronitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden.

**[0016]** Als Antiallergika: Dinatriumcromoglicat, Nedocromil.

**[0017]** Als Derivate der Mutterkornalkaloide: Dihydroergotamin, Ergotamin.

**[0018]** Für die Inhalation kommen Arzneimittel mit den o.g. Wirkstoffen in Betracht, sowie deren Salze, Ester sowie die Kombination dieser Wirkstoffe, Salze und Ester.

**[0019]** Bevorzugt ist das Gehäuse unlösbar mit dem Mundstück gekoppelt. Wenn das Gehäuse z.B. mit dem Mundstück verklebt oder verschweißt ist, ist es dem Benutzer des Inhalators nicht möglich, an das Arzneimittel zu gelangen, ohne den Inhalator zu zerstören.

**[0020]** Zweckmäßigerweise weist das Gehäuse für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel eine Luftansaugöffnung auf. Beim Einatmen bzw. Inhalieren durch das Mundstück wird die durch die Luftansaugöffnung in den Innenraum gelangende Luft mit dem Arzneimittel beladen.

**[0021]** In Ausgestaltung ist dem Mundstück ein Bauteil zum Dispergieren von Partikeln zugeordnet. Das Bauteil sorgt für eine feine inhalierfähige Verteilung der Partikel des Arzneimittels. Zweckmäßigerweise ist das Bauteil einstückig mit dem Mundstück oder einem Inhalationskanal des Innenraums ausgebildet. Das Bauteil kann beispielsweise im Spritzgussverfahren gemeinsam mit dem aus Kunststoff gefertigten Mundstück bzw. dem Inhalationskanal des ebenfalls aus Kunststoff hergestellten Gehäuses gefertigt werden. In weiterer Ausgestaltung ist das Bauteil als Sieb oder dergleichen ausgeführt.

**[0022]** Vorzugsweise handelt es sich bei den Kunststoffen um Polymerisate, thermoplastische Polycondensate, Polyaddukte, abgewandelte Naturstoffe oder Kautschuke bzw. um Gemische dieser Kunststoffe.

**[0023]** Besonders bevorzugt sind hier Polyolefine, Vinylchlorid-Polymerisate, Styrol-Polymerisate, Polyacetale, Polyamide, thermoplastische Polyester und Polyarylether bzw. Gemische dieser Kunststoffe. Beispiele für diese Kunststoffe sind Polyethylen, Polyvinylchlorid, Polyoxymethylen, Polyacetal, Acrylnitril/Butadien/Styrol(ABS), Acrylnitril/Styrol/Acrylester(ASA), Polyamide, Polycarbonat, Poly(ethylenterephthalat), Poly(butylenterephthalat) oder Poly(phenylenether). Derartige Kunststoffe können beispielsweise von der Firma Ensinger in Deutschland, Nufringen, bezogen werden.

**[0024]** Um auf eine zusätzliche Verpackung des Arzneimittels zu verzichten, ist zweckmäßigerweise das Arzneimittel in dem Innenraum aufgenommen. Nach einer weiteren Ausführungsform ist das Arzneimittel in einer in den Innenraum eingesetzten Kapsel aufgenommen. Die Kapsel zur Aufnahme des Arzneimittels hat sich insofern bewährt, als sie einen zusätzlichen Schutz vor Umgebungseinflüssen darstellt. Für eine weiterhin verbesserte Handhabung des Inhalators ist der Innenraum herstellenseitig mit dem Arzneimittel bzw. der das Arzneimittel aufnehmenden Kapsel gefüllt.

**[0025]** Vorzugsweise ist mindestens eine Nadel zum Einstechen der Kapsel vorgesehen. Insbesondere sind zwei Nadeln vorhanden, wobei die eine Nadel einem dem Mundstück zugewandten Bereich der Kapsel und die andere Nadel einem gegenüberliegenden Bereich zugeordnet ist.

**[0026]** In weiterer Ausgestaltung ist die Nadel mit ei-

nem Betätigungselement gekoppelt, das derart an einer Kapselkammer des Inhalators gelagert ist, dass mit seiner Beaufschlagung ein Einstechen der Nadel in die Kapsel und/oder ein Herausziehen der Nadel aus der Kapsel einhergeht. Das bei einer Beaufschlagung das Einstechen der Nadel in die Kapsel bewirkende Betätigungselement ist dann besonders einfach zu handhaben, wenn die Kapsel erst unmittelbar vor dem Gebrauch des Inhalators geöffnet werden soll. Das Betätigungselement kann entweder durch Druck, Zug oder Verschieben betätigbar sein. Zur Unterstützung des Herausziehens der Nadel aus der Kapsel ist das Betätigungselement gegenüber der Kapselkammer federbeaufschlagt.

**[0027]** Zweckmäßigerweise ist die Nadel im Auslieferungszustand des Inhalators in die Kapsel eingestochen. Befindet sich die Nadel im Auslieferungszustand des Inhalators bereits in der Kapsel, dann wird die Nadel durch die Beaufschlagung des Betätigungselementes entweder durch Druck oder Zug aus der Kapsel herausgezogen. Diese Vorgehensweise ist insofern vorteilhaft, als bei einem verhältnismäßig geringen Kraftaufwand seitens des Benutzers des Inhalators sichergestellt ist, dass die Nadeln ein Loch vorbestimmter Größe in die Kapsel eingebracht haben und damit die Ausbringungsrate des zu inhalierenden Arzneimittels sichergestellt ist. Im Weiteren fixieren die in die Kapsel ragenden Nadeln die Kapsel in einer vorbestimmten Lage im Innenraum des Gehäuses, also in einer Kapselkammer.

**[0028]** Vorzugsweise besteht die Nadel aus einem Kunststoff. Da der Inhalator lediglich einmal Verwendung findet und somit auch die Nadel, ist es nicht zwingend erforderlich, diese aus einem Edelstahl herzustellen. Selbstverständlich kann eine bekannte Nadel aus einem Metall, insbesondere einem Edelstahl, ebenfalls Verwendung finden. Der Fachmann wird in Abhängigkeit von den Anforderungen an die Nadel den entsprechenden Werkstoff auswählen und deren Geometrie bestimmen.

**[0029]** Alternativ ist die Kapsel mit zwei zueinander beabstandeten Öffnungen auf entsprechenden Haltern in der Kapselkammer lösbar angeordnet ist. So nach ist es nicht erforderlich, bewegbare Nadeln zu lagern. Vielmehr kann der Benutzer des Inhalators die Kapsel beispielsweise durch eine ruckartige Bewegung des Inhalators von den z.B. als Stifte ausgebildeten Haltern lösen.

**[0030]** Damit der Inhalator ohne weiteres Zutun seitens des Benutzers einsatzbereit ist, ist bevorzugt die Kapsel derart auf den Haltern befestigt, dass sie sich aufgrund eines durch das Inhalieren verursachten Luftstroms löst und die Substanz freigibt.

**[0031]** Zur optischen Kontrolle ist die Kapselkammer aus einem transparenten Werkstoff gefertigt. Da

die Kapselkammer nicht von weiteren Bauteilen umgeben ist, kann der Benutzer unmittelbar kontrollieren, ob beispielsweise das gesamte vorhandene Arzneimittel inhaliert wurde.

**[0032]** Um das zu inhalierende Arzneimittel und den Inhalator vor Umgebungseinflüssen zu schützen, ist der Inhalator mit einer luftdichten Umverpackung, insbesondere einem Folienbehälter, versehen. Eine derartige Umverpackung ist handelsüblich. Alternativ oder zusätzlich sind das Mundstück und/oder die Luftansaugöffnung mit einer abnehmbaren Kappe dicht verschlossen. Aufgrund dieser Maßnahmen ist der Innenraum des Inhalators mit dem Arzneimittel mit einem minimalen Verpackungsaufwand vor insbesondere das Arzneimittel schädigenden Einflüssen, wie beispielsweise Feuchtigkeit, geschützt.

**[0033]** Es versteht sich, dass die vorstehend genannten und nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in der jeweils angegebenen Kombination, sondern auch in anderen Kombinationen verwendbar sind. Der Rahmen der Erfindung ist nur durch die Ansprüche definiert.

**[0034]** Die Erfindung wird im Folgenden anhand mehrerer Ausführungsbeispiele unter Bezugnahme auf die zugehörigen Zeichnungen näher erläutert. Es zeigt:

**[0035]** [Fig. 1](#) eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Inhalators,

**[0036]** [Fig. 2](#) eine schematische Darstellung des Inhalators nach [Fig. 1](#) in einer alternativen Ausgestaltung und

**[0037]** [Fig. 3](#) eine schematische Darstellung des Inhalators nach [Fig. 1](#) in einer weiteren alternativen Ausgestaltung.

**[0038]** Der Inhalator gemäß [Fig. 1](#) besteht im Wesentlichen aus einem, einen Innenraum zur Aufnahme eines inhalationsfähigen Arzneimittels umfassenden Gehäuse **1**, das einerseits ein Mundstück **2** und andererseits eine Lufteinlassöffnung **3** aufweist. In einem Inhalationskanal **4** ist auf der Seite des Mundstücks **2** ein Sieb **5** zum Dispergieren von Partikeln des zu inhalierenden Arzneimittels angeordnet. In eine Kapselkammer **6** im Innenraum des Gehäuses **1** ist eine ein pulverförmiges Arzneimittel enthaltende Kapsel **7** eingesetzt, die durch zwei beabstandet zueinander in dem Gehäuse **1** verschiebbar gelagerte Nadeln **8** zu öffnen ist. Zum Herausbewegen der Nadeln **8** aus der Kapsel **7** ist eine Druckfeder **9** vorgesehen, die sich zum einen an dem Gehäuse **1** und zum anderen an einem mit den Nadeln **8** verbundenen Betätigungselement **10** abstützt. Die Kapsel **7** wird herstellerseitig in die Kapselkammer **6** des Gehäuses **1** eingelegt und das Gehäuse **1** anschließend

fest mit dem vorliegend rohrförmig gestalteten Mundstück **2** verbunden, wonach eine Entnahme der Kapsel **7** unmöglich ist.

**[0039]** Ein Benutzer des Inhalators entnimmt diesen einer luftdicht geschlossenen Verpackung, die insbesondere das Arzneimittel vor Umgebungseinflüssen schützt, und beaufschlagt anschließend das Betätigungselement **10** um die beiden Nadeln **8** in die Kapsel **7** einzustechen. Nach dem Loslassen des Betätigungselementes **10** kehrt dieses aufgrund der Wirkung der Druckfeder **9** in seine Ausgangslage zurück. Der Benutzer nimmt zur Inhalation das Mundstück **2** in den Mund und saugt durch die Lufteinlassöffnung **3** gemäß dem Pfeil **11** Luft in das Gehäuse **1**, die die Kapsel **7** in Vibration versetzt, wodurch das Arzneimittel ausgetragen wird und durch das Mundstück **2** gemäß dem Pfeil **12** in die Atemwege des Benutzers gelangt. Nach der Inhalation kann der Benutzer den Inhalator entsorgen, da dieser zur Einmalverwendung bestimmt ist.

**[0040]** Nach [Fig. 2](#) sind die Nadeln **8** bereits herstellerseitig in die Kapsel **7** eingestochen, weshalb diese zur Benutzung des Inhalators mittels des Betätigungselementes **10** entsprechend dem Pfeil **13** aus der Kapsel **7** herausgezogen werden müssen, um die Öffnungen in der Kapsel **7** zum Austritt des Arzneimittels freizugeben. Demzufolge ist das Einstechen der Kapsel **7** durch den Patienten nicht erforderlich und der Durchmesser der Nadeln **8** kann an die erforderliche Ausbringungsrate des Inhalationspulvers ohne Berücksichtigung der Betätigungskraft beim Einstechen der Nadeln **7** in die beispielsweise aus einem Kunststoff gefertigte Kapsel **7** angepasst werden. Die in die Kapsel **7** eingestochenen Nadeln **7** verschließen die Kapsel **7** aufgrund einer elastischen Rückstellung des Materials, aus dem die Kapsel **7** gefertigt ist, weshalb das pulverförmige Arzneimittel nicht aus der Kapsel **7** austreten kann, und fixieren die Kapsel **7** in der Kapselkammer **6**.

**[0041]** Bei dem Inhalator gemäß [Fig. 3](#) sind die Nadeln **8** ebenfalls bereits herstellerseitig in die Kapsel **7** eingestochen. Das Betätigungselement **10** ist derart an dem Gehäuse **1** gelagert, dass es zum Entfernen der Nadeln **8** aus der Kapsel **7** zur Freigabe der Öffnungen in der Kapsel **7** entsprechend dem Pfeil **14** durch Druck zu beaufschlagen ist.

### Patentansprüche

1. Inhalator zur Verabreichung von einem Arzneimittel in Form von inhalationsfähigen Substanzen, Substanzformulierungen oder -mischungen mit einem einen Innenraum zur Aufnahme des Arzneimittels aufweisenden Gehäuse **(1)**, das mit einem Mundstück **(2)** gekoppelt ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Gehäuse **(1)** starr mit dem Mundstück **(2)** verbunden ist.

2. Inhalator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Gehäuse **(1)** unlösbar mit dem Mundstück **(2)** gekoppelt ist.

3. Inhalator nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Gehäuse **(1)** für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel eine Luftansaugöffnung **(3)** aufweist.

4. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass dem Mundstück **(2)** ein Bauteil zum Dispergieren von Partikeln zugeordnet ist.

5. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Bauteil einstückig mit dem Mundstück **(2)** oder einem Inhalationskanal **(4)** des Innenraums ausgebildet ist.

6. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Bauteil als Sieb **(5)** oder dergleichen ausgeführt ist.

7. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in dem Innenraum aufgenommen ist.

8. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in einer in den Innenraum eingesetzten Kapsel **(7)** aufgenommen ist.

9. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Innenraum herstellerseitig mit dem Arzneimittel bzw. der das Arzneimittel aufnehmenden Kapsel **(7)** gefüllt ist.

10. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Nadel **(8)** zum Einstechen der Kapsel **(7)** vorgesehen ist.

11. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadel **{8}** mit einem Betätigungselement **(10)** gekoppelt ist, das derart an einer Kapselkammer **(6)** des Inhalators gelagert ist, dass mit seiner Beaufschlagung ein Einstechen der Nadel **(8)** in die Kapsel **(7)** und/oder ein Herausziehen der Nadel **(8)** aus der Kapsel **(7)** einhergeht.

12. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Betätigungselement **(10)** gegenüber der Kapselkammer **(6)** federbeaufschlagt ist.

13. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadel **(8)** im Auslieferungszustand des Inhalators in die Kapsel **(7)** eingestochen ist.

14. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadel (8) aus einem Kunststoff besteht.

15. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapsel (7) mit zwei zueinander beabstandeten Öffnungen auf entsprechenden Haltern in der Kapselkammer (6) lösbar angeordnet ist.

16. Inhalator nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapsel (7) derart auf den Haltern befestigt ist, dass sie sich aufgrund eines durch das Inhalieren verursachten Luftstroms löst und das Arzneimittel freigibt.

17. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapselkammer (6) aus einem transparenten Werkstoff gefertigt ist.

18. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass er mit einer luftdichten Umverpackung, insbesondere einem Folienbehälter, versehen ist.

19. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Mundstück (2) und/oder die Luftansaugöffnung (3) mit einer abnehmbaren Kappe dicht verschlossen sind.

20. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 18, gekennzeichnet durch seine Einmalverwendung.

21. Inhalator nach einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Applikation eines pulverförmigen Arzneimittels.

22. Inhalator nach Anspruch 21 zur Applikation einer pulverförmigen Arzneimittels mit einem Wirkstoff aus der Gruppe der Anticholinergika, Betamimetika, Steroide, Phosphodiesterase IV-inhibitoren, LTD4-Antagonisten, EGFR-Kinase-Hemmer, Antiallergika, Derivate von Mutterkornalkaloiden, Triptane, CGRP-Antagonisten, Phosphodiesterase-V-Inhibitoren, sowie Kombinationen aus solchen Wirkstoffen.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Zeichnungen

