

(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  
8. Juli 2010 (08.07.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2010/076012 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61M 15/00 (2006.01) B28B 1/24 (2006.01)  
B05B 1/34 (2006.01) B22F 3/22 (2006.01)  
B05B 11/00 (2006.01) B05B 15/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/009290

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. Dezember 2009 (28.12.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
09000004.3 2. Januar 2009 (02.01.2009) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNA-  
TIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216  
Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HAUSMANN, Matt-  
hias** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents,  
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).  
**MASUR, Waldemar** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim  
GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim  
am Rhein (DE). **WALCHER, Hartmut** [DE/DE]; Oberes  
Fischhaeusle 1, 72178 Waldachtal 1 (DE).

(74) Anwalt: **HÄCKEL, Stefan**; Gesthuysen, von Rohr & Eg-  
gert, Huyssenallee 100, 45128 Essen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: COMPONENT AND INHALER AND METHOD FOR PRODUCING A COMPONENT

(54) Bezeichnung : BAUTEIL UND INHALATOR SOWIE VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES BAUTEILS

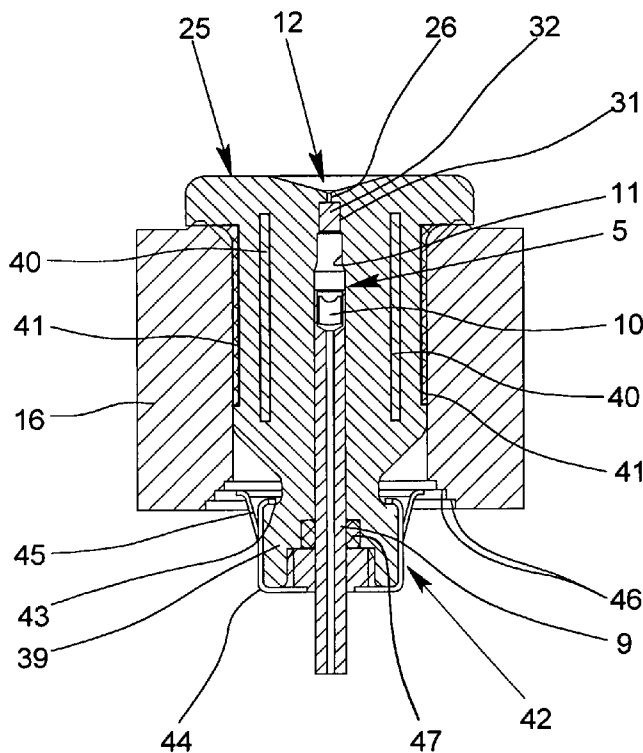


Fig. 5

(57) Abstract: The invention relates to a component for atomizing a fluid, to an inhaler and to a method for producing the component. The component has microstructures and macrostructures forming a nozzle and a pump chamber. The component is designed in one piece and is produced with PIM technology (injected powder molding) from ceramics or metal.

(57) Zusammenfassung: Es werden ein Bauteil zur Zer-  
stäubung eines Fluids, ein Inhalator und Verfahren zur  
Herstellung des Bauteils vorgeschlagen. Das Bauteil weist  
Mikrostrukturen und Makrostrukturen auf, die eine Düse  
und einen Pumpraum bilden. Das Bauteil ist einstückig  
ausgebildet und in PIM-Technologie (Pulverspritzguss)  
aus Keramik oder Metall hergestellt.



SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz  
3)

### **Bauteil und Inhalator sowie Verfahren zur Herstellung eines Bauteils**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Bauteil zur Ausgabe, insbesondere Zerstäubung, eines Fluids, besonders bevorzugt, einer Flüssigkeit bzw. Arzneimittelzubereitung, gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1, einen Inhalator zur Zerstäubung eines Fluids gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 8 oder 9 sowie Verfahren zur Herstellung eines insbesondere derartigen Bauteils.

Bei der Zerstäubung einer flüssigen Arzneimittelformulierung soll eine möglichst genau definierte Menge an Wirkstoff in ein Aerosol zur Inhalation überführt werden. Das Aerosol soll sich durch einen kleinen Mittelwert der Tropfengröße bei einer schmalen Tropfengrößenverteilung und durch einen niedrigen Impuls (geringe Ausbreitungsgeschwindigkeit) auszeichnen.

Unter dem Begriff "Arzneimittelformulierung" sind bei der vorliegenden Erfindung über Medikamente hinaus auch Therapeutika oder dergleichen, insbesondere also jede Art von Mitteln zur Inhalation oder sonstigen Anwendung zu verstehen. Die vorliegende Erfindung ist jedoch nicht auf die Zerstäubung von Mitteln zur Inhalation beschränkt, sondern kann auch für sonstige Zwecke verwendet werden, auch wenn die nachfolgende Beschreibung primär auf die bevorzugte Zerstäubung einer Arzneimittelformulierung zur Inhalation gerichtet ist.

Der Begriff "flüssig" bzw. "Flüssigkeit" ist in einem breiten Sinn zu verstehen und umfaßt insbesondere auch Dispersionen, Suspensionen und sogenannte Suslotionen (Mischungen aus Lösungen und Suspensionen) oder dergleichen. Nachfolgend wird primär von einem "Fluid" gesprochen, auch wenn bevorzugt eine Flüssigkeit verwendet wird.

Unter dem Begriff "Aerosol" ist bei der vorliegenden Erfindung eine vorzugsweise wolkenartige Ansammlung einer Vielzahl von Tropfen eines zerstäubten Fluids mit vorzugsweise im wesentlichen ungerichteter bzw. breiter räumlicher Verteilung der Bewegungsrichtungen und vorzugsweise geringen Geschwindigkeiten der Tropfen zu verstehen, jedoch kann es sich aber auch um eine beispielsweise kegelförmige oder strahlenförmige Tropfenwolke mit

einer Hauptrichtung entsprechend der Hauptaustrittsrichtung bzw. Austritts-impulsrichtung handeln.

5 Die US 5,435,884 A, US 5,951,882 A und EP 0 970 741 B1 offenbaren die Herstellung von Wirbelkammerdüsen durch Ätzen von plattenförmigem Material ausgehend von einer Flachseite. Die Herstellung ist verhältnismäßig aufwendig und erfordert einen verhältnismäßig aufwendigen Aufbau, wenn eine derartige Wirbelkammerdüse in einen Zerstäuber oder dergleichen eingebaut wird.

10

Die WO 2007/101557 A2 offenbart die Herstellung einer Wirbeldüse aus zwei übereinanderliegenden plattenförmigen Materialstücken sowie einen mit der Wirbeldüse versehenen Inhalator. Auch hier sind die Herstellung und der Aufbau verhältnismäßig aufwendig. Des weiteren muß die Wirbeldüse abgedichtet mit einer Pumpe bzw. einem Druckerzeuger des Inhalators zusammengebaut werden. Dies ist ebenfalls aufwendig.

15

Aus dem Stand der Technik ist das Pulvergießen (Powder Injection Molding, kurz "PIM" genannt) bekannt. Der Prozess besteht im wesentlichen aus den  
20 vier Teilschritten Formmassenherstellung, Formgebung durch Spritzgießen, Entfernen eines Binders und Sintern. Zunächst wird aus einem Metall- oder Keramikpulver durch Versatz mit einem meist polymeren Binder, eine Formmasse, ein sogenannter Feedstock, hergestellt. Die Formmasse kann dann auf einer Spritzgießmaschine verarbeitet werden, wodurch ein Formteil, der sogenannte Grünling, entsteht. Der Grünling wird in einem speziellen Ofen entbindert, daß heißt, der Binder wird thermisch oder degradativ entfernt. Das  
25 übrig bleibende Pulvergerüst wird dann in einem Hochtemperaturofen zum eigentlichen Bauteil gesintert.

30

Bei der vorliegenden Erfindung ist unter dem Begriff "PIM-Technologie" generell ein Pulver-Spritzguss-Verfahren mit insbesondere anschließendem Sintern des Bauteils und besonders bevorzugt ein Verfahren, wie vorangehend beschrieben, zu verstehen.

35

Wenn als Basis- oder Ausgangsmaterial für den Feedstock ein Metallpulver verwendet wird, wird bei der vorliegenden Erfindung auch von MIM (Metal Injection Molding) bzw. MIM-Technologie gesprochen.

Wenn als Basis- oder Ausgangsmaterial für den Feedstock ein Keramikpulver verwendet wird, wird bei der vorliegenden Erfindung auch von CIM (Ceramic Injection Molding) bzw. CIM-Technologie gesprochen.

5

Die PIM-Technologie wurde bisher nicht zur Herstellung von mit einer Arzneimittelformulierung in Kontakt tretenden Bauteilen eines Inhalator eingesetzt. Dies mag an den Anforderungen hinsichtlich Dosiergenauigkeit, Keimfreiheit oder dergleichen bei medizinischen Inhalatoren bzw. bei der Zerstäuber von Arzneimittelformulierungen liegen.

10

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Bauteil zur Ausgabe, insbesondere Zerstäubung, eines Fluids, einen Inhalator zur Zerstäubung eines Fluids und Verfahren zur Herstellung eines Bauteils anzugeben, wobei eine einfache und/oder kostengünstige Herstellung, insbesondere von Bauteilen mit Mikrostrukturen, ermöglicht wird.

15

Die obige Aufgabe wird durch ein Bauteil gemäß Anspruch 1, durch einen Inhalator gemäß Anspruch 8 oder 9 oder durch ein Verfahren gemäß einem der unabhängigen Verfahrensansprüche gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

20

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt darin, das Bauteil zur Ausgabe, insbesondere Zerstäubung, eines Fluids einstückig und zumindest im wesentlichen in PIM-Technologie herzustellen. Dies gestattet eine einfache und kostengünstige Herstellung, insbesondere wenn das Bauteil eine Düsenöffnung, einen vorzugsweise radialen Fluidzulauf, eine vorzugsweise radiale Wirbelkammer, einen Filter und/oder einen Pumpraum für das Fluid aufweist. Dies gestattet eine einfache und/oder kostengünstige Herstellung.

25

30

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein einstückiges Bauteil vorgeschlagen, das eine Düsenöffnung und zumindest partiell einen Pumpraum bildet. Das Bauteil ist vorzugsweise in einen Inhalator, eine Hochdruckpumpe oder dergleichen eingebaut oder bildet eine Hochdruckpumpe, insbesondere für ein medizinisches Fluid oder Gerät, wie einen Inhalator. Dies gestattet eine einfache und/oder kostengünstige Herstellung.

35

Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Inhalator zur Zerstäubung eines Fluids vorgeschlagen, wobei ein das Fluid leitendes Bauteil zumindest im wesentlichen in PIM-Technologie hergestellt ist. Dies gestattet eine einfache und/oder kostengünstige Herstellung.

5

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung eines einstückigen Bauteils vorgeschlagen, wobei sowohl Mikrostrukturen als auch Makrostrukturen des Bauteils zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie hergestellt werden. Die Mikrostrukturieren bilden vorzugsweise eine Düsenöffnung, einen Fluidzulauf, eine Wirbelkammer und/oder einen Filter. Die Makrostrukturen bilden vorzugsweise einen Pumpraum, ein Halteelement zur Halterung bzw. Befestigung des Bauteils und/oder eine Aufnahme für eine innenseitige Abdeckung einer Düsenöffnung des Bauteils oder einer zugeordneten Düse. Dies gestattet eine einfache und/oder kostengünstige Herstellung.

10

15

Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung eines Bauteils vorgeschlagen, wobei das Bauteil zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie in einer Gießform hergestellt wird, die ihrerseits aus Sintermaterial besteht bzw. in PIM-Technologie hergestellt ist, insbesondere um abgeformte Mikrostrukturen durch Schrumpfung zu verkleinern. Dies gestattet eine einfache und/oder kostengünstige Herstellung insbesondere hochgenauer Bauteile, da die Gießform eine präzise Formung, insbesondere auch von hochfeinen Mikrostrukturen, des Bauteils ermöglicht.

20

25

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung eines Bauteils mit einer Düsenöffnung vorgeschlagen, wobei das Bauteil zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie hergestellt wird, wobei ein Formstück zur zumindest teilweisen Bildung der Düsenöffnung eingegossen wird, wobei das Formstück vor, bei oder nach dem Sintern oder durch das Sintern entfernt wird. Bei dem Formstück handelt es sich insbesondere um ein verlorenes Teil, das vorzugsweise erst beim Sintern oder danach, beispielsweise durch Ätzen entfernt wird. Dieses gestattet eine einfache und/oder kostengünstige Herstellung, insbesondere auch von feinen Düsenöffnungen.

30

35

Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung eines Bauteils mit einer Düsenöffnung vorgeschlagen, wobei das Bauteil zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie hergestellt wird, wobei die Düsenöffnung durch Laserablation oder Laserbohren des bereits gesinterten Bauteils gebildet oder geöffnet wird.  
5 Insbesondere erfolgt dann keine mechanische Nachbearbeitung. Dies gestattet eine einfache und/oder kostengünstige Herstellung.

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung eines Bauteils mit einer Düsenöffnung vorgeschlagen, wobei das Bauteil zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie hergestellt wird, wobei die Düsenöffnung durch Abtrag einer Flachseite des bereits gesinterten Bauteils geöffnet wird. Besonders bevorzugt ist dann eine weitere mechanische Nachbearbeitung nicht erforderlich. Dies  
10 gestattet eine einfache und/oder kostengünstige Herstellung.

Die einzelnen Aspekte und Merkmale der vorliegenden Erfindung können unabhängig voneinander und in beliebiger Kombination realisiert werden.

20 Weitere Vorteile, Merkmale, Eigenschaften und Aspekte der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den Ansprüchen und der folgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen anhand der Zeichnung. Es zeigt:

Fig. 1 einen schematischen Schnitt eines vorschlagsgemäßen Inhalators im ungespannten Zustand;  
25

Fig. 2 einen schematischen, um 90° gegenüber Fig. 1 gedrehten Schnitt des Inhalators im gespannten Zustand;

30 Fig. 3 einen ausschnittsweisen, vergrößerten Schnitt einer Düse des Inhalators gemäß Figur 1 und 2;

Fig. 4 einen Schnitt von Figur 3 entlang Linie IV-IV;

35 Fig. 5 einen ausschnittsweisen Schnitt einer Pumpe bzw. eines Inhalators gemäß einer anderen Ausführungsform;

Fig. 6 einen schematischen Schnitt eines Reservoirs für den Inhalator gemäß einer weiteren Ausführungsform;

5 Fig. 7 eine perspektivische teilgeschnittene Darstellung eines Bauteils des Reservoirs gemäß Figur 6; und

Fig. 8 einen schematischen Schnitt beim Gießen eines Bauteils.

10 In den Figuren werden für gleiche oder ähnliche Teile dieselben Bezugszeichen verwendet, wobei insbesondere entsprechende oder vergleichbare Eigenschaften und Vorteile erreicht werden, auch wenn eine wiederholte Beschreibung weggelassen ist.

15 Fig. 1 und 2 zeigen einen vorschlagsgemäßen Inhalator 1 zur Zerstäubung eines Fluids 2, insbesondere einer Flüssigkeit bzw. Arzneimittelzubereitung, in einer schematischen Darstellung im ungespannten Zustand (Fig. 1) und gespannten Zustand (Fig. 2). Der Inhalator 1 ist insbesondere als tragbarer Inhalator ausgebildet und/oder arbeitet vorzugsweise ohne Treibgas.

20 Der Inhalator 1 weist ein vorzugsweise einsetzbares und ggf. wechselbares Reservoir 3 mit dem Fluid 2 auf, wie in Fig. 1 und 2 gezeigt. Vorzugsweise enthält das Reservoir 3 eine ausreichende Menge (typischerweise 2 bis 10 oder 2 bis 15 ml) an Fluid 2 bzw. Wirkstoff für mehrere Dosen, um also mehrere Zerstäubungen oder Anwendungen zu ermöglichen.

25 Das Reservoir 3 ist vorzugsweise im wesentlichen zylindrisch bzw. kartuschenartig und/oder als insbesondere starrer Behälter ausgebildet und/oder beispielsweise von unten, nach Öffnen des Inhalators 1, in diesen einsetzbar und ggf. wechselbar.

30 Das Reservoir 3 weist einen vorzugsweise als Beutel ausgebildeten oder dadurch gebildeten Fluidraum 4 mit dem Fluid 2 auf. Der Fluidraum 4 bzw. eine den Fluidraum begrenzende Wandung ist vorzugsweise – zumindest bereichsweise – flexibel, verformbar und/oder kollabierbar ausgebildet.

35 Der Inhalator 1 weist vorzugsweise eine Fördereinrichtung, vorzugsweise eine Pumpe, insbesondere eine Hochdruck- und/oder Dosierpumpe bzw. einen

Druckerzeuger 5, zur Förderung und/oder Zerstäubung des Fluids 2, insbesondere jeweils in einer vorbestimmten, ggf. einstellbaren Dosiermenge auf.

Der Inhalator 1 bzw. Druckerzeuger 5 weist insbesondere eine Halterung 6 für  
5 das Reservoir 3, eine zugeordnete, nur teilweise dargestellte Antriebsfeder 7  
vorzugsweise mit einem zugeordneten, zur Entsperrung manuell betätigbaren  
Sperrelement 8, ein vorzugsweise als Kapillare ausgebildetes Förderelement  
bzw. Förderrohr 9, ein optionales Ventil, insbesondere Rückschlagventil 10,  
eine Pump- bzw. Druckkammer 11 (Fig. 2) und/oder eine Düse 12 auf. Die  
10 Düse 12 dient vorzugsweise dem unmittelbaren Austrag bzw. der Zerstäubung  
des Fluids 2, öffnet sich direkt ins Freie und/oder ist insbesondere im Bereich  
eines Mundstücks 13 oder sonstigen Endstücks des Inhalators 1 angeordnet.

Das Reservoir 3 wird über die Halterung 6, insbesondere klemmend oder ra-  
15 stend, so in dem Inhalator 1 fixiert, daß das Förderelement in den Fluidraum 4  
eintaucht und/oder damit fluidisch verbunden wird. Die Halterung 6 kann da-  
bei derart ausgebildet sein, daß das Reservoir 3 ausgetauscht werden kann.

Beim axialen Spannen der Antriebsfeder 7 wird die Halterung 6 mit dem Re-  
20 servoir 3 und dem Förderelement bei den Darstellungen nach unten bewegt  
und das Fluid 2 – genauer gesagt die nächste Dosis – aus dem Reservoir 3  
über das Rückschlagventil 10 in die Druckkammer 11 des Druckerzeugers 5  
gesaugt. Der Fluidraum 4 (Beutel) kollabiert in Abhängigkeit von der Ent-  
nahme von Fluid 2.

25 Beim anschließenden Entspannen der Antriebsfeder 7 nach Betätigung des  
Sperrelements 8 zur Zerstäubung wird das Fluid 2 in der Druckkammer 11 un-  
ter Druck gesetzt, indem das Förderelement bei nun geschlossenem Rück-  
schlagventil 10 vorzugsweise allein durch die Kraft der Antriebsfeder 7 wie-  
30 der nach oben bewegt wird und nun als Druckstempel wirkt. Dieser Druck  
treibt das Fluid 2 durch die Düse 12 aus, wobei es zerstäubt wird.

Bei Zerstäubung des Fluids 2 bzw. der Arzneimittelzubereitung wird vor-  
zugsweise ein insbesondere lungengängiges Aerosol 14 (Fig. 1) gebildet, das  
35 von einem nicht dargestellten Benutzer bzw. Patienten aufgenommen, insbe-  
sondere eingeatmet bzw. inhaliert werden kann. Üblicherweise erfolgt das In-  
halieren wenigstens einmal täglich, insbesondere mehrmals täglich, vorzugs-

weise in vorbestimmten Zeitabständen, insbesondere in Abhängigkeit von der Erkrankung des Patienten.

Beim Inhalieren des Aerosols 14 ist vorzugsweise Zuluft über mindestens eine Zuluftöffnung 15 in das Mundstück 13 saugbar.

Während des Zerstäubungsvorgangs bzw. -hubs wird das Reservoir 3 von der Antriebsfeder 7 wieder in seine Ausgangslage zurückbewegt. Das Reservoir 3 führt also vorzugsweise eine Hubbewegung während des Spannvorgangs und während des Zerstäubungsvorgangs aus.

Anstelle des Druckerzeugers 5 und/oder der Antriebsfeder 7 können auch sonstige Mittel und/oder Einrichtungen zur Förderung bzw. zum Unterdrucksetzen des Fluids 2 eingesetzt werden.

Der Inhalator 1 weist insbesondere ein erstes Gehäuseteil (Oberteil) 16 und ein demgegenüber drehbares Innenteil 17 (Fig. 2) mit einem oberen Teil 17a und einem unteren Teil 17b (Fig. 1) auf, wobei an dem Innenteil 17 ein insbesondere manuell betätigbares oder drehbares, zweites Gehäuseteil (Unterteil) 18 vorzugsweise mittels eines Sicherheitsverschlusses bzw. Halteelements 19 lösbar befestigt, insbesondere darauf aufgesteckt, ist. Insbesondere ist der Sicherheitsverschluß bzw. das Halteelement 19 derart ausgebildet, dass ein versehentliches Öffnen des Inhalators 1 bzw. Abziehen des zweiten Gehäuseteils 18 ausgeschlossen ist. Insbesondere muß zum Lösen des zweiten Gehäuseteils 18 das Halteelement 19 gegen Federkraft eingedrückt werden. Zum Einsetzen und/oder Auswechseln des Reservoirs 3 ist das zweite Gehäuseteil 18 vom Inhalator 1 lösbar. Das zweite Gehäuseteil 18 bildet vorzugsweise ein kappenartiges Gehäuseunterteil und/oder um- bzw. übergreift einen unteren freien Endbereich des Reservoirs 3.

Das zweite Gehäuseteil 18 kann relativ zum ersten Gehäuseteil 16 gedreht werden, wobei das Innenteil 17 mitgedreht wird. Dadurch wird die Antriebsfeder 7 über ein nicht im einzelnen dargestelltes, auf die Halterung 6 wirkendes Getriebe in axialer Richtung gespannt. Mit dem Spannen wird die Halterung 6 bzw. das Reservoir 3 axial nach unten bzw. mit seinem Endbereich (weiter) in das zweite Gehäuseteil 18 bzw. zu dessen stirnseitigem Ende hin

bewegt, bis das Reservoir 3 eine in Fig. 2 angedeutete Endlage einnimmt. In diesem Zustand ist die Antriebsfeder 7 gespannt.

5 Der Inhalator 1 weist vorzugsweise eine Einrichtung zur zwangsweisen Belüftung des Reservoirs 3, insbesondere einer optionalen Außenhülle 23 des Reservoirs 3, auf.

10 Beim erstmaligen Spannen erfolgt bedarfsweise bzw. optional ein bodenseitiges Anstechen bzw. Öffnen der Außenhülle 23. Insbesondere kommt eine axial wirkende, im Gehäuseteil 18 angeordnete Feder 20 am Boden 21 des Reservoirs 3 zur Anlage, die mit einem Anstechelement 22 die Außenhülle 23 bzw. eine bodenseitige, insbesondere gasdichte Versiegelung bei der erstmaligen Anlage zur Belüftung ansticht.

15 Die Einrichtung zur zwangsweisen Belüftung ist hier also durch das Anstechelement 22 gebildet, das von der Feder 20 gehalten oder gebildet ist. Jedoch sind auch andere konstruktive Lösungen möglich.

20 Es ist anzumerken, daß beim Anstechen zur Belüftung lediglich die Außenhülle 23 des Reservoirs 3 geöffnet wird. Der Fluidraum 4 (Beutel) mit dem Fluid 2 bleibt unbeschädigt.

25 Bei der Entnahme des Fluids 2 über das Förderelement kollabiert der flexible bzw. verformbare Beutel bzw. Fluidraum 4. Zum Druckausgleich kann die Umgebungsluft über die Belüftungs- bzw. Anstechöffnung in das Reservoir 3 bzw. die Außenhülle 23 nachströmen.

30 Die Einrichtung zur zwangsweisen Belüftung ist nur optional vorgesehen. Insbesondere kann die Einrichtung zur zwangsweisen Belüftung ganz entfallen, beispielsweise wenn die Außenhülle 23 des Reservoirs 3 ohnehin nicht zumindest im wesentlichen gasdicht ausgebildet ist und/oder wenn eine sonstige Einrichtung, wie ein Ventil, zur Belüftung vorgesehen ist.

35 Zur Benutzung des Inhalators 1 muß zunächst das Reservoir 3 eingesetzt werden. Dies erfolgt vorzugsweise dadurch, daß das zweite Gehäuseteil 18 entfernt bzw. abgezogen wird. Anschließend wird das Reservoir 3 in das Innenteil 17 axial eingeführt bzw. eingeschoben. Hierbei erfolgt ein kopfseitiges

Öffnen bzw. Anschließen. Dies erfolgt durch das Förderelement, also hier das Förderrohr 9, das eine vorzugsweise vorgesehene, insbesondere end- oder kopfseitige Versiegelung des Reservoirs 3 durchsticht und/oder anschließend durch einen insbesondere kopfseitigen Verschuß 24, vorzugsweise mit einem Septum hindurch in das Innere des Reservoirs 3 bzw. Fluidraums 4 eingeführt  
5 wird. So wird die fluidische Verbindung zwischen dem Reservoir 3 – genauer gesagt zwischen dem Fluidraum 4 im Reservoir 3 – über das Förderrohr 9 zum Druckerzeuger 5 bzw. zur Druckkammer 11 hergestellt.

10 Anschließend wird das zweite Gehäuseteil 18 wieder aufgesetzt bzw. aufgeschoben. Nun kann das erstmalige Spannen des Inhalators 1 erfolgen. Vorzugsweise wird hierbei dann das Reservoir 3 durch das Anstechelement 22 bodenseitig angestochen, also zwangsweise belüftet, wie bereits erläutert.

15 Vor der erstmaligen Benutzung erfolgt nach dem Einsetzen bzw. fluidischen Anschließen des Reservoirs 3 ein vorzugsweise mehrmaliges Spannen und Auslösen des Inhalators 1. Durch dieses sogenannte Primen wird im Förderelement und/oder im Druckerzeuger 5 bis zur Düse 12 eventuell vorhandene Luft von dem Fluid 2 verdrängt. Anschließend ist der Inhalator 1 zur Ausgabe  
20 bzw. Inhalation bereit.

Der Inhalator 1 weist vorzugsweise ein Bauteil 25 auf, das besonders bevorzugt zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie hergestellt ist. Das Bauteil 25 dient insbesondere der Leitung bzw. Führung  
25 und/oder Zerstäubung des Fluids 2.

Das Bauteil 25 bildet besonders bevorzugt die Düse 12 oder zumindest einen wesentlichen Teil der Düse 12. Figur 3 zeigt in einem schematischen, ausschnittsweisen Schnitt von Figur 1 und 2 das Bauteil 25 bzw. die Düse 12 in  
30 einer vergrößerten Darstellung.

Das Bauteil 25 ist vorzugsweise einstückig ausgebildet und/oder in einem Stück gegossen. Das Bauteil 25 ist vorzugsweise zum Fluid- bzw. Pumpraum 11 hin topf- oder behälterförmig ausgebildet.

Das Bauteil 25 weist vorzugsweise eine Düsenöffnung 26 auf. Die Düsenöffnung 26 ist vorzugsweise in einer Axial- oder Stirnwand 27 des Bauteils 25, in einen Boden des Bauteils 25 oder dergleichen gebildet.

5 Das Bauteil 25 weist vorzugsweise einen Fluidzulauf 28 für die Düsenöffnung 26 auf bzw. bildet diesen. Insbesondere erstreckt sich der Fluidzulauf 28 radial und/oder quer zu der sich vorzugsweise axial erstreckenden Düsenöffnung 26.

10 Besonders bevorzugt weist das Bauteil 25 eine Wirbelkammer 29 stromauf der Düsenöffnung 26 auf bzw. bildet diese.

Das Bauteil 25 weist vorzugsweise einen Filter 30 für das Fluid 2 auf bzw. bildet diesen. Der Filter 30 ist vorzugsweise in einer (radialen) Ebene mit dem  
15 Fluidzulauf 28 und/oder der Wirbelkammer 29 angeordnet.

Das Bauteil 25 bildet vorzugsweise zumindest partiell die Wandung des Pumpraums bzw. der Druckkammer 11, wie in Figur 2 dargestellt. Der Pump-  
raum 11 ist vorzugsweise hohlzylindrisch oder topfförmig ausgebildet. Die  
20 Stirnwand 27 bildet vorzugsweise zumindest einen Teil eines Bodens des Pumpraums 11 bzw. des Bauteils 25.

Das Bauteil 25 bildet vorzugsweise einen Aufnahmebereich 31 zur Aufnahme einer Abdeckung 32, wie eines Düsenstöpsels, zur innenseitigen Abdeckung  
25 der Düsenöffnung 26, der Wirbelkammer 29, des Fluidzulaufs 28 und/oder des Filters 30. Der Aufnahmebereich 31 ist vorzugsweise hohlzylindrisch oder topfförmig ausgebildet und/oder weist vorzugsweise einen zumindest etwas geringeren Durchmesser als der sich anschließende Pumpraum 11 auf. Vorzugsweise bildet die Stirnwand 27 mit der Düsenöffnung 26 einen Boden oder  
30 axialen Abschluß des Aufnahmebereichs 31. Die Abdeckung 32 ist besonders bevorzugt zylindrisch oder stöpselartig ausgebildet und/oder klemmend in dem Aufnahmebereich 31 aufgenommen bzw. gehalten. Jedoch sind hier auch andere konstruktive Lösungen möglich.

35 Die Abdeckung 32 weist vorzugsweise mindestens einen hier insbesondere axial verlaufenden Kanal 33 für das Fluid 2 auf, wie in Figur 3 angedeutet, um

den Pumpraum 11 fluidisch mit der Düse 12 bzw. dem Filter 30 oder Fluidzulauf 28 oder der Wirbelkammer 29 zu verbinden.

Figur 4 zeigt einen Schnitt des Bauteils 25 entlang Linie IV-IV gemäß Figur 3 bzw. eine Sicht von innen auf die Stirnwand 27 ohne Abdeckung 32.

Stromauf des Fluidzulaufs 28 ist vorzugsweise der optionale Filter 30 angeordnet. Der Filter 30 ist beim Darstellungsbeispiel vorzugsweise durch eine Vielzahl kleiner, sehr eng beieinanderstehender Erhebungen 34 gebildet, die insbesondere über einen Umfang mit geringem Abstand zueinander verteilt sind. Die Erhebungen 34 ragen in axialer Richtung von der Stirnwand 27 ab und erstrecken sich vorzugsweise im wesentlichen bis zur Abdeckung 32. Der Filter 30 ist so gestaltet, daß das Fluid 2 zwischen den Erhebungen 34 hindurch und/oder über diese hinweg strömen muß, um in den Fluidzulauf 28 zu gelangen. Der Filter 30 kann dementsprechend Partikel aus dem Fluid 2 herausfiltern, die ansonsten die vorzugsweise zur Düsenöffnung 26 bzw. Wirbelkammer 29 hin zulaufenden Kanäle des Fluidzulaufs 28 verstopfen könnten.

Um einen guten Durchsatz des Filters 30 zu ermöglichen, erstreckt sich dieser vorzugsweise über den gesamten Umfang. Besonders bevorzugt sind die Filterelemente bzw. Erhebungen 34 hier zwischen einem inneren Ringkanal 35 und einem äußeren Ringkanal 36 angeordnet. Der innere Ringkanal 35 ist über den Fluidzulauf 28 an die Wirbelkammer 29 bzw. Düsenöffnung 26 angeschlossen. Der äußere Ringkanal 36 ist hier über den Kanal 33 an den Pump-  
raum (Druckkammer 11) fluidisch angeschlossen. Jedoch sind auch andere konstruktive Lösungen möglich.

Es ist anzumerken, daß der Filter 30 nur optional vorgesehen ist, also bedarfsweise auch entfallen kann.

Alternativ oder zusätzlich kann auch ein Vorfilter vorgeschaltet sein.

In Figur 4 ist beim Darstellungsbeispiel zu erkennen, daß der Fluidzulauf 28 vorzugsweise durch mehrere, hier zwei, zumindest im wesentlichen tangential und/oder radial und/oder sich zur Düsenöffnung 26 bzw. zur Wirbelkammer 29 hin verjüngende und/oder gekrümmte Kanäle gebildet ist. Beim Darstellungsbeispiel münden die den Fluidzulauf 28 bildenden Kanäle radial beab-

standet zur Düsenöffnung 26 in die Wirbelkammer 29, die dementsprechend einen vorzugsweise größeren Durchmesser als die Düsenöffnung 26 aufweist und/oder sich radial erstreckt. Jedoch kann die Wirbelkammer 29 auch zumindest im wesentlichen den gleichen Durchmesser wie die sich insbesondere axial oder quer anschließende Düsenöffnung 26 aufweisen und/oder der Fluidzulauf 28 direkt in die Düsenöffnung 26 münden. In diesem Fall bildet die Düse 12 eine "Wirbeldüse" anstelle einer "Wirbelkammerdüse". Insbesondere können Strukturen bzw. Kanalgeometrien, wie in der WO 2007/101557 A2 gezeigt, realisiert werden.

Der Fluidzulauf 28 wird vorzugsweise durch erhöhte Bereiche 37 bzw. die Stirnwand 27 begrenzt. Insbesondere sind zwischen den erhöhten Bereichen 37 die den Fluidzulauf 28 bildenden, zur Düsenöffnung 26 bzw. Wirbelkammer 29 führenden Kanäle gebildet. Jedoch sind auch andere konstruktive Lösungen möglich.

Durch den zumindest teilweise tangentialen Versatz und/oder eine Krümmung des Fluidzulaufs 28 bzw. der den Fluidzulauf 28 bildenden Kanäle wird beim Durchströmen des Fluids 2 in der Wirbelkammer 29 und/oder in der Düsenöffnung 26 eine entsprechende Wirbelströmung erzeugt.

Beim Darstellungsbeispiel bildet das Bauteil 25 zumindest im wesentlichen die Düse 12 oder weist diese auf. Die Düse 12 weist über die Düsenöffnung 26 hinaus vorzugsweise den Filter 30, den Fluidzulauf 28 und/oder die Wirbelkammer 29 auf. Die Düse 12 ist hier insbesondere als Wirbel- bzw. Wirbelkammerdüse ausgebildet.

Die Düsenöffnung 26 ist insbesondere als eine zumindest im wesentlichen zylindrische Durchbrechung der Stirnwand 27 ausgeführt.

Die Düsenöffnung 26 endet vorzugsweise direkt im Freien. Eine weitere Strahlformung oder sonstige Zerstäubungseinrichtung ist vorzugsweise nicht vorgesehen.

Anstelle einer Düsenöffnung 26 können auch mehrere Düsenöffnungen 26, gegebenenfalls auch mehrere Düsen 12, insbesondere Wirbeldüsen vorgesehen sein, wie beispielsweise in Figur 4 der WO 2007/101557 A2 offenbart. In

diesem Fall sind die Düsenöffnungen 26 dann vorzugsweise derart orientiert, daß sich die austretenden Fluidstrahlen schneiden, um eine feinere Zerstäubung und/oder Verlangsamung des Aerosols 14 zu erreichen.

5 Die Düsenöffnung 26 weist vorzugsweise einen zumindest im wesentlichen konstanten Durchmesser über die Länge der Düsenöffnung 26 auf. Die Düsenöffnung 26 kann jedoch auch insbesondere einlaßseitig und/oder auslaßseitig konisch oder trichterförmig verbreitert bzw. ausgebildet sein.

10 Der (engste oder mittlere) Durchmesser der Düsenöffnung 26 beträgt vorzugsweise 10 bis 200  $\mu\text{m}$ , insbesondere 20 bis 80  $\mu\text{m}$ , ganz besonders bevorzugt 25 bis 45  $\mu\text{m}$ .

15 Es ist anzumerken, daß die Düsenöffnung 26 vorzugsweise im wesentlichen zylindrisch und/oder zumindest im Bereich des engsten Querschnitts kreisförmig ausgebildet ist. Die Düsenöffnung 26 kann jedoch auch grundsätzlich trichterförmig oder zumindest teilweise trichterförmig ausgebildet sein. Auch in diesem Fall weist sie aber vorzugsweise einen Bereich mit einem vorzugsweise im wesentlichen runden Querschnitt auf.

20 Vorzugsweise beträgt die Länge der Düsenöffnung 26 etwa das 0,5- bis 2-fache des Durchmessers der Düsenöffnung 26 im Bereich seines engsten Querschnitts.

25 Die Länge der Düsenöffnung 26 entspricht vorzugsweise zumindest im wesentlichen der Dicke der Stirnwand 27. Die Länge beträgt vorzugsweise etwa 30 bis 200  $\mu\text{m}$ , insbesondere etwa 40 bis 150  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt etwa 50 bis 90  $\mu\text{m}$ .

30 Das Bauteil 5 weist beim Darstellungsbeispiel Mikrostrukturen auf. Diese sind vorzugsweise durch den Filter 30, den Fluidzulauf 28, die Wirbelkammer 29 und/oder die Düsenöffnung(en) 26 gebildet.

35 Die Mikrostrukturen des Bauteils 25 bilden vorzugsweise die Düse 12, insbesondere eine Zerstäuberdüse und/oder Wirbeldüse bzw. Wirbelkammerdüse.

Die Mikrostrukturen weisen vorzugsweise Strukturtiefen und/oder -breiten im Größenbereich zwischen 1 bis 200  $\mu\text{m}$ , insbesondere etwa 5 bis 120  $\mu\text{m}$  auf.

Die Mikrostrukturen sind vorzugsweise von der Stirnwand 27 oder einer sonstigen Wandung gebildet, die insbesondere eine Schichtdicke von etwa 25 bis 200  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt etwa 25 bis 100  $\mu\text{m}$ , aufweisen. Die maximale oder mittlere Strukturtiefe und/oder -breite der Mikrostrukturen beträgt vorzugsweise etwa 10 bis 30 %, ganz besonders bevorzugt im wesentlichen 20 %, der vorgenannten Schichtdicke.

Es ist anzumerken, daß der Fluidzulauf 28 vorzugsweise Kanäle mit strukturbreiten zwischen 10 bis 120  $\mu\text{m}$ , insbesondere zwischen 80 bis 100  $\mu\text{m}$  aufweist. Die Strukturtiefen betragen vorzugsweise zwischen 5 bis 35  $\mu\text{m}$ .

Beim Darstellungsbeispiel beträgt die Strukturtiefe bzw. -höhe (beispielsweise die Höhe der Erhebungen 34 und/oder der erhöhten Bereiche 37) vorzugsweise im wesentlichen 5 bis 20  $\mu\text{m}$ , ganz bevorzugt etwa 10 bis 15  $\mu\text{m}$ .

Beim Darstellungsbeispiel sind die Mikrostrukturen vorzugsweise bodenseitig und/oder axial am Bauteil 25 gebildet oder geformt. Jedoch sind auch andere Anordnungen möglich. Das Bauteil 25 weist vorzugsweise zusätzlich zu den genannten Mikrostrukturen, die sich insbesondere durch Strukturgrößen von weniger als 200  $\mu\text{m}$  auszeichnen, auch Makrostrukturen auf. Unter Makrostrukturen sind hier vorzugsweise Elemente oder Bereiche mit Strukturgrößen von mehr als 500  $\mu\text{m}$  zu verstehen. Die Makrostrukturen weisen jedoch vorzugsweise eine Maßhaltigkeit auf, die wesentlich unter dieser Grenze liegt und insbesondere zumindest im wesentlichen den Formungstoleranzen der Mikrostrukturen entspricht.

Beim Darstellungsbeispiel umfassen die Makrostrukturen vorzugsweise den Pumpraum bzw. die Druckkammer 11.

Die Makrostrukturen zeichnen sich vorzugsweise durch eine radiale Formgebung im Gegensatz zu der axialen Formgebung der Mikrostrukturen aus. Alternativ oder zusätzlich zeichnen sich die Makrostrukturen vorzugsweise durch eine außenseitige Ausbildung, im Gegensatz zur bevorzugten innenseitigen Ausbildung, der Mikrostrukturen aus.

Alternativ oder zusätzlich zu dem Pumpraum bzw. der Druckkammer 11 können die Makrostrukturen auch die nachfolgend beispielhaft erläuterten Elemente aufweisen, wobei die Makrostrukturen vorzugsweise einstückig mit den Mikrostrukturen ausgebildet bzw. von oder in dem einstückigen Bauteil 25 gebildet sind.

Das Bauteil 25 weist vorzugsweise einen vorspringenden und/oder umlaufenden Rand 38, der eine Makrostruktur im vorgenannten Sinne bildet, zum Schutz der Düse 12 bzw. Düsenöffnung 26 und/oder für sonstige Zwecke, beispielsweise zur Führung einer Luftströmung, auf. Der Rand 38 ist vorzugsweise einstückig angeformt.

Das Bauteil 25 weist vorzugsweise mindestens ein insbesondere einstückig angeformtes Haltelement 39 auf, wie in Figur 1 und 2 angedeutet. Das Haltelement 39 dient der Halterung, Befestigung, Abstützung oder Führung des Bauteils 25 im Inhalator 1 und bildet eine Makrostruktur im vorgenannten Sinne. Das Haltelement 39 ist beim Darstellungsbeispiel vorzugsweise umlaufend, ringartig oder flanschartig oder als seitlicher Vorsprung ausgebildet und/oder außenseitig angeordnet.

Die Makrostrukturen sind in ihren relevanten Dimensionen vorzugsweise mindestens um den Faktor 10, insbesondere um den Faktor 20, 100, 1000 oder mehr, größer als die Mikrostrukturen.

Die Makrostrukturen werden besonders bevorzugt durch radiale Formgebung und/oder außenseitig am Bauteil 25 gebildet.

Die Begriffe bzw. Orientierungen "axial" und "radial" beziehen sich vorzugsweise auf die Entformungsrichtung des Bauteils 25 beim Spritzgießen, insbesondere bei der Herstellung in PIM-Technologie, auf die Bewegungsrichtung des Förderelements, hier des Förderrohrs 9, und/oder auf die Hauptaustragsrichtung der Düse 12 bzw. Längserstreckung der Düsenöffnung 26.

Das Bauteil 25 ist vorzugsweise zumindest im wesentlichen rotationssymmetrisch in axialer Richtung ausgebildet. Die Düsenöffnung 26 liegt vorzugsweise in dieser Hauptachse.

Auf Grund der bevorzugten einstückigen Ausbildung des Bauteils 25 sind die Düsenöffnung 26 einerseits und der Fluidzulauf 28 und/oder Filter 30 andererseits vorzugsweise dichtungsfrei fluidisch miteinander verbunden und/oder  
5 entsprechend einstückig ausgebildet.

Das Bauteil 25 bildet vorzugsweise eine Pumpe, insbesondere Hochdruckpumpe oder ein zentrales Teil davon, und/oder eine Inhalatordüse, insbesondere wobei in den Pumpraum 11 ein Förderelement, wie das Förderrohr 9, ein Kolben oder dergleichen, eingesetzt ist oder eingreift.  
10

Nachfolgend werden weitere Ausführungsformen anhand der weiteren Figuren erläutert, wobei die bisherigen Erläuterungen vorzugsweise entsprechend und/oder ergänzend gelten, auch wenn diese nicht wiederholt werden.  
15

Figur 5 zeigt in einem ausschnittweisen vergrößerten Schnitt eine andere Ausführungsform einer Pumpe oder ein zentrales Teil des Inhalators 1 bildenden Bauteils 25. Hier weist das Bauteil 25 vorzugsweise ein Verstärkungselement 40 auf, das insbesondere zumindest teilweise in das Bauteil 25 eingespritzt bzw. eingegossen ist. Das Verstärkungselement 40 besteht vorzugsweise aus einem anderen Material, beispielsweise Metall oder Kunststoff, kann aber auch in PIM-Technologie hergestellt sein. Das Verstärkungselement 40 ist beim Darstellungsbeispiel vollständig in das Bauteil 25 eingegossen. Das Verstärkungselement 40 kann jedoch aus dem Bauteil 25 auch hervorragen, beispielsweise um ein Halteelement 39 im vorgenannten Sinne, insbesondere zur Halterung des Bauteils 25 und/oder Anschluß des Bauteils 25, zu bilden. Das Verstärkungselement 40 kann jedoch auch zusätzlich eine Oberfläche und/oder Wandung des Bauteils 25 bilden bzw. begrenzen, beispielsweise den Pumpraum 11, eine äußere Oberfläche, einen Anschlag und/oder dergleichen.  
20  
25  
30

Bei der in Figur 5 gezeigten Ausführungsform ist das Verstärkungselement 40 vorzugsweise ringförmig oder hohlzylindrisch ausgebildet. Seine Form kann jedoch je nach Verwendungszweck variieren.

Das Bauteil 25 ist bedarfsweise selbst vorzugsweise partiell um- oder eingespritzt. Beim Darstellungsbeispiel weist das Bauteil 25 ein Material, vorzugsweise einen Kunststoff 41, insbesondere einen Thermoplast oder Duroplast  
35

oder ein Elastomer, auf, mit dem das Bauteil 25 beispielsweise außenseitig im Bereich des Kontakts mit dem Gehäuseteil 16 oder einem sonstigen Halteteil zur Halterung des Bauteils 25 oder zu sonstigen Zwecken umspritzt ist. Das Bauteil 25 kann jedoch alternativ oder zusätzlich auch auf jede sonstige Weise  
5 eingebaut, befestigt und/oder gehalten sein.

Gemäß einem besonders bevorzugten Aspekt ist das Bauteil 25 mittels einer Federverrastung 42 an oder in dem Gehäuseteil 16 bzw. sonstigem Halteteil gehalten bzw. gesichert, insbesondere in der Art, daß das Bauteil 25 lediglich  
10 eingesteckt werden muß und selbsttätig bzw. automatisch durch die Federverrastung 42 gesichert wird. Beim Darstellungsbeispiel weist das Bauteil 25 bzw. dessen Halteelement 39 einen Vorsprung oder Anschlag, insbesondere hier einen Hinterschnitt 43 auf, um ein vorzugsweise metallisches Federteil 44 zu halten (beispielsweise ist das Federteil 44 derart gebogen oder gecrimpt,  
15 daß es den Hinterschnitt 43 hintergreift). Das Federteil 44 weist beim Darstellungsbeispiel weiter wenigstens einen abragenden Federschenkel 45 auf, der an mindestens einer Schulter 46 – beim Darstellungsbeispiel an mehreren ringartig hintereinander und sich insbesondere im Durchmesser vergrößernden Ringschultern 46 – einrasten und/oder sich abstützen kann, um das Bauteil 25  
20 in gewünschter Weise im Gehäuseteil 16 oder dergleichen zu sichern.

Jedoch sind hier auch andere konstruktive Lösungen möglich. Beispielsweise kann das Federteil 44 auch teilweise in das Bauteil 25 eingespritzt und dadurch fest mit diesem verbunden sein.

25 In Figur 5 ist weiter eine vorzugsweise in das Bauteil 25 eingebaute, vorzugsweise dynamische Dichtung 47 zur Abdichtung zwischen dem Pumpraum 11 und dem Förderelement (Förderrohr 9) erkennbar. Insbesondere weist das Bauteil 25 einen Aufnahmeraum für die Dichtung 47 auf.

30 Weiter ist in Figur 5 ersichtlich, daß der Pumpraum 11 bedarfsweise zur Düsenöffnung 26 bzw. zum Aufnahmebereich 31 für die Abdeckung 32 hin im Durchmesser gestuft und/oder verkleinert ist, um die Abdeckung 32 nach Herstellung des Bauteils 25 in den Aufnahmebereich 31 insbesondere klemmend  
35 einsetzen zu können. Grundsätzlich ist es jedoch auch möglich, die Abdeckung 32 und/oder sonstige Elemente direkt in das Bauteil 25 einzuspritzen.

Bei allen Ausführungsformen ist die Düse 12 bzw. die Düsenöffnung 26 vorzugsweise direkt von dem Bauteil 25 gebildet, das auch den Pumpraum 11 bildet. Dadurch können statische Dichtungen zwischen dem Pumpraum 11 einerseits und der Düse 12 andererseits entfallen. Jedoch ist es grundsätzlich  
5 auch möglich, beispielsweise eine vorgefertigte Düse 12 (gegebenenfalls mit integriertem Fluidzulauf 28, integrierter Wirbelkammer 29 und/oder integriertem Filter 30) in das Bauteil 25 einzuspritzen. So kann ebenfalls ein einfacher, dichtungsfreier Aufbau erreicht werden.

10 Bei den voran beschriebenen Ausführungsformen bildet das Bauteil 25 ein zentrales Bauteil für den Inhalator 1 bzw. Druckerzeuger 5 bzw. eine Pumpe / Hochdruckpumpe zur Ausgabe und insbesondere direkten Zerstäubung des Fluids 2. Bei der nachfolgend beschriebenen, weiteren Ausführungsform bildet das Bauteil 25 zusätzlich zu dem oben genannten Mikro- und Makrostrukturen vorzugsweise auch das Reservoir 3 für das Fluid 2, insbesondere nur für  
15 eine einzige Dosis des Fluids 2.

Fig. 6 zeigt in einem schematischen Schnitt die weitere Ausführungsform. Die Figur 7 zeigt in einer perspektivischen, teilgeschnittenen Ansicht das Bauteil  
20 25 ohne zugeordnetes Gehäuseteil 16 oder sonstiges Halteteil. Und ohne Abdeckung 32, so daß der mikrostrukturierte Boden (Stirnwand 27) schematisch erkennbar ist.

Anstelle des Förderrohrs 9 ist hier ein in den Pumpraum 11 eingesetzter bzw.  
25 diesen abschließender Kolben 48 vorgesehen. Der Pumpraum 11 ist mit dem Fluid 2 gefüllt.

Optional ist der Pumpraum 11 bzw. das Bauteil 25 kolbenseitig, also an der vorzugsweise sich einlaßseitig hin verbreiternden Einführöffnung für den  
30 Kolben 48 versiegelt oder in sonstiger Weise weitestgehend fluid- und gasdicht abgeschlossen. Diese Versiegelung bzw. dieser Verschuß ist vor oder bei Benutzung offenbar, beispielsweise von einem nicht dargestellten Betätigungselement durchstechbar.

35 Bei der Benutzung wird der Kolben 48 – beispielsweise durch das vorgenannte Betätigungselement – zur Düse 12 bzw. Durchlaßöffnung 26 hin verscho-

ben, so daß das in dem Pumpraum 11 befindliche Fluid 2 über die Düse 12 ausgetrieben und vorzugsweise direkt zerstäubt wird.

Bedarfsweise kann die Düse 12 auch auslaßseitig versiegelt oder in sonstiger  
5 Weise fluid- und vorzugsweise gasdicht verschlossen oder abgedeckt sein.  
Das Öffnen erfolgt dann vorzugsweise vor Ausgabe des Fluids 2.

Das Reservoir 3 bzw. Bauteil 25 gemäß der in Figuren 6 und 7 dargestellten  
Ausführungsform kann auch unabhängig von dem Inhalator 1 als System zur  
10 Applizierung einer Dosis des Fluids 2 eingesetzt werden.

Die vorliegende Erfindung umfaßt insbesondere die folgenden Grundideen  
und Aspekte:

15 Es werden Mikrostrukturen bzw. mikrostrukturierte Wirbel(kammer)düsen 12  
in PIM-Technologie hergestellt.

Spritzguß-Verfahren, wie die bevorzugte PIM-Technologie, sind großtechni-  
sche, auf Massenproduktion asugelegte Verfahren, so daß preiswerte Bauteile  
20 25 geschaffen werden können, die insbesondere auch in nur einmal verwend-  
baren Geräten eingesetzt werden können.

In dem Spritzgußbauteil 25 können mehrere Bauteile bzw. Komponenten  
und/oder Funktionen kombiniert werden, beispielsweise neben der Düse 12  
25 auch luftströmungs-bestimmende Komponenten oder dergleichen. Hierdurch  
ergeben sich mehr Geometrievariationsmöglichkeiten gegenüber den übli-  
cherweise in spanenden Drehprozessen erzeugten Metallhaltern für Düsen  
oder dergleichen.

30 Es können korrosionsbeständige Materialien eingesetzt werden. Insbesondere  
erfolgt die Herstellung des Bauteils 25 zumindest im wesentlichen aus Kera-  
mik, besonders bevorzugt in CIM-Technologie. So kann eine mögliche Korro-  
sion von Metallteilen im fluidischen System und insbesondere im optisch  
sichtbaren Düsenauslaßbereich verhindert werden.

35 Ein besonderer Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt darin, daß Spritzguß-  
basierte Verfahren vorgeschlagen werden, die es ermöglichen, Makrostrukturi-

ren mit Mikrostrukturen in dem Bauteil 25 zu kombinieren. Somit ist es möglich, die Mikrostrukturen, wie eine Wirbeldüse 12 nicht nur mit Haltergeometrien, sondern auch mit dem gesamten Pumpenkörper, Pumpraum 11 oder dergleichen zu kombinieren, wodurch unter anderem auch die bisher eingebauten statischen Dichtelemente zwischen bisherigen Komponenten entfallen können. Durch die Vermeidung statischer Dichtungen können Lager- und Betriebsverluste des Fluidvolumens bei den einzelnen Zerstäubungsvorgängen bzw. Dosierungen minimiert werden.

Weiter können bei unterschiedlichen Material-Anforderungen an Innen- und Außenkonturen auch so genannte Zwei-Stoff-Spritzgußverfahren bzw. Einlegeverfahren eingesetzt werden, so daß beispielsweise ein Kernbauteil in PIM-Technologie oder CIM-Technologie komplett gefertigt und in einem weiteren Prozeßschritt mit einem weiteren Material, wie dem Kunststoff 41, besonders bevorzugt einem Thermoplast, Dornplast oder Elastomer, umspritzt werden können.

Ebenso ist es aus Kostengründen denkbar, ein Kernbauteil 25 mit den beabsichtigten Mikrostrukturen aus einem anderen PIM-Material als den Rest des Bauteils zu fertigen, da insbesondere zum Abspritzen von Mikrostrukturen meist relativ teure, feinkörnige Spritzmischungen (Feedstocks) verwendet werden müssen, die bei Störungen in den Korngrößenverhältnissen schnell Schwierigkeiten bei der Verarbeitbarkeit aufwerfen können.

Bei der besonders bevorzugten Verwendung des Bauteils 25 für eine Hochdruckzerstäuberpumpe wird nur ein geschlossenporiges Material verwendet, also darauf geachtet, daß das fertige Bauteil 25 in gewünschter Weise ausreichend fluid- und gasdicht ist.

Wie bereits erwähnt, werden vorzugsweise Keramikmaterialien für die Herstellung der Bauteile 25 bzw. der Mikrostrukturen und gegebenenfalls auch der Makrostrukturen eingesetzt. Hierzu eignen sich insbesondere  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , SiC und Barium-Zirkonat-Titanat für CIM-Technologien.

Für die MIM-Technologie können alle gängigen Metalle als Ausgangssubstanz eingesetzt werden.

Die aus den Ausgangsmaterialien hergestellten Feedstockmischungen enthalten zusätzlich noch Binder, wie Polyolefine. Diese Binder werden vorzugsweise in einem dem Spritzprozeß (Gießprozeß) folgenden Temperaturprozeßschritt dem Bauteil 25 bzw. dem Grünling (üblicherweise also vor dem Sintern) entzogen.

Ein besonderer Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt darin, Abformungs- und Sinterprozeßschritte zu kaskadieren. Bei jedem auf einem PIM-Prozeßschritt folgenden Sintervorgang erfahren die jeweiligen Bauteile 25 nämlich eine gewisse Materialschrumpfung, beispielsweise typischerweise 20 % bei Bauteilen aus dem Ausgangsmaterial  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Um die entsprechenden Mikrostrukturen zu erzeugen, die so fein sind, daß man sie nur schwer oder gar nicht mehr mit spanender Bearbeitung in einem Abformwerkzeug einbringen kann, wird vorzugsweise ein Werkzeug (eine Gießform) für das Zielbauteil 25 ebenfalls direkt aus einem Spritzguß-Sinterprozess geschaffen bzw. in PIM-Technologie hergestellt (das hierzu gehörende Urwerkzeug kann hierzu insbesondere per Präzisions-Senkerodieren im ECM-Verfahren oder durch Mikrozerspanung geschaffen werden). Die Sinter-Schrumpfung dieses Werkzeugs bzw. der Gießform kombiniert mit der Schrumpfung des daraus resultierenden Bauteils 25 führt dazu, daß besonders feine, insbesondere auch scharfkantige Innenstrukturen geschaffen werden können, die zum Beispiel nur etwa 60 bis 80 %, bei  $\text{Al}_2\text{O}_3$  etwa 64 %, der ursprünglichen Größe des Urwerkzeugs (der Urform bzw. Vorlage) haben, die per spanender Bearbeitung geschaffen werden kann. Auf diese Weise können insbesondere innen liegende Mikrostrukturen geschaffen werden, die in einem direkten Prozeßschritt nicht abgebildet werden könnten.

Die unteren Strukturgrößen der PIM-Technologie werden im wesentlichen durch die Korngrößen der Feedstock-Mischungen für den Spritzgußprozeß festgelegt. Bei  $\text{Al}_2\text{O}_3$  liegen die mittleren Korngrößen insbesondere im wesentlichen bei 0,7  $\mu\text{m}$ . Aus der mittleren Korngröße und der zugehörigen Korngrößenschwankung (Korngrößen von 1,5  $\mu\text{m}$  sind auch vertreten) resultieren Abbildungsgenauigkeiten, daß heißt kleinstmögliche Strukturgrößen bzw. -tiefen von 5 bis 10  $\mu\text{m}$  (bei 5-facher Korngröße). Dementsprechend lassen sich die in der WO 2007/101557 A2 vorgeschlagenen und besonders bevorzugten Strukturen mit Abmessungen von 10 bis 20  $\mu\text{m}$  ohne weiteres umsetzen bzw. realisieren. Die Mikrostrukturen können hierbei durchaus auf ei-

ner ebenfalls dünnen Trägerschicht – wie der Stirnwand 27 – herausragen oder in dieser gebildet sein. Lediglich die 5- bis 10-fache Strukturhöhe oder -tiefe ist Spritzgußfertigungstechnisch nötig, so daß im mikrostrukturierten Bereich minimale Dicken der Trägerschicht von 25 µm bei feinst-möglicher Mikrostrukturierung realisierbar sind.

Die vorschlagsgemäßen Verfahren und die PIM-Technologie gestatten die Herstellung von Düsen mit sehr hoher Zuverlässigkeit und Genauigkeit, wobei insbesondere auch eine Massenherstellung möglich ist.

Außerdem gestattet die vorliegende Erfindung eine Zerstäubungseinheit bzw. einen Inhalator 1 mit preiswerten und nach Möglichkeit aus weniger Einzelbauteilen bzw. -komponenten aufzubauen, so daß auch die Produktion des Gesamtgeräts günstiger wird und potentielle Geräteschwachstellen reduziert werden können.

Vorschlagsgemäß werden Mikrostrukturen in PIM-Technologie erzeugt.

Vorschlagsgemäß werden in einem Spritzguß-basierten Verfahren sowohl Makrostrukturen als auch Mikrostrukturen in einem Bauteil kombiniert bzw. hergestellt, besonders bevorzugt in einem Gießschritt und/oder Sinterschritt und/oder in derselben Gießform. Besonders bevorzugt werden die Mikrostrukturen, wie eine Wirbelkammerdüse, nicht nur mit insbesondere außenseitigen und/oder auslaßseitigen Geometrien bzw. Bauteilabschnitten zur Halterung, Abstützung, Luftführung oder dgl., wie dem Rand 38, sondern auch mit dem gesamten Pumpenkörper (Pumpraum 11) kombiniert.

Die Hochdruckpumpe bzw. der Zerstäuber oder Inhalator 1 kommt vorzugsweise ohne statische Dichtung für die Düse 12 aus.

Vorschlagsgemäß wird insbesondere innen bzw. im Innenboden eine Mikroauslaßöffnung (Düsenöffnung 26) zusammen mit weiteren Mikrostrukturen, wie dem Filter 30, dem Fluidzulauf 28 und/oder der Wirbelkammer 29, gebildet.

Besonders bevorzugt werden Wirbeldüsenstrukturen, wie in der WO 2007/101 557 A2 beschrieben, hergestellt bzw. gebildet. Die WO 2007/101 557 A2

wird dementsprechend als ergänzende Offenbarung bzgl. der Struktur und/oder Kanalausbildung eingeführt. Jedoch können auch "gröbere" klassische Wirbelkammerdüsenanordnungen realisiert werden, wie beispielhaft anhand der obigen Ausführungsformen erläutert.

5

Die membranartigen bzw. sehr geringen Schichtdicken bzw. Wandungsdicken im mikrostrukturierten Bereich (hier der Stirnwand 27) sind bereits spritzgußtechnisch bzw. in PIM-Technologie direkt herstellbar, insbesondere in Verbindung mit den hier gewünschten nach außen hin makroskopisch deutlich materialstärker werdenden Strukturen im selben Bauteil 25. Durch die bevorzugte Materialverstärkung von der Düsenöffnung 26 nach außen hin wird eine höhere Festigkeit des Bauteils 25 erzeugt, die insbesondere in Bauteilbereichen, in denen Ringkanäle 35, 36 und/oder der Fluidzulauf 28 verlaufen, hilfreich ist.

15

Zusätzlich zu den Schichtdickenmöglichkeiten ist bei dem Spritzgußverfahren auch die lokale Präzision bemerkenswert. Es ist möglich, den mikrostrukturierten Bereich selbst bzw. die Düsenöffnung 26 im Rahmen von 5 µm Genauigkeit in axialer und/oder radialer Richtung zu positionieren.

20

Falls eine entsprechende direkte spritzgußtechnische Realisierung im Bauteil 25 jedoch abhängig von bestimmten Geometrien, Anspritzkonzepten oder dergleichen einmal nicht möglich oder wünschenswert ist, so eignen sich die hier verwendeten Materialien und Herstellungsformen auch sehr gut zum Abschleifen bis auf eine Schichtdicke von etwa 60 bis 200 µm, insbesondere im wesentlichen auf 90 bis 110 µm. So können entsprechende Mikrobohrungen, wie die Düsenöffnung 26, strukturseitig im Bauteil 25 angebracht werden und von der Gegenseite her je nach Anforderung, zum Beispiel mit Hilfe von Scheiben- oder Kugelstift-Schleifprozessen, geöffnet werden.

30

Generell können insbesondere in Abhängigkeit von der Größe der Düsenöffnung 26 die folgenden verschiedenen Verfahren zur Herstellung eingesetzt und gegebenenfalls auch kombiniert werden:

35

- a) Die Düsenöffnung 26 wird zusammen mit den sonstigen Mikrostrukturen zunächst durch entsprechende Konturen in einem Urwerkzeug (Urform bzw. Vorlage oder Muster) positiv abgebildet. Das Urspritzguß-

5 werkzeug dient der Herstellung eines Zwischenwerkzeugs (einer Zwischenform) durch Abformen der Urform insbesondere in PIM-Technologie, so daß die Zwischenform für die spätere Düsenöffnung 26 als Negativform einen entsprechenden Pin bzw. Bolzen oder Vorsprung bildet, er beim Sintern schrumpft, so daß daraus eine kleinere Öffnung  
10 abgeformt werden kann, als direkt aus einem Werkzeug, mit einem festen, spanend hergestellten Pin, Bolzen oder Vorsprung. Dieses Verfahren ist jedoch nur bei der Schaffung vergleichsweise großer Auslaßöffnungen, insbesondere mit einem Durchmesser größer als 150 µm, einsetzbar, da bei besonders kleinen Durchgangsbohrungsstrukturen sehr leicht Formungsschwierigkeiten, wie Kernschäden und Materialausbrüche, auftreten können.

15 b) Die Düsenöffnung wird durch ein sogenanntes "verlorenes" Teil gebildet, das zunächst mit eingespritzt wird. Das "verlorene" Teil ist aus einem geeignetem Material hergestellt, so daß es entweder direkt durch Schmelzen und/oder Verdampfen, beispielsweise beim Sintern, oder in einem separaten Prozeßschritt, beispielsweise durch Ätzen, entfernt werden kann. Dieser Prozeß eignet sich für die Schaffung von Düsenöffnungen  
20 im Größenbereich von 50 bis 200 µm.

c) Die Düsenöffnung 26 kann durch Laserablation des bereits fertig strukturierten und/oder gesinterten Bauteils 25, insbesondere durch Laserbohren hergestellt werden. Hierdurch lassen sich Düsenöffnungen 26 mit einem (minimalen) Durchmesser von weniger als 50 µm herstellen. Mittels der Laserbearbeitung ist es insbesondere möglich, Düsenöffnungen  
25 26 oder sonstige Bohrungen mit einem Durchmesser von etwa 20 bis 30 µm bei einer Tiefe bzw. Länge von etwa 30 bis 200 µm herzustellen. Die Düsenöffnung 26 kann dabei zumindest über den Großteil der gesamten Länge einen weitgehend konstanten Durchmesser aufweisen. Besonders bevorzugt kann durch den Laser eine einlaß- und/oder auslaßseitige Verbreiterung, wie insbesondere ein trichterartiger Bereich, geschaffen werden.  
30

35 Nachfolgend werden besonders bevorzugte Verfahren zur Herstellung des Bauteils 25 anhand von Figur 8 näher erläutert. Figur 8 zeigt in einem ausschnittsweisen schematischen Schnitt eine Gießform mit einem Innenteil 49

und einem Außenteil 50 und einem dazwischen gebildeten Hohlraum, in dem das Bauteil 25 spritzgegossen bzw. geformt wird.

5 Beim Spritzgießen des Bauteils 25 wird vorzugsweise ein Formstück 51 als "verlorenes" Teil miteingegossen, um die Düsenöffnung 26 zu bilden. Das Formstück 51 stellt ein "verlorenes" Teil dar, das vor, bei oder nach dem Sintern des spritzgegossenen Grünlings bzw. Bauteils 25 entfernt wird, um so die Düsenöffnung 26 zumindest teilweise zu bilden. Das Entfernen des Formstücks 51 kann beispielsweise durch Schmelzen und/oder Verdampfen beim  
10 Sintern, durch wegätzen oder auf sonstige geeignete Art und Weise erfolgen.

Es ist möglich, daß das "verlorene" Teil bzw. Formstück 51 nicht die gesamte Düsenöffnung 26, sondern beispielsweise nur einen Teil davon bildet. Beim Darstellungsbeispiel wird das Formstück 51 derart eingegossen, daß eine Seite, hier die Auslaßseite, durch einen Materialbereich 52 überdeckt bleibt.  
15

Nach dem Entfernen des Formstücks 51 und Sintern des spritzgegossenen Grünlings zum Bauteil 25 wird die Düsenöffnung 26 vorzugsweise durch Abtrag einer Flachseite, hier der Außenseite, geöffnet. Das Abtragen kann beispielsweise durch Schleifen, Laserablation oder auf sonstige geeignete Art und Weise erfolgen.  
20

Zur Abtragung bzw. Ablation wird vorzugsweise ein gepulster Laser eingesetzt. Jedoch können zusätzlich auch sonstige geeignete Abtragsverfahren eingesetzt werden.  
25

Als Formstück 51 wird beim Darstellungsbeispiel vorzugsweise ein Draht oder dergleichen eingesetzt.

30 Anstelle der Ausbildung des Formstücks 51 als "verlorenes" Teil kann das Formstück 51 auch fest mit der Gießform, hier deren Innenteil 49, verbunden bzw. davon gebildet sein. In diesem Fall wird die Düsenöffnung 26 zumindest teilweise direkt beim Formen des spritzgegossenen Grünlings gebildet.

35 Die Gießform ist vorzugsweise selbst als Spritzguss-Sinter-Bauteil hergestellt, insbesondere in PIM-Technologie, besonders bevorzugt in MIM- oder CIM-Technologie, wie bereits erwähnt. Die Gießform stellt dann ein Zwischen-

werkzeug dar, das ein Urwerkzeug abformt. Die bereits oben erwähnte auftretende Schrumpfung des Zwischenwerkzeugs bzw. der Gießform beim Sintern hat zur Folge, daß die Mikrostrukturen entsprechend schrumpfen. Bei der bevorzugten Verwendung des gesinterten Zwischenwerkzeugs – also der bereits gesinterten Gießform – werden dementsprechend direkt feinere Mikrostrukturen in dem Grünling abgeformt. Beim anschließenden Entfernen des Binders und daran anschließenden Sintern erfolgt ein weiteres Schrumpfen, so daß die Mikrostrukturierung dementsprechend nochmals feiner bzw. kleiner wird. So können auf verhältnismäßig einfache Weise sehr feine Mikrostrukturen im fertigen Bauteil 25 insbesondere allein durch Spritzgießen bzw. in PIM-Technologie hergestellt werden, die wesentlich kleiner bzw. feiner als die ursprünglichen Mikrostrukturen im Urwerkzeug sind. Die entstehenden Mikrostrukturen sind dabei sehr gut reproduzierbar und/oder mit sehr hoher Genauigkeit herstellbar. Dementsprechend eignet sich dieses Verfahren besonders gut für die Massenherstellung von hochpräzisen Bauteilen 25 bzw. Bauteilen 25 mit hochgenauer Mikrostrukturierung.

Vorzugsweise wird das Bauteil 25 also dadurch hergestellt, daß es zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie in der Gießform hergestellt wird, die ihrerseits aus Sintermaterial besteht und/oder in PIM-Technologie hergestellt wurde, um Mikrostrukturen zu verkleinern.

Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung kann also die Schrumpfung bei der PIM-Technologie bzw. beim Sintern verwendet werden, um die Größe von negativ abgeformten Mikrostrukturen als Vorlage für eine weitere Abformung zu benutzen.

Bei der Herstellung des Bauteils 25 können auch unterschiedliche Materialien 53 und 54 zum Spritzgießen, also unterschiedliche Feedstocks, verwendet werden. Die Materialien 53 und 54 können sich insbesondere hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und/oder Korngrößen bzw. Korngrößenverteilungen unterscheiden. Beispielsweise kann für die Herstellung der Mikrostrukturen – hier auf der Innenseite der Stirnwand 27 – ein besonders feinkörniges Material 53 eingesetzt werden, um eine hochgenaue Abformung der Mikrostrukturen sicher zu stellen. Das weitere, hier äußere Material 54 kann demgegenüber beispielsweise gröber ausgebildet sein um Makrostrukturen und/oder äußere Haltestrukturen bzw. Verstärkungen zu bilden. Die verschiedenen Materialien

53 und 54 können nacheinander und/oder gleichzeitig gespritzt bzw. gegossen werde, besonders bevorzugt in die gleiche Gießform und/oder mittels verschiedener Gießformen, beispielsweise durch Wechseln des Außenteils 50, nachdem das erste Material 53 gegen das Innenteil 49 gegossen wurde.

5

Vorschlagsgemäß werden sowohl Mikrostrukturen als auch Makrostrukturen des Bauteils 25 einstückig und/oder zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie, besonders bevorzugt in CIM-Technologie, bzw. aus Keramik hergestellt. Die Strukturen werden vorzugsweise im selben Arbeitsschritt und/oder in derselben Gießform hergestellt.

10

Insbesondere wird des Bauteil 25 mit einer Düsenöffnung 26 dadurch hergestellt, daß das Bauteil 25 zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie hergestellt wird, wobei die Düsenöffnung 26 durch Lasera-

15

blation und/oder Laserbohren des bereits gesinterten Bauteils 25 gebildet oder geöffnet wird.

Es ist anzumerken, daß die Düsenöffnung 26 auch durch einen separaten Abtragungsprozeß, also nicht nur durch diese Bearbeitung bzw. Laserbohren, in das bereits fertig mikrostrukturierte bzw. fertig gesinterte Bauteil 25 einge-

20

bracht werden kann.

Es ist anzumerken, daß beim CIM-Spritzguss vorzugsweise mit geringen linder Temperaturen in der Einzugszone von lediglich etwa 25 bis 50° C und/oder bei Temperaturen am Eingang der Gießform von vorzugsweise maximal 120 bis 150°C gearbeitet wird. Die restliche Heizleistung bzw. Auf-

25

heizung erfolgt vorzugsweise erst in der Gießform.

Es ist anzumerken, daß das vorschlagsgemäße Bauteil 25 besonders bevorzugt nur aus Keramik, insbesondere in CIM-Technologie, hergestellt wird. Jedoch kann das Bauteil 25 grundsätzlich auch auf andere Weise aus Keramik oder einem sonstigen geeigneten Material hergestellt werden.

30

Der Filter 30 weist vorzugsweise im Vergleich zu Einlaß- und/oder Auslaßkanälen kleiner Durchlaßquerschnitte auf.

35

Die Mikrostrukturen sind vorzugsweise innenseitig und bezüglich einer Ausgaberichtung der Düsenöffnung 26 und/oder um die Düsenöffnung 26 herum angeordnet bzw. gebildet.

- 5 Die Mikrostrukturen dienen vorzugsweise nicht nur der Fluidzerstäubung, sondern auch einer mikroskopischen Filterung bzw. Feinfilterung.

Das Bauteil 25 weist vorzugsweise zusätzlich zu den Mikrostrukturen auch makroskopische Medienführungsstrukturen, insbesondere zur Luftführung, besonders bevorzugt auf der Auslaßseite der Düse 12 bzw. Düsenöffnung 26  
10 auf. Beispielsweise kann eine nicht dargestellte Zuluftöffnung 15 im Kragen oder Rand 38 und/oder ein auslaßseitiger Trichter oder dergleichen gebildet sein.

- 15 Der Inhalator 1 weist vorzugsweise lediglich eine dynamische Dichtung, hier die Dichtung 47, jedoch keine statischen Dichtungen auf.

Vorzugsweise kann das Bauteil 12 aus mindestens zwei unterschiedlichen PIM-Ausgangsmaterialien 53, 54 hergestellt sein. Die pulverförmigen Ausgangsmaterialien 53, 54 können sich insbesondere in ihrer Körngröße  
20 und/oder Korngrößenverteilung unterscheiden.

Besonders bevorzugt sind die die Düse 12 bildenden Strukturen bzw. die Mikrostrukturen in Keramik ausgeführt, während andere Bereiche, wie die Außenstruktur des Pumpengehäuses, aus einem sonstigen Material, insbesondere  
25 auch aus Metall gebildet sein können.

Das Bauteil 12 weist in den mit dem Fluid 2 in Kontakt kommenden Bereichen vorzugsweise kein potentiell korrodierendes Material, insbesondere nur  
30 Keramik, insbesondere kein metallisches Material, auf.

Gemäß einer nicht dargestellten Ausführungsvariante, können Dichtelemente auch direkt an das Bauteil 25 angespritzt oder von diesem bzw. dessen Kunststoff 41 gebildet sein.

35

Gemäß einer Ausführungsvariante kann mindestens eine in PIM-Technologie gefertigte Komponente (beispielsweise der mikrostrukturierte Bereich aus

dem ersten Material 53) als Einlegeteil in einem weiteren Spritzgußprozeß umspritzt oder angespritzt werden, um das Bauteil 25 zu bilden. Ebenfalls kann dies direkt in einer dafür ausgelegten Gießform erfolgen.

5 Besonders bevorzugte, auch unabhängig voneinander realisierbare Aspekte der vorliegenden vorliegenden Erfindung sind,

10 daß das Bauteil 25 und/oder der Pumpraum 11 zumindest im wesentlichen topf- oder behälterförmig ausgebildet ist bzw. sind,

daß das Bauteil 25 zumindest im wesentlichen rotationssymmetrisch ausgebildet ist,

15 daß die Düsenöffnung 26 axial und der Fluidzulauf 28 radial dazu verläuft und/oder diese quer zueinander verlaufen und/oder daß die Düsenöffnung 26 konisch oder trichterförmig ausgebildet ist,

20 daß das Bauteil 25 einen Aufnahmeraum für eine insbesondere ein bewegbares Förderelement abdichtende Dichtung 47 aufweist,

daß das Bauteil 25 als Reservoir 3 für das Fluid 2, insbesondere nur einer einzigen Dosis des Fluids 2, ausgebildet ist,

25 daß das Bauteil 25 zumindest im wesentlichen aus Keramik hergestellt ist oder besteht,

30 daß das Bauteil 25 aus hinsichtlich der Zusammensetzung und/oder Körnung unterschiedlichen Materialien 53, 54 in PIM-Technologie hergestellt ist,

35 daß das Bauteil 25 ein insbesondere angeformtes Halteelement 39 zur Halterung des Bauteils 25 und/oder ein zumindest teilweise eingespritztes, vorzugsweise metallisches Halte- oder Verstärkungselement 39, 40 aufweist, und/oder daß das Bauteil 25 eine luftführende Struktur, insbesondere einen Rand 38, vorzugsweise auslaßseitig, aufweist,

40 daß das Bauteil 25 zumindest teilweise, insbesondere mit einem Kunststoff 41, umspritzt ist,

dass das Bauteil 25 rastend, insbesondere mittels einer Federverrastung 42, in dem Inhalator 1 gehalten ist,

daß das Bauteil 25 nach einem Verfahren nach einem der nachstehenden Ansprüche hergestellt ist,

5 daß sowohl Mikrostrukturen als auch Makrostrukturen des Bauteils 25 zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie hergestellt werden, wobei die Strukturen im selben Arbeitsschritt und/oder in der selben Gießform hergestellt werden,

10 daß die Gießform in PIM-Technologie hergestellt wird oder worden ist, und/oder

daß in dem Bauteil 25 Mikrostrukturen mit Strukturtiefen und/oder -breiten im Bereich von 1 bis 200 µm, vorzugsweise etwa 5 bis 120 µm, besonders bevorzugt im wesentlichen 10 bis 90 µm, gebildet werden.

15

Einzelne Merkmale, Aspekte und/oder die Prinzipien der beschriebenen Ausführungsformen und -varianten bzw. der vorliegenden Erfindung sind auch unabhängig voneinander einsetzbar und auch beliebig miteinander kombinierbar und insbesondere auch bei sonstigen Inhalatoren, Hochdruckpumpen, Dosiereinrichtungen oder Zerstäubern einsetzbar.

20

Vorzugsweise handelt es sich bei dem Fluid 2 um eine Flüssigkeit, wie bereits erwähnt, insbesondere um eine wäßrige oder ethanolische Arzneimittelformulierung. Es kann sich jedoch auch um eine sonstige Arzneimittelformulierung, eine Suspension oder dgl. oder auch um Partikel oder Pulver handeln.

25

Nachfolgend werden bevorzugte Bestandteile, Verbindungen und/oder Formulierungen des vorzugsweise medizinischen Fluids 2 aufgeführt. Wie bereits erwähnt, kann es sich um wäßrige oder nicht wäßrige Lösungen, Mischungen, ethanolhaltige oder lösungsmittelfreie Formulierungen o. dgl. handeln. Besonders bevorzugt sind im Fluid 2 enthalten:

30

Die unten genannten Verbindungen können allein oder in Kombination zur Anwendung in der erfindungsgemäßen Vorrichtung gelangen. In den unten genannten Verbindungen ist W einen pharmakologisch, aktiver Wirkstoff und (beispielsweise) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Antagonisten,

35

EGFR-Hemmern, Dopamin-Agonisten, H1-Antihistaminika, PAF-Antagonisten und PI3-Kinase Inhibitoren. Weiterhin können zwei- oder dreifach Kombinationen von W kombiniert werden und zur Anwendung in der erfindungsgemäßen Vorrichtung gelangen. Beispielfhaft genannte Kombinationen von W wären:

- 5       - W stellt ein Betamimetikum dar, kombiniert mit einem Anticholinergikum, Corticosteroid, PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmer oder LTD4-Antagonisten,
- 10       - W stellt ein Corticosteroid dar, kombiniert mit einem PDE4-Inhibitor, EGFR-Hemmern oder LTD4-Antagonisten,
- W stellt einen PDE4-Inhibitor dar, kombiniert mit einem EGFR-Hemmer oder LTD4-Antagonisten,
- W stellt einen EGFR-Hemmer dar, kombiniert mit einem LTD4-
- 15       Antagonisten.

Als Betamimetika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Albuterol, Arformoterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline, Ibuterol, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrine, Metaproterenol, Orciprenaline, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrine, Salmefamol, Salmeterol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutaline, Tiaramide, Tolubuterol, Zinterol, CHF-1035, HO-KU-81, KUL-1248 und

- 25       - 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzyl-sulfonamid
- 5-[2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on
- 30       - 4-Hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl}ethyl]-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon
- 1-(2-Fluor-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-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol
- 5 - 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-butylloxyphenyl)-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
- 10 - 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on
- 1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 15 - 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäure)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 20 - 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1 dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 25 - 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure
- 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 1-(4-Ethoxy-carbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol
- 2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-benzaldehyd
- N-[2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-phenyl]-formamid
- 8-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-1H-quinolin-2-on
- 8-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(6-phenethylamino-hexylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-on
- 5-[2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on
- [3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-harnstoff
- 4-(2-{6-[2-(2,6-Dichloro-benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzylsulfonamid
- 3-(3-{7-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzylsulfonamid
- 4-(2-{6-[4-(3-Cyclopentanesulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- N-Adamantan-2-yl-2-(3-{2-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamid

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydro-

5 methansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

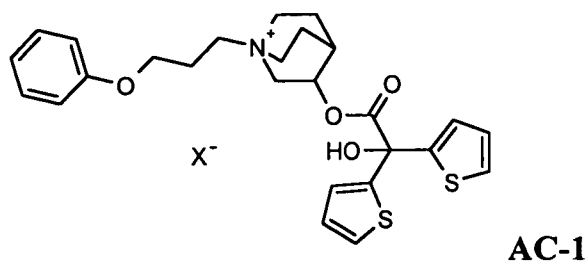
10

Als Anticholinergika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Oxitropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Flutropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Ipratropiums Salzen, bevorzugt

15 das Bromidsalz, Glycopyrroniums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Trospiums Salzen, bevorzugt das Chloridsalz, Tolterodin. In den vorstehend genannten Salzen stellen die Kationen die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Als Anionen können die vorstehend genannten Salze bevorzugt enthalten Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat, wobei

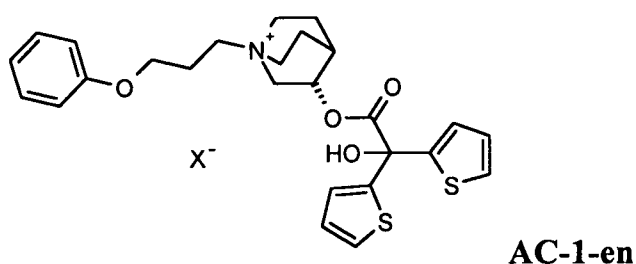
20 Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt.

25 Ebenfalls bevorzugte Anticholinergika sind ausgewählt aus den Salzen der Formel AC-1

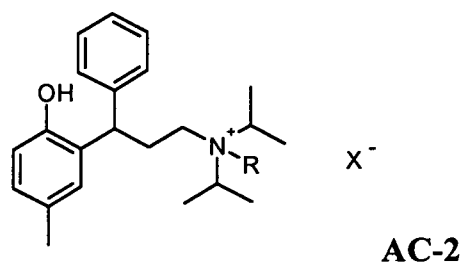


30 worin X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat,

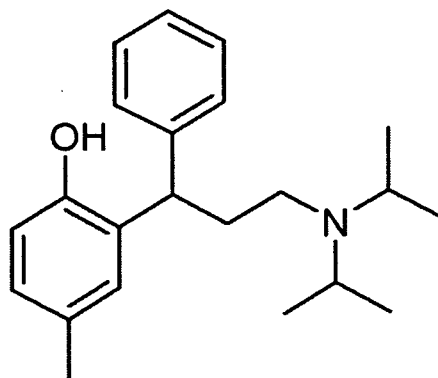
Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bevorzugt ein einfach negativ geladenes Anion, besonders bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat, insbesondere bevorzugt Bromid, bedeutet gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate. Von besonderer Bedeutung sind solche Arzneimittelkombinationen, die die Enantiomere der Formel **AC-1-en**



enthalten, worin X - die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann. Weiterhin bevorzugte Anticholinergika sind ausgewählt aus den Salzen der Formel **AC-2**



worin R entweder Methyl oder Ethyl bedeuten und worin X - die vorstehend genannte Bedeutungen aufweisen kann. In einer alternativen Ausführungsform kann die Verbindung der Formel **AC-2** auch in Form der freien Base **AC-2-base** vorliegen.

**AC-2-base**

Weiterhin genannte Verbindungen sind:

- 5 - 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid
- 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid
- 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester-Methobromid
- 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäuretropenolester-Methobromid
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 10 - 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 15 - 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
- 20 - 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
- 5 - 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
- 10 - 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid

Die vorstehend genannten Verbindungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als Salze einsetzbar, in denen statt des Methobromids, die Salze Metho-X zur Anwendung gelangen, wobei X die vorstehend für X<sup>-</sup> genannten Bedeutungen haben kann.

15

Als Corticosteroide gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Beclomethason, Betamethason, Budesonid, Butixocort, Ciclesonid, Deflazacort, Dexamethason, Etiprednol, Flunisolid, Fluticason, Loteprednol, Mometason, Prednisolon, Prednison, Rofleponid, Triamcinolon, RPR-106541, NS-126, ST-26 und

20

- 6,9-Difluor-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-fluoromethylester
- 6,9-Difluor-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester,
- 25 - 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -(2,2,3,3-tertamethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 $\beta$ -carbonsäurecyanomethyl ester

25

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und  
30 gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Jede Bezugnahme auf Steroide schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide können sein: Alkalisalze,

30

wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Dichloroacetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

- 5 Als PDE4-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Arofyllin, Atizoram, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-10 4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 und
- N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluormethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid
  - 15 - (-)-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-Brombenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon
  - 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-20 isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon
  - cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure]
  - 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on
  - 25 - cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol]
  - (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat
  - (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-30 yliden]acetat
  - 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(*tert*-butyl)-9*H*-pyrazolo[3,4-*c*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridin

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydro-  
methansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-  
p-toluolsulfonat.

Als LTD4-Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-  
1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 und

- 1-(((*R*)-3-(2-(6,7-Difluor-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methylcyclopropan-essigsäure,
- 1-(((1(*R*)-3(3-(2-(2,3-Dichlorthieno[3,2-*b*]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)-propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure
- [2-[[2-(4-*tert*-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]-essigsäure

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydro-  
methansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-  
p-toluolsulfonat. Unter Salzen oder Derivaten zu deren Bildung die LTD4-Antagonisten gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als EGFR-Hemmer gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 und

- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 10 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-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-cyclopentylloxy-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-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 15 - 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-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-
- 20 chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-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-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentylloxy-chinazolin
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 30 - 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl} amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 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
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-
- 10 amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentylloxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentylloxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- 20 - 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin
- 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-
- 25 methansulfonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-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-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-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-[1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-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-methyl-piperidin-4-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-{1-[(methoxymethyl)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
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-  
10 [(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-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-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin
- 20 - 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-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 25 - 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-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-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-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-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-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-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-{N-[(4-methyl-piperazin-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-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropylloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 10 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{ cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy }-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{ 1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy }-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{ 1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy }-7-methoxy-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{ 1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy }-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{ 1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy }-7-methoxy-chinazolin
- 25 - 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-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{ 1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy }-7-methoxy-chinazolin
- 30

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-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
- 5 - 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-methylamino-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
- 10 - 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
- 15 - 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
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydro-

25 methansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als Dopamin-Agonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan, gegebenenfalls in Form ihrer  
5 Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydro-  
10 maleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als H1-Antihistaminika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Desloratidin und Meclozin, gegebenenfalls in Form ihrer  
15 Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydro-  
20 maleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Außerdem können inhalierbare Makromoleküle verwendet werden, wie in EP 1 003 478 A1 oder CA 2297174 A1 offenbart.

30 Weiterhin kann die Verbindung aus der Gruppe der Derivate von Mutterkornalkaloiden, der Triptane, der CGRP-Hemmern, der Phosphodiesterase-V-Hemmer stammen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

35

Als Derivate der Mutterkornalkaloide: Dihydroergotamin, Ergotamin.

**Bezugszeichenliste**

|    |     |                             |    |    |                     |
|----|-----|-----------------------------|----|----|---------------------|
|    | 1   | Inhalator                   |    | 27 | Stirnwand           |
|    | 2   | Fluid                       |    | 28 | Fluidzulauf         |
| 5  | 3   | Reservoir                   |    | 29 | Wirbelkammer        |
|    | 4   | Fluidraum                   |    | 30 | Filter              |
|    | 5   | Druckerzeuger               | 35 | 31 | Aufnahmebereich     |
|    | 6   | Halterung                   |    | 32 | Abdeckung           |
|    | 7   | Antriebsfeder               |    | 33 | Kanal               |
| 10 | 8   | Sperrelement                |    | 34 | Erhebung            |
|    | 9   | Förderrohr                  |    | 35 | innerer Ringkanal   |
|    | 10  | Rückschlagventil            | 40 | 36 | äußerer Ringkanal   |
|    | 11  | Druckkammer/Pumpraum        |    | 37 | erhöhter Bereich    |
|    | 12  | Düse                        |    | 38 | Rand                |
| 15 | 13  | Mundstück                   |    | 39 | Haltelement         |
|    | 14  | Aerosol                     |    | 40 | Verstärkungselement |
|    | 15  | Zuluftöffnung               | 45 | 41 | Kunststoff          |
|    | 16  | Gehäuseoberteil             |    | 42 | Federrastung        |
|    | 17  | Innenteil                   |    | 43 | Hinterschnitt       |
| 20 | 17a | oberes Teil des Innenteils  |    | 44 | Federteil           |
|    | 17b | unteres Teil des Innenteils |    | 45 | Federschenkel       |
|    | 18  | Gehäuseteil (Unterteil)     | 50 | 46 | Schulter            |
|    | 19  | Halteelement                |    | 47 | Dichtung            |
|    | 20  | Feder (im Gehäuseunterteil) |    | 48 | Kolben              |
| 25 | 21  | Reservoirboden              |    | 49 | Innenteil           |
|    | 22  | Anstechelement              |    | 50 | Außenteil           |
|    | 23  | Außenhülle                  | 55 | 51 | Formstück           |
|    | 24  | Verschluß                   |    | 52 | überdeckter Bereich |
|    | 25  | Bauteil                     |    | 53 | erstes Material     |
| 30 | 26  | Düsenöffnung                |    | 54 | zweites Material    |

**Patentansprüche:**

1. Bauteil (25) zur Ausgabe, insbesondere Zerstäubung, eines Fluids (2), mit einer Düsenöffnung (26), einem vorzugsweise radialen Fluidzulauf (28), einer  
5 vorzugsweise radialen Wirbelkammer (29), einem Filter (30) und/oder einem Pumpraum (11),  
**dadurch gekennzeichnet,**  
10 daß das Bauteil (25) einstückig und zumindest im wesentlichen in PIM-Technologie hergestellt ist.
2. Bauteil nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Düsenöffnung (26) einerseits und der Fluidzulauf (28) und/oder Filter (30) andererseits dichtungsfrei fluidisch verbunden und/oder einstückig ausgebildet sind.  
15
3. Bauteil nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Pumpraum (11) einerseits und die Düsenöffnung (26), der Fluidzulauf (28) und/oder der Filter (30) andererseits dichtungsfrei fluidisch verbunden und/oder einstückig ausgebildet sind.  
20
4. Bauteil nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Bauteil (25) eine Wirbeldüse oder Wirbelkammerdüse (12) aufweist oder bildet.  
25
5. Bauteil nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Düsenöffnung (26) und der Fluidzulauf (28) in oder an einer Stirnwand (27) des Pumpraums (11) angeordnet sind.
- 30 6. Bauteil nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Bauteil (25) zur Aufnahme einer die Düsenöffnung (26) innenseitig abdeckenden Abdeckung (32) ausgebildet ist.
- 35 7. Bauteil nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Bauteil (25) als Pumpe und/oder Inhalatordüse (12) mit einem in den Pumpraum (11) eingesetzten oder eingreifenden Kolben (48) ausgebildet ist.

8. Inhalator (1) mit einer Düsenöffnung (26) und/oder Wirbeldüse (12) und mit einem Pumpraum (11),

5 **dadurch gekennzeichnet,**

dass der Inhalator (1) ein einstückiges Bauteil (25) aufweist, das die Düsenöffnung (26) bzw. die Wirbeldüse (12) und zumindest partiell den Pumpraum (11) bildet.

10

9. Inhalator (1) zur Zerstäubung eines Fluids (2), mit einem das Fluid (2) leitenden Bauteil (25), insbesondere nach Anspruch 17,

15 **dadurch gekennzeichnet,**

dass das Bauteil (25) zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie hergestellt ist.

20 10. Inhalator (1) nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Bauteil (25) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16 ausgebildet ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines einstückigen Bauteils (25), wobei sowohl Mikrostrukturen als auch Makrostrukturen des Bauteils (25) zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie hergestellt werden.

25

12. Verfahren zur Herstellung eines Bauteils (25), insbesondere nach Anspruch 11, wobei das Bauteil (25) zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie in einer Gießform hergestellt wird, die ihrerseits aus Sintermaterial besteht, insbesondere um abgeformte Mikrostrukturen durch Schrumpfung zu verkleinern.

30

13. Verfahren zur Herstellung eines Bauteils (25) mit einer Düsenöffnung (26), insbesondere nach Anspruch 11 oder 12, wobei das Bauteil (25) zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie hergestellt wird, wobei ein Formstück (51) zur zumindest teilweisen Bildung der Düsenöffnung (26) eingegossen wird, wobei das Formstück (51) vor, bei oder nach dem Sintern oder durch das Sintern entfernt wird.

35

14. Verfahren zur Herstellung eines Bauteils (25) mit einer Düsenöffnung (26), insbesondere nach einem der Ansprüche 11 bis 13, wobei das Bauteil (25) zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie hergestellt wird, wobei die Düsenöffnung (26) durch Laserablation oder Laserbohren des bereits gesinterten Bauteils (25) gebildet oder geöffnet wird.

15. Verfahren zur Herstellung eines Bauteils (25) mit einer Düsenöffnung (26), insbesondere nach einem der Ansprüche 11 bis 14, wobei das Bauteil (25) zumindest im wesentlichen oder ausschließlich in PIM-Technologie hergestellt wird, wobei die Düsenöffnung (26) durch Abtrag einer Flachseite des bereits gesinterten Bauteils (25) geöffnet wird.

1/8

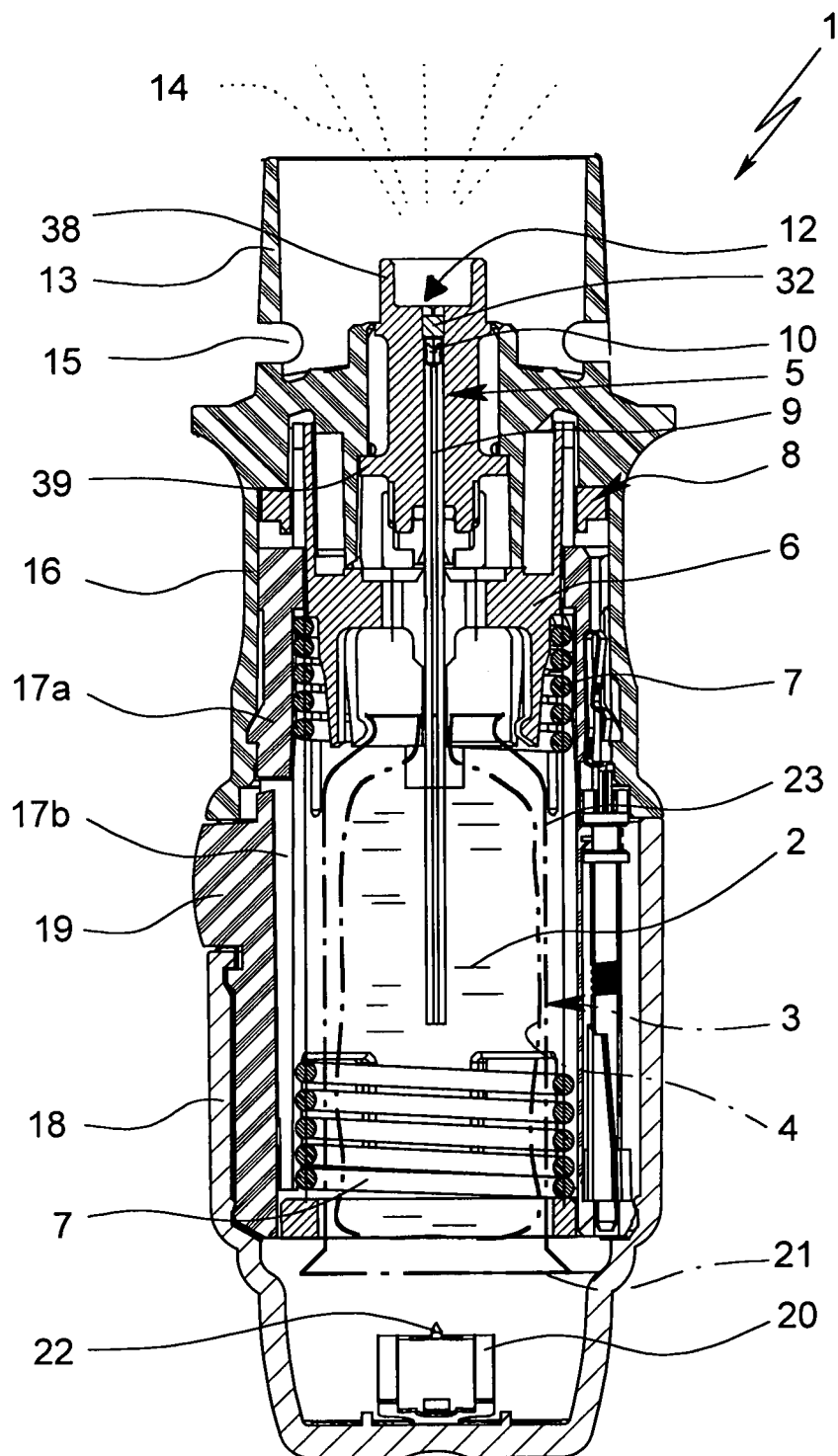


Fig. 1

2/8

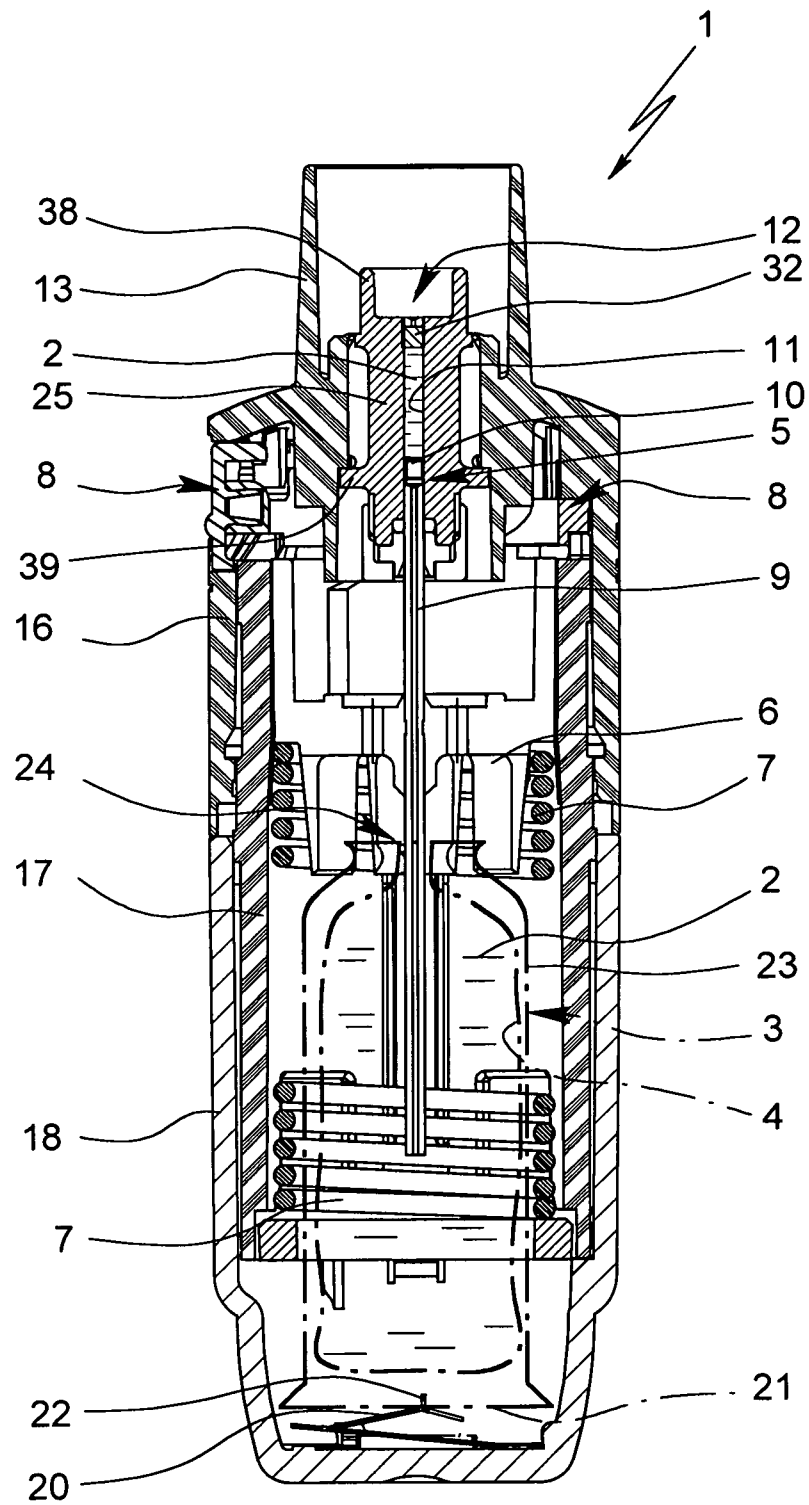


Fig. 2

3/8

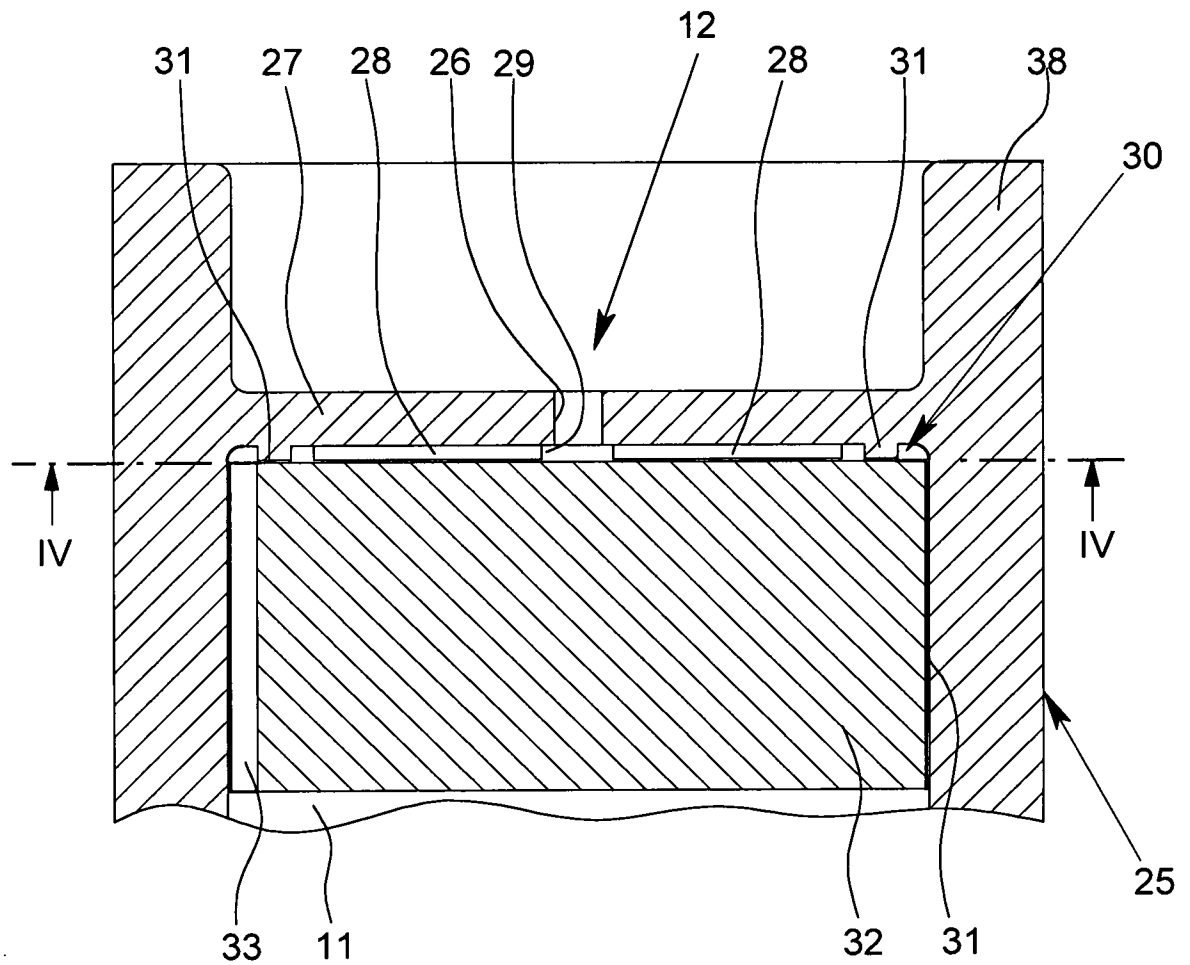


Fig. 3

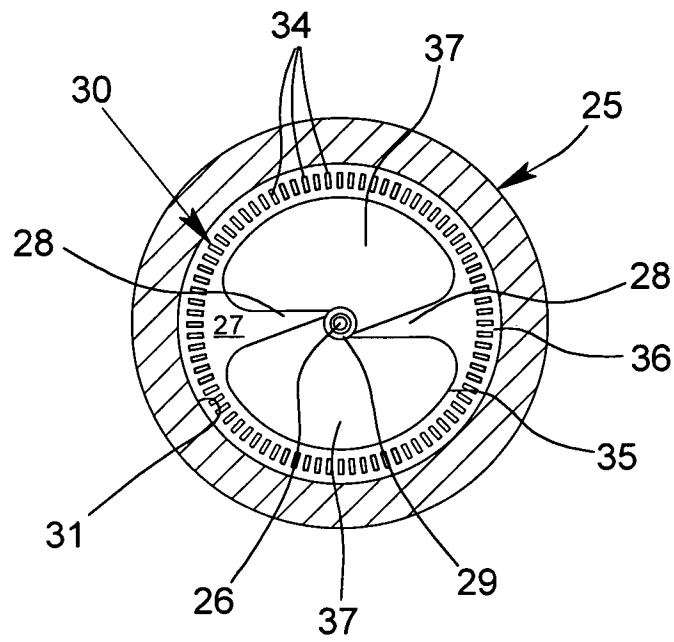


Fig. 4

5/8

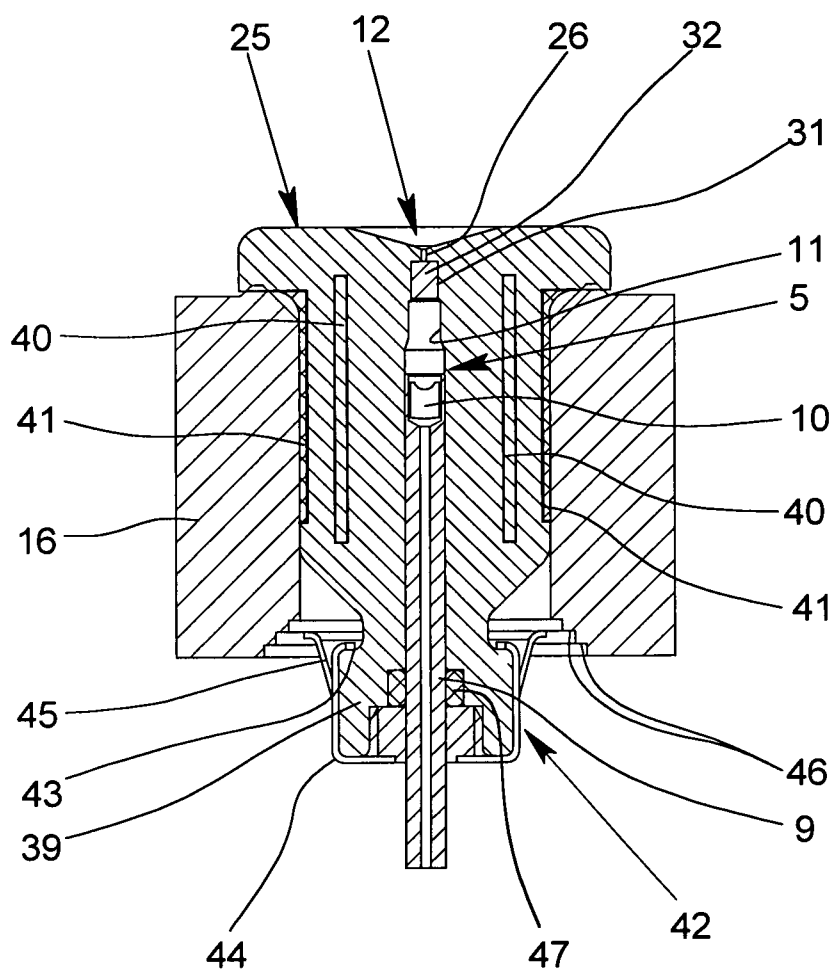


Fig. 5

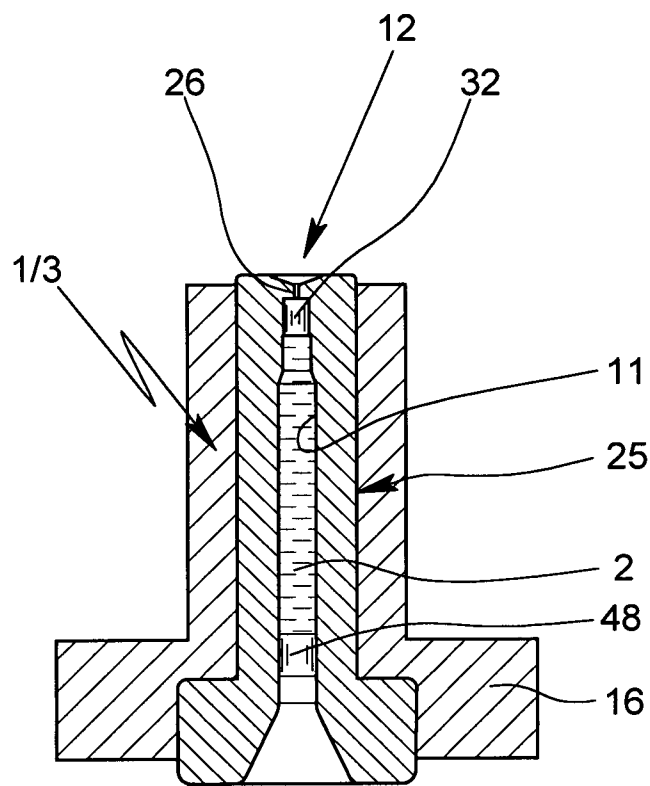


Fig. 6

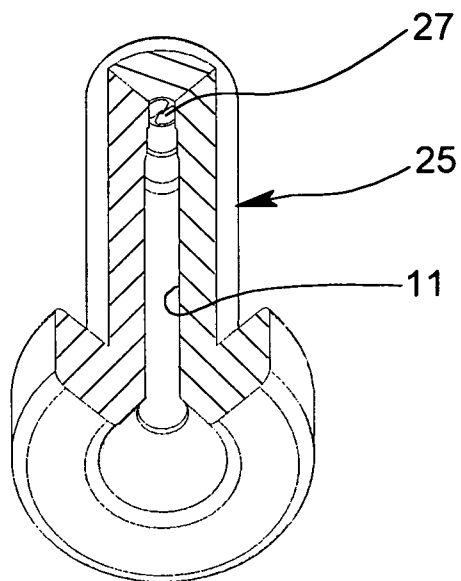


Fig. 7

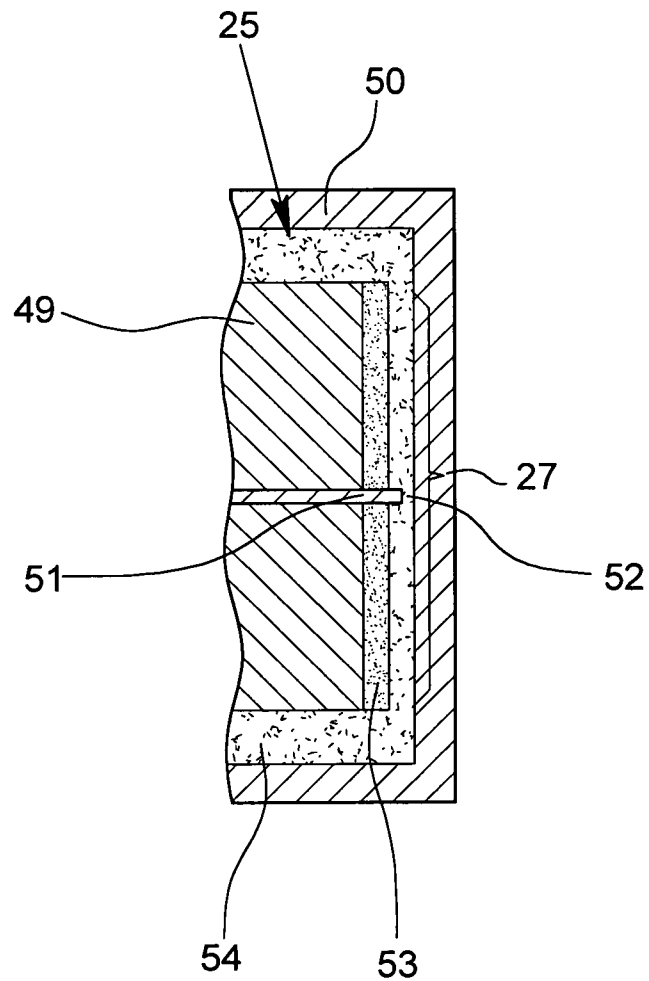


Fig. 8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2009/009290

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61M15/00 B05B1/34 B05B11/00 B28B1/24 B22F3/22  
ADD. B05B15/00

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 B05B B28B B22F

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 practical, search terms used)

EP0-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         | US 7 198 201 B2 (BOWMAN THOMAS P [US] ET AL) 3 April 2007 (2007-04-03)                                              | 1-6,11                |
| Y         | column 11, line 16 - line 62; figures 16-17e<br>column 6, line 37 - line 42                                         | 8-10                  |
| X         | DE 196 22 124 A1 (SCHUCKMANN ALFRED VON [DE]) 4 December 1997 (1997-12-04)                                          | 4-7                   |
| Y         | figures 3,4,7                                                                                                       | 8-10                  |
| X         | WO 02/43942 A1 (CERAM RES LTD [GB]; LIDDLE JOHN [GB]; RAWSON JOLYON OLIVER [GB]) 6 June 2002 (2002-06-06)<br>page 2 | 12                    |
|           | -----<br>-/--<br>-----                                                                                              |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 February 2010

Date of mailing of the international search report

02/03/2010

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

Schork, Willi

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2009/009290

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                            |                       |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                         | Relevant to claim No. |
| X                                                    | WO 93/17820 A1 (ASEA CERAMA AB [SE])<br>16 September 1993 (1993-09-16)<br>page 1<br>page 2, line 34                        | 13-15                 |
| X                                                    | US 2003/075623 A1 (BARTELS FRANK [DE] ET<br>AL BARTELS FRANK [DE] ET AL)<br>24 April 2003 (2003-04-24)<br>paragraph [0043] | 14-15                 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/009290

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 7198201                                | B2 | 03-04-2007          | AU 2003270431 A1           | 29-03-2004          |
|                                           |    |                     | EP 1560659 A2              | 10-08-2005          |
|                                           |    |                     | WO 2004022241 A2           | 18-03-2004          |
|                                           |    |                     | US 2004050970 A1           | 18-03-2004          |
|                                           |    |                     | US 2006049282 A1           | 09-03-2006          |
| DE 19622124                               | A1 | 04-12-1997          | AU 722098 B2               | 20-07-2000          |
|                                           |    |                     | AU 3169397 A               | 05-01-1998          |
|                                           |    |                     | BR 9709503 A               | 10-08-1999          |
|                                           |    |                     | CA 2256008 A1              | 11-12-1997          |
|                                           |    |                     | CN 1220622 A               | 23-06-1999          |
|                                           |    |                     | WO 9746324 A1              | 11-12-1997          |
|                                           |    |                     | EP 0901406 A1              | 17-03-1999          |
|                                           |    |                     | JP 2000511499 T            | 05-09-2000          |
|                                           |    |                     | NO 985610 A                | 01-12-1998          |
|                                           |    |                     | NZ 333604 A                | 28-04-2000          |
|                                           |    |                     | PL 329938 A1               | 26-04-1999          |
|                                           |    |                     | US 6189739 B1              | 20-02-2001          |
| WO 0243942                                | A1 | 06-06-2002          | AU 2385702 A               | 11-06-2002          |
| WO 9317820                                | A1 | 16-09-1993          | NONE                       |                     |
| US 2003075623                             | A1 | 24-04-2003          | NONE                       |                     |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/009290

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61M15/00 B05B1/34 B05B11/00 B28B1/24 B22F3/22  
ADD. B05B15/00

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

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61M B05B B28B B22F

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          | US 7 198 201 B2 (BOWMAN THOMAS P [US] ET AL) 3. April 2007 (2007-04-03)                                               | 1-6,11             |
| Y          | Spalte 11, Zeile 16 - Zeile 62;<br>Abbildungen 16-17e<br>Spalte 6, Zeile 37 - Zeile 42                                | 8-10               |
| X          | DE 196 22 124 A1 (SCHUCKMANN ALFRED VON [DE]) 4. Dezember 1997 (1997-12-04)                                           | 4-7                |
| Y          | Abbildungen 3,4,7                                                                                                     | 8-10               |
| X          | WO 02/43942 A1 (CERAM RES LTD [GB]; LIDDLE JOHN [GB]; RAWSON JOLYON OLIVER [GB]) 6. Juni 2002 (2002-06-06)<br>Seite 2 | 12                 |
|            | -----<br>-/--                                                                                                         |                    |



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" älteres Dokument, 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 anderen 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

22. Februar 2010

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/03/2010

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

Schork, Willi

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                       | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| X          | WO 93/17820 A1 (ASEA CERAMA AB [SE])<br>16. September 1993 (1993-09-16)<br>Seite 1<br>Seite 2, Zeile 34                  | 13-15              |
| X          | US 2003/075623 A1 (BARTELS FRANK [DE] ET<br>AL BARTELS FRANK [DE] ET AL)<br>24. April 2003 (2003-04-24)<br>Absatz [0043] | 14-15              |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/009290

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 7198201                                         | B2                            | 03-04-2007                        | AU 2003270431 A1 29-03-2004   |
|                                                    |                               |                                   | EP 1560659 A2 10-08-2005      |
|                                                    |                               |                                   | WO 2004022241 A2 18-03-2004   |
|                                                    |                               |                                   | US 2004050970 A1 18-03-2004   |
|                                                    |                               |                                   | US 2006049282 A1 09-03-2006   |
| DE 19622124                                        | A1                            | 04-12-1997                        | AU 722098 B2 20-07-2000       |
|                                                    |                               |                                   | AU 3169397 A 05-01-1998       |
|                                                    |                               |                                   | BR 9709503 A 10-08-1999       |
|                                                    |                               |                                   | CA 2256008 A1 11-12-1997      |
|                                                    |                               |                                   | CN 1220622 A 23-06-1999       |
|                                                    |                               |                                   | WO 9746324 A1 11-12-1997      |
|                                                    |                               |                                   | EP 0901406 A1 17-03-1999      |
|                                                    |                               |                                   | JP 2000511499 T 05-09-2000    |
|                                                    |                               |                                   | NO 985610 A 01-12-1998        |
|                                                    |                               |                                   | NZ 333604 A 28-04-2000        |
|                                                    |                               |                                   | PL 329938 A1 26-04-1999       |
|                                                    |                               |                                   | US 6189739 B1 20-02-2001      |
| WO 0243942                                         | A1                            | 06-06-2002                        | AU 2385702 A 11-06-2002       |
| WO 9317820                                         | A1                            | 16-09-1993                        | KEINE                         |
| US 2003075623                                      | A1                            | 24-04-2003                        | KEINE                         |