



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 32 183 T2** 2006.08.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 011 767 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 32 183.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/08238**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 919 861.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/048873**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.04.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **05.11.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.06.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.08.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61M 11/00** (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 16/00 (2006.01)

A62B 7/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

846243 25.04.1997 US

(73) Patentinhaber:

Aradigm Corp., Hayward, Calif., US

(74) Vertreter:

**KRAMER - BARSKE - SCHMIDTCHEN, 81245
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**GONDA, Igor, San Francisco, US; RUBSAMEN, M.,
Reid, Alamo, US; FARR, J., Stephen, Orinda, US**

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG ZUM VERABREICHEN VON INSULIN IN KONTROLLIERTEN DOSERUNGEN
DURCH KONTROLLE DES TOTALEN INHALIERTEN VOLUMENS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft im Allgemeinen eine Vorrichtung zur Abgabe eines vernebelten Arzneistoffs. Insbesondere betrifft diese Erfindung die Steuerung des eingeatmeten Gesamtvolumens zur Steuerung der Dosierung einer intrapulmonalen Abgabe von Insulin allein oder in Kombination mit anderen Behandlungsverfahren, die kombiniert werden, um den Bedarf zur Verabreichung von Insulin durch Injektion signifikant zu verringern oder auszuschließen.

[0002] Diabetes mellitus ist eine Krankheit, die in den Vereinigten Staaten etwa 7,5 Millionen Personen betrifft. Die zugrunde liegende Ursache dieser Krankheit ist eine verminderte oder nicht vorhandene Insulinproduktion der Langerhans'schen Inseln in der Bauchspeicheldrüse. Von den 7,5 Millionen diagnostizierten Diabetikern in den Vereinigten Staaten wird etwa ein Drittel mit der Insulinersatztherapie behandelt. Diese Patienten, die Insulin erhalten, verabreichen sich typischerweise eine oder mehrere Dosen des Arzneistoffs pro Tag durch subkutane Injektion. Insulin ist ein Polypeptid mit einem Nennmolekulargewicht von 6000 Dalton. Insulin wurde traditionell durch Verarbeiten von Schweine- und Rinderbauchspeicheldrüsen hergestellt, um das natürliche Produkt zu isolieren. In neuerer Zeit machte es die rekombinante Technologie möglich, menschliches Insulin in vitro herzustellen. In den Vereinigten Staaten ist es gegenwärtig übliche Praxis, die Verwendung von rekombinantem menschlichen Insulin bei allen Patienten einzuführen, die mit der Insulintherapie beginnen.

[0003] Es ist bekannt, dass die meisten Proteine in der sauren Umgebung des Magen-Darm-Traktes schnell abgebaut werden. Da Insulin ein Protein ist, das im Magen-Darm-Trakt leicht abgebaut wird, verabreichen diejenigen, die sich Insulin verabreichen müssen, den Arzneistoff durch subkutane Injektion (s.c.). Bisher wurde kein zufrieden stellendes Verfahren zur oralen Verabreichung von Insulin entwickelt. Der Mangel an einer derartigen Formulierung zur oralen Abgabe für Insulin führt zu einem Problem dahingehend, dass die Verabreichung von Arzneistoffen durch Injektion sowohl psychisch als auch physisch schmerzhaft sein kann.

[0004] In dem Bemühen, ein nicht-invasives Mittel zur Verabreichung von Insulin bereitzustellen, und damit den Bedarf für Spritzen zur subkutanen Injektion auszuschließen, wurden vernebelte Insulinformulierungen in Betracht gezogen. Es wurde gezeigt, dass vernebelte Insulinformulierungen im Menschen Insulinblutkonzentrationen erzeugen, wenn diese Aerosole auf die Nasen- oder Lungenmembran aufgebracht werden. Moses et al. (Diabetes, Band 32, November 1983) haben gezeigt, dass eine hypoglykämische Reaktion nach einer nasalen Verabreichung

von 0,5 Einheiten/kg erzeugt werden konnte. Es wurden signifikante Schwankungen zwischen verschiedenen Personen beobachtet und die Nasal-Insulinformulierung umfasste nichtkonjugierte Gallensäuresalze, um die Penetration der Nasenmembran durch den Arzneistoff zu beschleunigen. Salzman et al. (New England Journal of Medicine, Band 312, Nr. 17) zeigten, dass eine intranasal vernebelte Insulinformulierung, die ein nicht-ionisches Detergenz als Membranpenetrationsverstärker enthielt, bei der Erzeugung einer hypoglykämischen Reaktion an freiwilligen, an Diabetes erkrankten Personen wirksam war. Ihre Arbeit zeigte, dass bei den untersuchten Patienten eine Nasenreizung in verschiedenen Graden auftrat. Da Diabetes eine chronische Erkrankung ist, die kontinuierlich durch die Verabreichung von Insulin behandelt werden muss, und da die Schleimhautreizung mit wiederholtem Kontakt mit den Membranpenetrationsverstärkern zu einer Verschlimmerung neigt, wurden Bemühungen, ein nicht-invasives Mittel zur Verabreichung von Insulin über die Nase zu entwickeln, bisher noch nicht in die Praxis umgesetzt.

[0005] Im Jahr 1971 haben Wigley et al. (Diabetes, Band 20, Nr. 8) gezeigt, dass eine hypoglykämische Reaktion bei Patienten beobachtet werden konnte, die eine wässrige Insulinformulierung in die Lunge einatmeten. Radioimmunoassay-Techniken zeigten, dass etwa 10 % des eingeatmeten Insulins im Blut der Personen enthalten war. Da die Oberfläche der für die Absorption von Insulin zur Verfügung stehenden Membranen in der Lunge sehr viel größer ist als in der Nase, sind für die Abgabe von Insulin an die Lungen durch Einatmen keine Membranpenetrationsverstärker erforderlich. Die von Wigley beobachtete Unwirksamkeit der Abgabe wurde im Jahr 1979 von Yoshida et al. (Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 68, Nr. 5) stark verbessert. Yoshida et al. zeigten, dass fast 40 % des Insulins, das direkt in die Luftröhre von Hasen abgegeben wurde, über die Atemwege in den Blutkreislauf aufgenommen wurden. Sowohl Wigley als auch Yoshida haben gezeigt, dass durch Einatmen abgegebenes Insulin zwei oder mehr Stunden nach dem Einatmen im Blutstrom beobachtet werden konnte.

[0006] Vernebeltes Insulin kann daher wirksam verabreicht werden, wenn das Aerosol in geeigneter Weise in die Lunge abgegeben wird. In einem Übersichtsartikel hat Dieter Kohler (Lung, Ergänzung, Seite 677-684) im Jahr 1990 angegeben, dass viele Studien gezeigt haben, dass vernebeltes Insulin mit einer erwarteten Halbwertszeit von 15–25 min in die Lunge abgegeben und dort absorbiert werden kann. Er merkt jedoch an, dass die "schlechte Reproduzierbarkeit der eingeatmeten Dosis [von Insulin] stets der Grund für den Abbruch dieser Experimente war". Dies ist ein wichtiger Punkt, da der Mangel einer präzisen Reproduzierbarkeit bezüglich der Verabreichung von Insulin kritisch ist. Diese mit der ineffizien-

ten Verabreichung von Insulin zusammenhängenden Probleme können nicht dadurch ausgeglichen werden, dass überschüssige Mengen des Arzneistoffes verabreicht werden, da die versehentliche Verabreichung von zu großen Mengen Insulin tödliche Folgen haben kann.

[0007] Die effektive Verwendung eines geeigneten Zerstäubers kann bei der Abgabe von Insulin an Menschen sehr wirksam sein. Laube et al. (Journal of Aerosol Medicine, Band 4, Nr. 3, 1991) haben gezeigt, dass vernebeltes Insulin, das von einem Düsenzerstäuber mit einem Massenmittelwert des aerodynamischen Durchmessers von 1,12 µm abgegeben worden ist und über eine Vorratskammer mit einer niedrigen Einatemströmungsgeschwindigkeit von 17 Liter/min eingeatmet wurde, bei Testpersonen bei einer Dosis von 0,2 Einheiten/kg eine effektive hypoglykämische Reaktion erzeugte. Colthorpe et al. (Pharmaceutical Research, Band 9, Nr. 6, 1992) haben gezeigt, dass vernebeltes Insulin, das peripher in die Lunge von Hasen verabreicht wurde, eine Bioverfügbarkeit von über 50 % im Gegensatz zu 5,6 % Bioverfügbarkeit ergab, die für flüssiges Insulin beobachtet wurde, das auf die zentralen Luftwege getropft wurde. Colthorpe's Arbeit stützt die Behauptung, dass vernebeltes Insulin für eine maximale Wirksamkeit peripher in die Lunge abgegeben werden muss und dass eine unbeabsichtigte zentrale Ablagerung von eingeatmetem vernebelten Insulin eine Wirkung erzeugt, die zehnmal schwächer als gewünscht ist. Schwankungen der Dosierung im Bereich des 10-fachen sind bezüglich der Verabreichung der meisten Arzneistoffe und insbesondere bezüglich der Verabreichung von Insulin eindeutig nicht akzeptabel.

[0008] Die frühere Anmeldung WO-A-96/13290 (und WO-A-96/09846) des Anmelders beschreibt eine Arzneistoffabgabevorrichtung gemäß dem Oberbegriff von Anspruch 1. In diesen früheren Vorrichtungen ist die Menge der abgegebenen Arzneistoffformulierung für Behälter, welche die gleiche Menge an Arzneistoffformulierung enthalten, jedes Mal gleich.

[0009] Die US-A-4,647,975 beschreibt eine Arzneistoffabgabevorrichtung. Die Vorrichtung umfasst eine Zuführungseinrichtung zum Zuführen von einatembarem Material in einer einatembaren Form.

[0010] Erfindungsgemäß wird eine Arzneistoffabgabevorrichtung bereitgestellt, die einen Kanal, der eine erste Öffnung, in die Luft eingeatmet werden kann, eine zweite Öffnung, aus der Luft herausgezogen werden kann, und eine dritte Öffnung umfasst, durch die vernebelte Teilchen in den Kanal eintreten können, und einen Behälter umfasst, der eine Arzneistoffformulierung enthält, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung ferner

Mittel zum Regulieren der Menge der Formulierung, die aus dem Behälter herausgedrückt wird, umfasst.

[0011] In den nachstehend beschriebenen und veranschaulichten Ausführungsformen der Arzneistoffabgabevorrichtung wird die Dosierung des vernebelten Insulins, das an das Kreislaufsystem eines Patienten abgegeben wird, durch Messen und Steuern des Gesamtvolumens der von dem Patienten eingeatmeten Luft gesteuert. Insbesondere werden wiederholte vernebelte Dosen an Insulin-enthaltender Formulierung an einen Patienten verabreicht, während (1) das eingeatmete Luftgesamtvolumen gemessen wird und (2) die Messungen verwendet werden, um das gleiche eingeatmete Volumen bei jeder Abgabe zu erhalten. Das gleiche eingeatmete Volumen kann durch Messen des Einatemvolumens und Stoppen des Einatmens (z.B. durch eine mechanische Einrichtung, wie z.B. ein Ventil des Falltürentyps) nach dem Einatmen eines vorgegebenen Volumens erhalten werden. Um die Wiederholbarkeit zu verbessern, ist es bevorzugt, das Volumen der ausgeatmeten Luft vor dem Einatmen für ein Abgabereignis zu messen und zu steuern. Es ist auch bevorzugt, die Einatemströmungsgeschwindigkeit und das Einatemvolumen des Patienten zu messen und jede vernebelte Dosis wiederholt bei der gleichen Einatemströmungsgeschwindigkeit und dem gleichen Einatemvolumen an den Patienten zu verabreichen.

[0012] Insulinformulierungen werden vorzugsweise mittels handgehaltener, in sich geschlossener Einheiten, die an dem gleichen Freisetzungspunkt in dem Einatemströmungszyklus eines Patienten automatisch betätigt werden, vernebelt und verabreicht. Der Freisetzungspunkt wird automatisch entweder mechanisch bestimmt oder mehr bevorzugt durch einen Mikroprozessor berechnet, der Daten von einem Sensor empfängt, der es ermöglicht, die Einatemströmungsgeschwindigkeit und das Einatemvolumen zu bestimmen. Die Vorrichtung kann messen, dem Patienten Informationen liefern und deshalb das eingeatmete Gesamtvolumen für jede Freisetzung des Aerosols konsistent steuern. Vorzugsweise wird die Vorrichtung mit einer Kassette befüllt, die ein äußeres Gehäuse umfasst, das eine Verpackung einzelner, zusammendrückbarer Einmalbehälter einer Insulin-enthaltenden Formulierung zur systemischen Abgabe enthält. Die Betätigung der Vorrichtung drückt die Insulinformulierung durch eine poröse Membran des Behälters, wobei die Membran Poren mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 0,25 bis 3,0 µm, vorzugsweise von 0,5 bis 1,5 µm aufweist. Die Vorrichtung umfasst eine Einrichtung, die Einstellungen bezüglich des Ausmaßes der bereitgestellten Kraft ermöglicht, so dass auf der Basis eines unterschiedlichen Ausmaßes der ausgeübten Kraft verschiedene Formulierungsmengen aus dem Behälter gedrückt werden. Die poröse Membran ist mit einer Oberfläche

eines Kanals ausgerichtet positioniert, durch den ein Patient Luft einatmet. Das Strömungsprofil von Luft, die sich durch den Kanal bewegt, ist derart, dass die Strömung an der Oberfläche des Kanals geringer ist als die Strömungsgeschwindigkeit in der Mitte des Kanals. Die Membran ist so gestaltet, dass sie immer nach außen vorsteht, oder sie ist flexibel hergestellt, so dass die Membran dann, wenn eine Insulinformulierung gegen und durch die Membran gedrückt wird, die flexible Membran nach außen über die Strömungsgrenzschicht des Kanals hinaus in die sich schneller bewegende Luft vorsteht. Da die Membran in die sich schneller bewegende Luft des Kanals vorsteht, ist es weniger wahrscheinlich, dass die gebildeten Aerosolteilchen zusammenstoßen, was es ermöglicht, dass ein Sprühstoß eines feinen Aerosolnebels mit einheitlicher Teilchengröße gebildet wird.

[0013] Die Insulindosis, die an einen Patienten abgegeben werden soll, variiert mit einer Anzahl von Faktoren, wobei die Blutglukosekonzentration des Patienten am wichtigsten ist. Folglich kann die Vorrichtung durch Einstellen des Ausmaßes der Kraft, die auf den Behälter ausgeübt wird, die gesamte oder eine proportionale Menge der in dem Behälter vorliegenden Formulierung abgeben. Wenn nur ein Teil des Inhalts vernebelt wird, kann der Rest zu einem späteren Zeitpunkt vernebelt werden.

[0014] Um eine systemische Abgabe von Insulin zu erhalten, sind kleinere Teilchengrößen bevorzugt. Folglich wird in einer Ausführungsform nach der Freisetzung des vernebelten Nebels in den Kanal den Teilchen aktiv Energie in einer Menge zugeführt (durch Erwärmen der umgebenden Luft), die ausreichend ist, um den Träger zu verdampfen und so die Teilchengröße zu vermindern. Die in die Vorrichtung gezogene Luft kann durch Bewegen der Luft durch ein Heizmaterial aktiv erwärmt werden, wobei das Material vor dem Beginn des Einatemvorgangs eines Patienten vorgewärmt wird. Die Menge der zugeführten Energie kann abhängig von Faktoren wie z.B. der gewünschten Teilchengröße, der Menge des zu verdampfenden Trägers, dem Wasserdampfgehalt der umgebenden Luft und der Zusammensetzung des Trägers eingestellt werden.

[0015] Um eine systemische Abgabe zu erhalten, ist es bevorzugt, dass die vernebelte Insulinformulierung tief in die Lunge gelangt. Dies wird teilweise durch die Einstellung der Teilchengrößen erreicht. Die Größe des Teilchendurchmessers beträgt im Allgemeinen etwa das Ein- bis Dreifache des Durchmessers der Poren, aus denen das Teilchen herausgedrückt wird. Die Energie kann in einer Menge zugeführt werden, die ausreichend ist, den gesamten oder im Wesentlichen den gesamten Träger zu verdampfen und dadurch Teilchen von getrocknetem gepulvertem Insulin oder eine hochkonzentrierte Insulinformulierung für einen Patienten bereitzustellen, wo-

bei die Teilchen ungeachtet der umgebenden Feuchtigkeit eine einheitliche Größe aufweisen und aufgrund der Verdampfung des Trägers kleiner sind.

[0016] Zusätzlich zur Einstellung der Teilchengröße wird eine systemische Abgabe von Insulin durch Freisetzen einer vernebelten Dosis an einem gewünschten Punkt in dem Atmungszyklus eines Patienten erhalten. Wenn eine systemische Abgabe bereitgestellt wird, ist es wichtig, dass die Abgabe reproduzierbar ist.

[0017] Die reproduzierbare Dosierung von Insulin an den Patienten wird durch (1) Messen des ausgeatmeten Gesamtvolumens vor dem Dosieren, (2) Steuern des ausgeatmeten Gesamtvolumens, (3) Messen des eingeatmeten Gesamtvolumens während des Dosierens, (4) Steuern des eingeatmeten Gesamtvolumens während des Dosierens, (5) Steuern der Teilchengröße, (6) automatisches Freisetzen der Insulinformulierung als Reaktion auf eine vorgegebene Einatemströmungsgeschwindigkeit, (7) Messen des Einatemvolumens und (8) Veranlassen, dass bei dem Patienten während des gesamten Einatmens eine vorgegebene Einatemströmungsgeschwindigkeit vorliegt, erhalten. Das Verfahren umfasst das konsistente Messen, Bestimmen und/oder Berechnen jedes der vorstehend genannten Merkmale 1 bis 8 für jede Arzneistofffreisetzungseinscheidung auf der Basis von momentan (oder in Echtzeit) berechneten, gemessenen, eingestellten und/oder bestimmten Parametern. Um eine Wiederholbarkeit der Dosierung zu erreichen, wird die Insulinformulierung für jedes der Merkmale (1) bis (8) wiederholt an dem gleichen Punkt freigesetzt. Um die Effizienz der Abgabe der Insulinformulierung zu maximieren, wird die Formulierung jedes Mal (1) innerhalb eines Bereichs von 3,8 bis 4,2 Liter des eingeatmeten Gesamtvolumens (2) bei einer gemessenen Einatemströmungsgeschwindigkeit im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 2,0 Liter/Sekunde und (3) bei einem gemessenen Einatemvolumen im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 1,5 Liter für den Auslösepunkt freigesetzt.

[0018] Das nachstehend beschriebene Verfahren des Vorrichtungsbetriebs steuert die Konsistenz der Dosierung von Insulin, das durch Einatmen abgegeben wird, insbesondere durch Messen und Steuern des Gesamtvolumens der Luft, die bei jedem Einatmen von Insulin eingeatmet wird. Es steuert auch die Konsistenz der Dosierung von Insulin durch Einatmen durch wiederholtes Steuern verschiedener Parameter innerhalb eines gegebenen Bereichs. Das resultierende Verfahren zur Abgabe von Insulin ist ausreichend konsistent, um den Bedarf zur Injektion von Insulin zumindest teilweise zu beseitigen.

[0019] Die nachstehend beschriebenen und veranschaulichten Ausführungsformen der Vorrichtung kombinieren Insulinabgabetherapien mit Überwa-

chungstechnologien, so dass eine genaue Kontrolle der Serumglukosekonzentration eines Patienten, der an Diabetes mellitus leidet, aufrechterhalten wird. Die Ausführungsformen der Vorrichtung ermöglichen die intrapulmonale Abgabe gesteuerter Mengen an Insulin auf der Basis der jeweiligen Bedürfnisse des Diabetes-Patienten, einschließlich der Serumglukosekonzentration und der Insulinempfindlichkeit. Die Ausführungsformen der Vorrichtung stellen auch ein Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus bereit, welches das Ergänzen einer Insulinverabreichung unter Verwendung einer intrapulmonalen Abgabevorrichtung in einer Kombination mit Injektionen von Insulin und/oder oralen Hypoglykämie Mitteln, wie z.B. Sulfonylharnstoffen, umfasst.

[0020] Das nachstehend beschriebene Verfahren ermöglicht die Verabreichung von kleineren Insulindosen über einen bequemen und schmerzfreien Weg und verringert folglich die Wahrscheinlichkeit einer Insulin-Überdosierung und erhöht die Wahrscheinlichkeit, gewünschte Serumglukosekonzentrationen sicher aufrechtzuerhalten. Das Verfahren und die Vorrichtung können auch in der Öffentlichkeit in einfacher Weise benutzt werden, und zwar ohne die störenden Auswirkungen, die mit einer öffentlichen Verabreichung eines Arzneistoffs durch Injektion verbunden sind.

[0021] Die nachstehend beschriebenen und veranschaulichten Ausführungsformen der Vorrichtung können für den Patienten so programmiert werden, dass sie das Verfahren nutzen, während die jeweiligen Bedürfnisse einzelner Patienten berücksichtigt werden. Sie können auch auf der Basis des Lungenvolumens des jeweils behandelten Patienten individuell programmiert werden. Sie können auch so programmiert werden, dass sie eine variable Dosierung bereitstellen, so dass verschiedene Dosen zu verschiedenen Tageszeiten koordiniert mit den Mahlzeiten und/oder anderen Faktoren an den Patienten abgegeben werden, die wichtig sind, um geeignete Serumglukosekonzentrationen im jeweiligen Patienten aufrechtzuerhalten.

[0022] Ein weiteres Merkmal der Ausführungsformen der Vorrichtung besteht darin, dass sie tragbar und handgehalten sind und in einer Kombination mit einer tragbaren Vorrichtung zur Messung der Serumglukosekonzentrationen verwendet werden können, um die Dosierung auf der Basis der tatsächlichen Glukosekonzentrationen genauer zu überwachen und einzustellen. Ein weiteres Merkmal der Ausführungsformen der Vorrichtung besteht darin, dass die Vorrichtung einen Mikroprozessor umfassen kann, der so programmiert werden kann, dass er eine Überdosierung verhindert, und zwar dadurch, dass verhindert wird, dass ein Ventil für mehr als eine gegebene Anzahl innerhalb eines gegebenen Zeitraums geöffnet wird.

[0023] Die veranschaulichten Ausführungsformen der Vorrichtung stellen einen Behälter bereit, der eine vernebelbare Formulierung von Insulin enthält, wobei der Behälter eine poröse Membran umfasst, die in einem stationären Zustand nach außen vorsteht oder beim Ausüben einer Kraft eine konvexe Oberfläche bildet, wenn eine Arzneistoffformulierung gegen und durch die Membran gedrückt wird.

[0024] Die Ausführungsformen der Vorrichtung nutzen ein Verfahren zur Erzeugung eines Aerosols einer Insulinformulierung, welches das Ziehen von Luft über eine Oberfläche einer porösen Membran in einem Kanal und das Drücken der Formulierung gegen die Membran umfasst, so dass die Membran über eine Strömungsgrenzschicht hinaus in die sich schneller bewegend Luft des Kanals vorsteht.

[0025] In vorteilhafter Weise trainieren die Ausführungsformen der Vorrichtung die Patienten dahingehend, Insulindosen in einer Weise konsistent zu verabreichen, so dass die gleiche Insulinmenge konsistent an das Kreislaufsystem verabreicht wird. Sie können auch die Teilchengröße durch Hinzufügen von Energie zu den Teilchen in einer Menge, die ausreichend ist, um den Träger zu verdampfen und die Teilchengesamtgröße zu vermindern, einstellen, und es kann auch eine Trocknungseinrichtung einbezogen werden, um die Luft in einer Weise zu trocknen, so dass Wasserdampf entfernt wird und dadurch konsistente Teilchengrößen selbst dann bereitgestellt werden, wenn die Umgebungsfeuchtigkeit variiert.

[0026] [Fig. 1](#) ist eine Querschnittsansicht eines Behälters der Erfindung;

[0027] [Fig. 2](#) ist eine Querschnittsansicht einer bevorzugten Ausführungsform eines Behälters der Erfindung;

[0028] [Fig. 3](#) ist eine Querschnittsansicht des Behälters von [Fig. 2](#) im Gebrauch in einem Kanal einer Arzneistoffabgabevorrichtung;

[0029] [Fig. 4](#) ist eine Draufsicht einer erfindungsgemäßen Arzneistoffabgabevorrichtung;

[0030] [Fig. 5](#) ist ein Graph, in dem die Dichte von Wasserdampf in Luft gegen die Temperatur aufgetragen ist;

[0031] [Fig. 6](#) ist ein Graph, in dem die Dichte von Ethanolampf in Luft gegen die Temperatur aufgetragen ist;

[0032] [Fig. 7](#) ist eine perspektivische Ansicht der Verpackung der Erfindung;

[0033] [Fig. 8](#) ist eine perspektivische Ansicht eines Behälters der Erfindung;

[0034] [Fig. 9](#) ist ein Graph, der eine Auftragung der Zeit gegen die Veränderung der Plasmaglukose für drei verschiedene Verabreichungsmittel zeigt;

[0035] [Fig. 10](#) ist ein Graph, der eine Auftragung der Seruminsulinkonzentrationen gegen die Zeit für drei verschiedene Verabreichungsmittel zeigt;

[0036] [Fig. 11](#) ist ein Graph, der einen vergrößerten Bereich des Graphen von [Fig. 10](#) zeigt;

[0037] [Fig. 12](#) ist ein Balkendiagramm, das die prozentuale Bioeffektivität des Einatmens von Insulin verglichen mit einer subkutanen Injektion im Zeitverlauf zeigt; und

[0038] [Fig. 13](#) ist eine schematische Ansicht eines Zweikammer-Insulinformulierungsbehälters.

[0039] Vor der Beschreibung des vorliegenden Verfahrens zur Abgabe von vernebeltem Insulin zur Behandlung von Diabetes mellitus und von Vorrichtungen, Behältern und Formulierungen, die bei der Behandlung verwendet werden, sollte beachtet werden, dass diese Erfindung nicht auf die beschriebenen speziellen Verfahren, Behälter, Vorrichtungen und Formulierungen beschränkt ist, da dieses Verfahren, die Vorrichtung und die Formulierung selbstverständlich variiert werden können. Es sollte auch beachtet werden, dass die hier verwendete Terminologie lediglich der Beschreibung spezieller Ausführungsformen dient und den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung nicht beschränken soll, der lediglich von den beigefügten Ansprüchen beschränkt wird.

[0040] Es sollte beachtet werden, dass hier und in den beigefügten Ansprüchen die Singularformen „ein, eine“, und „der, die, das“ sich auch auf den Plural beziehen, falls sich aus dem Zusammenhang nicht deutlich etwas anderes ergibt. Folglich umfasst beispielsweise eine Bezugnahme auf „eine Formulierung“ Gemische verschiedener Formulierungen, eine Bezugnahme auf „ein Analogon“ bezieht sich auf ein Insulinanalogon oder Gemische von Insulinanaloga, und eine Bezugnahme auf „das Behandlungsverfahren“ umfasst eine Bezugnahme auf äquivalente Schritte und Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind, usw.

[0041] Falls nichts anderes definiert ist, haben alle hier verwendeten technischen und wissenschaftlichen Begriffe die gleiche Bedeutung, wie sie vom einschlägigen Fachmann gewöhnlich verstanden werden. Obwohl zur Durchführung oder dem Testen der Erfindung beliebige Vorrichtungen und Materialien eingesetzt werden können, die den hier beschriebenen Vorrichtungen und Materialien ähnlich sind oder dazu äquivalent sind, werden nachstehend die bevorzugten Verfahren, Vorrichtungen und Materialien beschrieben.

[0042] Die hier diskutierten Veröffentlichungen sind lediglich bezüglich ihrer Veröffentlichung vor dem Anmeldetag der vorliegenden Anmeldung angegeben, wobei davon ausgegangen werden kann, dass die vorliegende Erfindung vor diesen Veröffentlichungen angemeldet worden ist. Ferner können sich die hier angegebenen Veröffentlichungsdaten von dem tatsächlichen Datum der Veröffentlichung unterscheiden.

Definitionen

[0043] Der Begriff "Insulin" soll so interpretiert werden, dass er natürliches extrahiertes menschliches Insulin, rekombinant hergestelltes menschliches Insulin, aus Rind und/oder Schwein extrahiertes Insulin, rekombinant hergestelltes Schweine- und Rinderinsulin und jedwede Gemische dieser Insulinprodukte umfasst. Der Begriff soll sowohl das Polypeptid umfassen, das normalerweise bei der Behandlung von Diabetikern in einer im Wesentlichen gereinigten Form verwendet wird, als auch die käuflichen pharmazeutischen Formen davon, die zusätzliche Vehikel umfassen. Das Insulin wird vorzugsweise rekombinant erzeugt und kann dehydratisiert (vollständig getrocknet) werden oder in Lösung vorliegen.

[0044] Der Begriff "Insulin-Analogon" soll jegliche Form von "Insulin", wie es vorstehend definiert wurde, umfassen, wobei eine oder mehrere der Aminosäuren in der Polypeptidkette durch eine alternative Aminosäure ersetzt wurde(n) und/oder wobei eine oder mehrere der Aminosäuren entfernt wurde(n) oder wobei eine oder mehrere zusätzliche Aminosäuren zur Polypeptidkette hinzugefügt wurde(n). Im Allgemeinen umfassen "Insulin-Analoga" der vorliegenden Erfindung "Superinsulin-Analoga", bei denen die Fähigkeit des Insulin-Analogons, die Serumglukosekonzentrationen zu beeinflussen, im Vergleich mit gewöhnlichem Insulin wesentlich verstärkt ist, sowie hepatoselektive Insulin-Analoga, die in der Leber aktiver sind als in Fettgewebe. Analoga umfassen Insulin-artige Verbindungen, die für den gleichen allgemeinen Zweck wie Insulin verwendet werden, wie z.B. Lyspro i.e., wobei es sich um Verbindungen handelt, die verabreicht werden, um die Blutglukosekonzentrationen zu senken.

[0045] Der Begriff "akzeptable Serumglukosekonzentration" soll für eine Glukosekonzentration über 50 mg/dl und unter 300 mg/dl, mehr bevorzugt 80 mg/dl bis 200 mg/dl und insbesondere etwa 100 mg/dl stehen. Dem Fachmann ist klar, dass Werte von etwa 50 mg/dl als niedrig und Werte von etwa 300 mg/dl als hoch betrachtet werden, obwohl diese Werte in dem Sinn akzeptabel sind, dass sie im Allgemeinen keine tödlichen Auswirkungen haben. Es ist ein wichtiger Aspekt der Erfindung, akzeptablere Werte aufrechtzuerhalten, die über dem niedrigsten Wert von 50 mg/dl und unter dem höchsten Wert von

300 mg/dl liegen, wobei es akzeptabler ist, solche Insulindosen abzugeben, welche die Serumglukosekonzentration des Patienten so nahe wie möglich bei etwa 100 mg/dl halten.

[0046] Der Begriff "Dosierereignis" soll dahingehend interpretiert werden, dass er für die Verabreichung von Insulin und/oder eines Insulin-Analogons an einen Patienten steht, der dieses benötigt, und zwar über den intrapulmonalen Verabreichungsweg, wobei der Vorgang eine oder mehrere Freisetzungen einer Insulinformulierung aus einer Insulinabgabevorrichtung (aus einem oder mehreren Behälter(n)) über einen Zeitraum von 15 min oder weniger, vorzugsweise 10 min oder weniger und insbesondere 5 min oder weniger umfassen kann, wobei während dieses Zeitraums vom Patienten ein Einatemvorgang oder mehrere Einatemvorgänge durchgeführt wird bzw. werden eine Insulindosis oder mehrere Insulindosen freigesetzt und eingeatmet wird bzw. werden. Ein Dosierereignis soll die Verabreichung von Insulin an den Patienten in einer Menge von etwa 1 Einheit bis etwa 30 Einheiten in einem einzelnen Dosierereignis umfassen und kann die Freisetzung von etwa 10 bis etwa 300 Insulineinheiten aus der Vorrichtung umfassen.

[0047] Der Begriff „Messung“ beschreibt ein Ereignis, wodurch sowohl die Einatemströmungsgeschwindigkeit als auch das Einatemvolumen des Patienten gemessen werden. Die Messung kann verwendet werden, um das Ausmaß jedes Atemvorgangs zu beurteilen, wie z.B. der maximale Einatemvorgang oder ein Einatem-Ausatemvorgang und/oder um einen optimalen Punkt im Einatemzyklus zu bestimmen, bei dem die vernebelte Insulinformulierung freigesetzt wird. Messen bedeutet bestimmen, nicht steuern, einer Menge. Die Messung der Einatemströmung während und nach jedweder Arzneistoffabgabe wird verwendet, um einen Patienten zu trainieren, und nach der Messung ist es bevorzugt, die Einatemströmungsgeschwindigkeit und das Einatemvolumen vor, während und nach der Arzneistofffreisetzung aufzuzeichnen. Eine solche Aufzeichnung ermöglicht die Bestimmung, ob die Insulinformulierung richtig an den Patienten abgegeben worden ist. Ein Mikroprozessor oder eine andere Vorrichtung kann das Volumen auf der Basis einer gemessenen Strömungsgeschwindigkeit berechnen. Wenn entweder die Strömungsgeschwindigkeit oder das Volumen in irgendeiner Weise bekannt wird, dann soll sie bzw. es als bestimmt gelten.

[0048] Der Ausdruck „im Wesentlichen gleich“ soll bedeuten, dass Anstrengungen unternommen werden, um das gleiche Volumen zu erhalten, dass jedoch Fehler auftreten und zu Volumina führen, die geringfügig unterschiedlich, jedoch im Wesentlichen gleich sind. In der Praxis kann ein Fehler in der Größenordnung von $\pm 20\%$ oder mehr bevorzugt von \pm

10 auftreten.

[0049] Der Begriff „Überwachungs“-Ereignis steht für die Messung der Lungenfunktionen wie der Einatemströmung, der Einatemströmungsgeschwindigkeit und/oder des Einatemvolumens, so dass die Lungenfunktion eines Patienten, wie sie hier definiert ist, vor und/oder nach der Arzneistoffabgabe bewertet werden kann, wodurch es möglich wird, den Effekt, falls ein solcher vorliegt, der Abgabe von Insulin auf die Lungenfunktion eines Patienten zu bewerten.

[0050] Der Begriff „Einatemströmungsgeschwindigkeit“ steht für einen Wert der Luftströmungsgeschwindigkeit, der auf der Basis der Geschwindigkeit der Luft, die einen gegebenen Punkt in einer Messvorrichtung passiert, unter der Annahme von Atmosphärendruck $\pm 5\%$ und einer Temperatur im Bereich von etwa 10°C bis 40°C gemessen, berechnet und/oder bestimmt worden ist.

[0051] Der Begriff „Einatemströmung“ steht für einen Wert einer Luftströmung, der auf der Basis der Geschwindigkeit von Luft, die einen gegebenen Punkt passiert, zusammen mit dem Volumen der Luft, die diesen Punkt passiert hat, berechnet wird, wobei die Volumenberechnung auf der Integration der Strömungsgeschwindigkeitsdaten und der Annahme von Atmosphärendruck $\pm 5\%$ und einer Temperatur im Bereich von etwa 10°C bis etwa 40°C beruht.

[0052] Der Begriff „Einatemvolumen“ steht für ein bestimmtes, berechnetes und/oder gemessenes Luftvolumen, das unter der Annahme von Atmosphärendruck $\pm 5\%$ und einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 40°C einen gegebenen Punkt in den Lungen eines Patienten passiert.

[0053] Der Ausdruck „maximales Einatmen“ bedeutet, dass der Patient eine maximale Anstrengung unternimmt, um Luft in die Lungen einzusatmen.

[0054] Die Ausdrücke „Ausatmen mit der forcierten Vitalkapazität“ und „maximales Ausatmen“ werden hier austauschbar verwendet und bedeuten eine maximale Anstrengung, die gesamte Luft aus den Lungen auszuatmen, vorzugsweise die gesamte Luft in den Lungen bis auf das Restvolumen auszuatmen.

[0055] Der Begriff „Einatem-Ausatemvorgang“ steht für ein maximales Einatmen, gefolgt von einem maximalen Ausatmen. Nach dem maximalen Einatmen kann der Patient die eingeatmete Luft für jedweden gewünschten Zeitraum vor dem maximalen Ausatmen halten oder er kann unmittelbar nach dem maximalen Einatmen maximal ausatmen.

[0056] Der Begriff „Einatemströmungsprofil“ steht für Daten, die in einem oder mehreren Messereignissen der Einatemströmung und des kumulierten Volu-

mens berechnet worden sind, wobei das Profil zur Bestimmung eines Punkts innerhalb des Einatemzyklus eines Patienten verwendet werden kann, der für die Freisetzung eines Arzneistoffs, der an einen Patienten abgegeben werden soll, bevorzugt ist. Der Punkt innerhalb des Einatemzyklus, bei dem ein Arzneistoff freigesetzt wird, kann auf einem Punkt innerhalb des Einatemzyklus beruhen, der wahrscheinlich zu einer maximalen Abgabe des Arzneistoffs führt, und/oder auf einem Punkt in dem Zyklus, der am wahrscheinlichsten zu der Abgabe einer reproduzierbaren Menge an Arzneistoff an den Patienten bei jeder Arzneistofffreisetzung führt. Die Wiederholbarkeit der abgegebenen Menge ist das primäre Kriterium und die Maximierung der abgegebenen Menge ist ein wichtiges, jedoch sekundäres Kriterium. Folglich kann eine große Zahl unterschiedlicher Arzneistofffreisetzungspunkte ausgewählt und eine Wiederholbarkeit der Dosierung bereitgestellt werden, mit der Maßgabe, dass der ausgewählte Punkt erneut für nachfolgende Freisetzungen ausgewählt wird. Um eine maximale Arzneistoffabgabe sicherzustellen, wird der Punkt innerhalb gegebener Parameter ausgewählt.

[0057] Der Begriff „therapeutischer Index“ bezieht sich auf den therapeutischen Index eines Arzneistoffs, der als LD_{50}/ED_{50} definiert ist. Der LD_{50} -Wert (letale Dosis, 50 %) ist als diejenige Dosis eines Arzneistoffs definiert, bei der 50 % der getesteten Tiere getötet werden, und der ED_{50} -Wert ist als die effektive Dosis des Arzneistoffs für 50 % der behandelten Lebewesen definiert. Arzneistoffe mit einem therapeutischen Index nahe 1 (d.h. LD_{50}/ED_{50} beträgt ungefähr 1) erreichen ihren therapeutischen Effekt bei Dosierungen, die sehr nahe an der toxischen Konzentration liegen und haben daher ein sehr schmales therapeutisches Fenster, d.h. einen schmalen Dosierungsbereich, bei dem sie verabreicht werden können.

[0058] Der Begriff „flüssige Formulierung“ wird hier verwendet, um ein beliebiges pharmazeutisch wirksames Insulin, ein Analogon davon oder einen anderen Arzneistoff zur Behandlung von Diabetes mellitus selbst oder mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger in fließfähiger flüssiger Form zu bezeichnen, und das vorzugsweise eine Viskosität und andere Eigenschaften aufweist, so dass die Formulierung zu Teilchen vernebelt wird, die in die Lungen eines Patienten eingeatmet werden, nachdem die Formulierung durch eine poröse Membran der Erfindung bewegt worden ist. Solche Formulierungen sind vorzugsweise Lösungen, z.B. wässrige Lösungen, ethanolische Lösungen, wässrig/ethanolische Lösungen, Kochsalzlösungen und kolloidale Suspensionen. Formulierungen können Lösungen oder Suspensionen des Arzneistoffs in jedwedem Fluid sein, einschließlich Fluiden in Form eines Treibmittels mit niedrigem Siedepunkt.

[0059] Der Begriff „Formulierung“ wird hier verwendet, um den Ausdruck „flüssige Formulierung“ und ferner trockene Pulver von Insulin mit oder ohne Vehikelmateriale zu umfassen.

[0060] Der Begriff „im Wesentlichen“ trocken soll für Insulin in einem Behälter oder in Teilchen eines Aerosols stehen, das weniger als 10 % freies Wasser, Ethanol oder einen anderen flüssigen Träger bezogen auf das Gesamtgewicht enthält, und das vorzugsweise keinen nachweisbaren, freien flüssigen Träger enthält.

[0061] Die Begriffe „Lungenfunktion“ und „Pulmonalfunktion“ werden austauschbar verwendet und sollen so interpretiert werden, dass sie für physikalisch messbare Vorgänge in einer Lunge stehen, einschließlich unter anderem (1) Einatem- und (2) Ausatemströmungsgeschwindigkeiten sowie (3) das Lungenvolumen. Zur Messung der Lungenfunktion werden Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Pulmonalfunktion eingesetzt. Verfahren zur Messung der Pulmonalfunktion, die in der klinischen Praxis am häufigsten verwendet werden, umfassen die zeitgesteuerte Messung der Einatem- und Ausatemvorgänge zur Messung spezifischer Parameter. Beispielsweise wird mit der forcierten Vitalkapazität (FVC) das von einem Patienten kräftig von einer tiefen anfänglichen Einatmung ausgeatmete Gesamtvolumen in Litern gemessen. Dieser Parameter, wenn er im Zusammenhang mit der Sekundenkapazität (FEV_1) bewertet wird, ermöglicht die quantitative Bewertung der Bronchokonstriktion. Ein Problem bei der Bestimmung der forcierten Vitalkapazität besteht darin, dass der Vorgang der forcierten Vitalkapazität (d.h. das kräftige Ausatmen ausgehend von einer maximalen Einatmung zu einer maximalen Ausatmung) in hohem Maß von der Technik abhängig ist. Mit anderen Worten kann ein gegebener Patient während einer Abfolge von FVC-Vorgängen verschiedene FVC-Werte erzeugen. Die FEF 25–75 oder die Sekundenkapazitätsströmung, die über dem Mittelabschnitt eines forcierten Ausatemvorgangs bestimmt worden ist, tendiert dazu, weniger von der Technik abhängig zu sein als die FVC. Entsprechend neigt die FEV_1 dazu, weniger von der Technik abhängig zu sein als die FVC. Zusätzlich zur Messung von Volumina der ausgeatmeten Luft als Indizes der Pulmonalfunktion kann die Strömung in Liter/min, die über unterschiedliche Abschnitte des Ausatemungszyklus gemessen wird, bei der Bestimmung des Zustands der Pulmonalfunktion eines Patienten nützlich sein. Insbesondere korreliert die Peak-Ausatemströmung, welche die höchste Luftströmungsgeschwindigkeit in Liter/min während einer forcierten maximalen Ausatmung ist, gut mit der gesamten Pulmonalfunktion in einem Patienten mit Asthma und anderen Atemwegserkrankungen. Mit der vorliegenden Erfindung wird die Behandlung durch die Verabreichung eines Arzneistoffs in einem Arzneistoffabgabeereignis und

Überwachen der Lungenfunktion in einem Überwachungsereignis durchgeführt. Eine Reihe solcher Ereignisse kann durchgeführt und im Zeitverlauf wiederholt werden.

[0062] Der Ausdruck „Geschwindigkeit des Arzneimittels“ oder „Geschwindigkeit der Teilchen“ steht für die Durchschnittsgeschwindigkeit von Teilchen einer Atemwegsarzneistoffformulierung, die sich von einem Freisetzungspunkt, wie z.B. einer porösen Membran oder einem Ventil, zu dem Mund eines Patienten bewegen. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Geschwindigkeit der Teilchen bei fehlender Strömung, die vom Einatmen des Patienten erzeugt wird, Null oder im Wesentlichen Null.

[0063] Der Begriff „Massenströmungsgeschwindigkeit“ steht hier für die durchschnittliche Geschwindigkeit, mit der sich Luft durch einen Kanal bewegt, wobei berücksichtigt wird, dass die Strömungsgeschwindigkeit im Zentrum des Kanals maximal und an der Innenfläche des Kanals minimal ist.

[0064] Der Begriff „Strömungsgrenzschicht“ steht für einen Satz von Punkten, die eine Schicht über der Innenfläche eines Kanals definieren, durch die Luft strömt, wobei die Luftströmungsgeschwindigkeit unterhalb der Grenzschicht wesentlich unter der Massenströmungsgeschwindigkeit liegt und z.B. 50 % oder weniger als die Massenströmungsgeschwindigkeit beträgt.

[0065] Der Begriff „Träger“ steht für ein flüssiges, fließfähiges pharmazeutisch verträgliches Vehikelmateriale, in dem Insulin suspendiert oder mehr bevorzugt gelöst ist. Geeignete Träger treten mit dem Insulin nicht nachteilig in Wechselwirkung und weisen Eigenschaften auf, welche die Bildung von vernebelten Teilchen ermöglichen, vorzugsweise von Teilchen mit einem Durchmesser im Bereich von 0,5 bis 3,0 µm, wenn eine Formulierung, die den Träger und den Atemwegsarzneistoff umfasst, durch Poren mit einem Durchmesser von 0,25 bis 3,0 µm gedrückt wird. Bevorzugte Träger umfassen Wasser, Ethanol und Gemische davon. Es können auch andere Träger verwendet werden, mit der Maßgabe, dass diese so formuliert werden können, dass sie ein geeignetes Aerosol erzeugen und das Insulin oder das menschliche Lungengewebe nicht nachteilig beeinflussen.

[0066] Jeder der vorstehend diskutierten Parameter wird während der quantitativen Spirometrie gemessen. Die Leistung eines einzelnen Patienten kann mit seinen persönlichen Bestdaten verglichen werden, einzelne Indizes können für einen einzelnen Patienten miteinander verglichen werden (z.B. FEV₁ dividiert durch FVC, wobei ein dimensionsloser Index erzeugt wird, der bei der Bewertung der Schwere von akuten Asthma-Symptomen nützlich ist) oder jeder dieser Indizes kann mit einem erwarteten Wert vergli-

chen werden. Erwartete Werte für Indizes, die von der quantitativen Spirometrie abgeleitet sind, werden als Funktion des Geschlechts, der Größe, des Gewichts und des Alters des Patienten berechnet. Beispielsweise gibt es Standards für die Berechnung von erwarteten Indizes und diese werden regelmäßig zusammen mit den tatsächlichen Parametern wiedergegeben, die für einen einzelnen Patienten während eines Überwachungsereignisses wie z.B. einem quantitativen Spirometrietest abgeleitet werden.

Allgemeine Verfahrensweise

[0067] Diabetes mellitus wird im Allgemeinen durch die Injektion von Insulin behandelt. Die vorliegende Erfindung soll den Bedarf für ein Injizieren von Insulin dadurch vermindern oder beseitigen, dass für das Kreislaufsystem des Patienten eine gesteuerte Menge an vernebeltem Insulin bereitgestellt wird. Insulin-enthaltende Formulierungen können in verschiedenartiger Weise vernebelt und danach in die Lungen eingeatmet werden. Wenn Insulin auf den Schleimhautmembranen des Atmungs trakts und insbesondere in den peripheren Bereichen der Lunge abgelagert wird, wird es später in das Kreislaufsystem absorbiert. Sobald es sich im Kreislaufsystem befindet, hat Insulin den Effekt der Verminderung der Blutglukosekonzentration des Patienten. Für den Gesamtgesundheitszustand des Patienten ist es bevorzugt, eine mäßige Glukosekonzentration aufrechtzuerhalten.

[0068] Die vorliegende Erfindung unterstützt auf verschiedenartige Weise bei der Aufrechterhaltung der Blutglukose bei der bevorzugten Konzentration. Als erstes wünschen die meisten Patienten die Vermeidung von Injektionen und es ist daher wahrscheinlich, dass sie häufiger Insulin durch Einatmen als durch eine Injektion verabreichen. Dies ist möglicherweise sowohl auf eine Aversion gegen Insulininjektionen aufgrund von Schmerzen zurückzuführen, als auch aufgrund eines gesellschaftlichen Unbehagens in manchen Situationen der Fall. Je häufiger Insulin verabreicht wird, desto genauer ist die Steuerung der Glukosekonzentration, die erhalten werden kann. Wenn Insulin jedoch durch Einatmen abgegeben wird, kann die Dosierung inkonsistent sein. Inkonsistenzen bei der Dosierung von Insulin können sehr problematisch sein, da ein Mangel an Bereitstellung von ausreichend Insulin dazu führen kann, dass die Glukosekonzentration auf eine gefährlich hohe Konzentration ansteigt. Wenn ferner zu viel Insulin abgegeben wird, kann die Glukosekonzentration des Patienten auf ein gefährlich niedriges Niveau fallen. Aufgrund des Bedarfs für eine Konsistenz bei der Dosierung und der inkonsistenten Ergebnisse, die bei der Dosierung durch Einatmen erhalten werden, verabreichen Patienten Insulin mittels Injektion. Die vorliegende Erfindung berücksichtigt Faktoren, die zu einer inkonsistenten Dosierung beim Einatmen führen

und stellt dadurch ein Verfahren zum konsistenten Dosieren von Insulin durch Einatmen bereit.

[0069] Der primäre Faktor, den die vorliegende Erfindung berücksichtigt, der die Konsistenz bei der Dosierung von Insulin durch Einatmen betrifft, ist das Luftgesamtvolumen, das von dem Patienten eingeatmet wird. Um diesen Faktor zu berücksichtigen, instruiert das erfindungsgemäße Verfahren den Patienten oder nutzt eine Vorrichtung, welche die Einatemströmung und das Einatemvolumen misst. Wenn der Patient die Vorrichtung nutzt, wird er angewiesen, so stark wie möglich auszuatmen. Danach atmet der Patient mit der Vorrichtung ein, wobei die Einatemgeschwindigkeit und das eingeatmete Volumen gemessen werden. Die Vorrichtung wird automatisch die Abgabe einer Dosis einer vernebelten Insulinformulierung auslösen, wenn eine gewünschte Geschwindigkeit und ein gewünschtes Volumen erhalten worden sind. Dieser Auslösepunkt wird jedes Mal wiederholt, wenn der Patient Insulin abgibt. Durch die vorliegende Erfindung wird der Patient jedoch angewiesen, das Einatmen bis zu einem gegebenen Punkt, nachdem der Auslösepunkt das vernebelte Insulin freisetzt, fortzusetzen. Der gegebene Punkt ist vorzugsweise das maximale Ausmaß des Einatmens, das der Patient erreichen kann. Durch Maximieren des Einatmausmaßes wird die Effizienz der Arzneistoffabgabe verbessert. Wenn der Patient jedoch lediglich das gleiche Volumen für jedes Arzneistoffabgabeereignis einatmet, wird die Dosierung konsistent, und die Konsistenz der Dosierung ist wichtiger als die Maximierung der Abgabeffizienz. Sowohl für die Einfachheit als auch für die Effizienz der Dosierung ist es bevorzugt, dass der Patient nach der Freisetzung von Insulin einatmet, bis der Patient maximal eingeatmet hat.

[0070] Um die Konsistenz der Dosierung von Insulin durch Einatmen zu maximieren, sollte eine Anzahl von Faktoren gleichzeitig und wiederholt unter Verwendung einer Vorrichtung berücksichtigt werden, welche die Einatemströmung und das Einatemvolumen misst. Das Maximieren der Wiederholbarkeit der Dosierung wird erreicht durch: (1) Anweisen des Patienten, vor der Dosierung maximal auszuatmen, (2) Anweisen des Patienten, mit einer mäßigen Geschwindigkeit einzuatmen (vorzugsweise im Bereich von etwa 0,1 bis 2 Liter/Sekunde), (3) automatisches Auslösen der Dosis von vernebeltem Insulin an einem vorgegebenen Punkt (relativ sowohl zu der Einatemgeschwindigkeit als auch zu dem Einatemvolumen und vorzugsweise bei einer Geschwindigkeit von 0,1 bis 2 Liter/Sekunde und bei einem Volumen im Bereich von 0,15 bis 1,5 Liter), (4) Anweisen des Patienten, das Einatmen nach der Freisetzung der vernebelten Dosis fortzusetzen, wobei das Einatmen bis zu einem gewünschten Punkt, an dem es mechanisch gestoppt wird, oder vorzugsweise bis zu dem maximalen Einatempunkt fortgesetzt wird, und (5)

Steuern der Teilchengröße innerhalb eines Bereichs eines Durchmessers von etwa 1,0 bis etwa 3,0 μm .

[0071] Jedes Mal, wenn Insulin an den Patienten durch Einatmen abgegeben wird, wird das Insulin an dem gleichen Punkt bezüglich der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens freigesetzt. Da ferner der Patient angewiesen wird, die Vorgänge bezüglich des vollständigen Ausatmens vor der Abgabe und des vollständigen Einatmens während und nach der Abgabe unter Verwendung einer Teilchengröße mit einem gegebenen Durchmesser und Wiederholen aller Parameter bezüglich der Abgabe und der Atemvorgänge durchzuführen, kann ein hoher Wiederholbarkeitsgrad der Dosierung erhalten werden. Nach der Abgabe ist es bevorzugt, einen angewiesenen Einatem-Ausatemvorgang durchzuführen, der detailliert in der US-Patentanmeldung mit der Seriennummer 08/754,423, die am 22. November 1996 angemeldet worden ist, beschrieben ist. Dieser Vorgang wird die Geschwindigkeit erhöhen, mit der Insulin, das in der Lunge abgeschieden ist, in das Kreislaufsystem eintritt. Dies ist wichtig, da es bevorzugt ist, sicherzustellen, dass jedwedes Insulin, das abgegeben wird, vor der Abgabe von mehr Insulin einen Effekt in dem Kreislaufsystem hat. Der Einatem-Ausatemvorgang ist zur Vermeidung einer Überdosierung geeignet.

Kalibrierung

[0072] Es ist wichtig, die Vorrichtung zu kalibrieren, um eine konsistente Abgabe zu erhalten. Die Kalibrierung kann bezüglich einer Mehrzahl unterschiedlicher Parameter durchgeführt werden. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung ist es wichtig, eine Kalibrierung durch Anweisen des Patienten, mehrmals maximal auszuatmen und maximal einzuatmen, durchzuführen. Dies ermöglicht der Vorrichtung die Bestimmung des Lungengesamtvolumens oder des verfügbaren Lungengesamtvolumens, bei dem es sich um das Lungenvolumen minus der Restmenge handelt, die in der Lunge nach dem maximalen Ausatmen verbleibt. Nach dem Messen des Lungengesamtvolumens des Patienten kann die Vorrichtung so eingestellt werden, dass sie ein Signal für den Patienten bereitstellt, das anzeigt, dass der Patient einen vollständigen Ausatemvorgang und/oder einen vollständigen Einatemvorgang erreicht hat. Das Signal kann durch Schall, Licht oder eine Reihe von Leuchten oder eine Kombination von Licht und Schall bereitgestellt werden. Beispielsweise kann die Vorrichtung so eingestellt werden, dass sie ein grünes Licht abgibt, wenn der Patient mit einer gewünschten Geschwindigkeit einatmet, wobei ein Licht rot wird, wenn ein Patient unter die gewünschte Geschwindigkeit abfällt oder diese überschreitet.

[0073] Ein Patient, der die Vorrichtung verwendet, zieht Luft aus einem Mundstück und die Einatemge-

schwindigkeit des Patienten wird als kumulatives Atmungsvolumen einmal oder mehrmals in einem Überwachungsereignis gemessen, das einen bevorzugten Punkt zur Freisetzung einer Insulindosis in einem Einatemzyklus bestimmt. Die Einatemströmung wird in einem oder mehreren Überwachungsereignissen für einen gegebenen Patienten gemessen und aufgezeichnet, um ein Einatemströmungsprofil für den Patienten zu entwickeln. Die aufgezeichnete Information wird von dem Mikroprozessor analysiert, um einen bevorzugten Punkt für die Insulinfreisetzung innerhalb des Atmungszyklus des Patienten herzuleiten, wobei der bevorzugte Punkt auf der Basis des Punktes berechnet wird, der am wahrscheinlichsten zu einem reproduzierbaren Abgabeereignis führen wird. Die Überwachungsvorrichtung sendet kontinuierlich Informationen an den Mikroprozessor und wenn der Mikroprozessor bestimmt, dass der optimale Punkt im Atmungszyklus erreicht worden ist, veranlasst der Mikroprozessor die Öffnung des Ventils und lässt damit die Insulinfreisetzung zu. Demgemäß wird ein Arzneistoff stets an einer vorprogrammierten Stelle in dem Atmungsströmungsprofil des jeweiligen Patienten abgegeben, die insbesondere so gewählt ist, dass die Reproduzierbarkeit der Arzneistoffabgabe und die periphere Verteilung des Arzneistoffs maximiert werden. Es sollte beachtet werden, dass die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Verbesserung der Effizienz der Arzneistoffabgabe verwendet werden kann und dies auch tatsächlich erreicht. Dies ist jedoch nicht das kritische Merkmal. Das kritische Merkmal ist die erhöhte Geschwindigkeit, mit der Insulin in das Kreislaufsystem gebracht wird und die Reproduzierbarkeit der Freisetzung einer genau gesteuerten Arzneistoffmenge an einem bestimmten Punkt im Einatemzyklus, um sicherzustellen, dass eine gesteuerte und wiederholbare Arzneistoffmenge an die Lungen eines jeden Patienten abgegeben wird, und gegebenenfalls die schnellere Absorption von weiterem Insulin zu ermöglichen.

[0074] Vor jeder Freisetzung von vernebelter Formulierung findet vorzugsweise ein Überwachungsereignis statt. Das Überwachungsereignis kann eine Rekalibrierung umfassen, die jedwede Veränderungen des Zustands des Patienten berücksichtigt. Beispielsweise können verschiedene Bronchialzustände, einschließlich Asthma, das Lungenvolumen beeinflussen, und bestimmte Medikamente können das Vermögen des Patienten beeinflussen, bestimmte Atemvorgänge durchzuführen. Demgemäß wird in bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsformen häufig eine Überwachung und eine Rekalibrierung durchgeführt, wie z.B. einmal täglich oder vor jedem Dosierereignis.

Faktoren für eine wiederholbare Dosierung

[0075] Um die gleiche Menge an vernebeltem Insulin mit jeder Aerosolfreisetzung konsistent in das

Kreislaufsystem des Patienten abzugeben, ist es wichtig, eine Anzahl von Faktoren gleichzeitig zu berücksichtigen. Insbesondere ist es bevorzugt, verschiedene Parameter an einem gegebenen Punkt einzustellen und wiederholt bei den gleichen eingestellten Parametern Arzneistoff an den Patienten abzugeben. Die Parameter können so eingestellt werden, dass sie die Abgabeffizienz verbessern. Es ist jedoch am wichtigsten, dass die Parameter so eingestellt bleiben, dass die wiederholbare Dosierung erhalten wird. Um eine maximale Wiederholbarkeit der Dosierung zu erhalten, ist es bevorzugt:

- (1) Den Patienten anzuweisen, vor der Abgabe vollständig auszuatmen und dann gemäß vorprogrammierter Parameter einzuatmen (z.B. einzuatmen, bis das Einatmen mechanisch gestoppt wird, oder maximal einzuatmen), wobei das Einatmen fortgesetzt wird, nachdem der Arzneistoff abgegeben worden ist;
- (2) Arzneistoff an einem Punkt innerhalb der Einatemströmungsgeschwindigkeit des Patienten im Bereich von etwa 0,10 bis etwa 2,0 Liter/Sekunde, vorzugsweise von etwa 0,2 bis etwa 1,8 Liter/Sekunde und mehr bevorzugt 0,15 bis 1,7 Liter/Sekunde und innerhalb des Einatemvolumens des Patienten von etwa 0,15 bis etwa 2,0 Liter, vorzugsweise von 0,15 bis 0,8 Liter und mehr bevorzugt von 0,15 bis etwa 0,4 Liter freizusetzen;
- (3) die Teilchengröße für eine systemische Abgabe im Bereich von etwa 0,5 bis 6 μm und mehr bevorzugt von 0,5 bis etwa 3 μm einzustellen;
- (4) die Konzentration des Arzneistoffs in dem Träger im Bereich von etwa 0,01 % bis etwa 12,5 % einzustellen;
- (5) der Luft Wärme in einer Menge von etwa 20 Joule bis etwa 100 Joule und vorzugsweise 20 Joule bis etwa 50 Joule pro 10 μl der Formulierung zuzuführen;
- (6) das relative Volumen der Luft, die durch das Einatmen des Patienten pro 10 μl der Formulierung hinzugefügt wird, von etwa 100 ml bis 2 Liter und vorzugsweise von etwa 200 ml bis 1 Liter für die Verdampfung und 50 bis 750 ml, vorzugsweise 200 bis 400 ml ohne Verdampfung einzustellen;
- (7) die Schwingungsfrequenz der porösen Membran von 575 bis 17000 Kilohertz einzustellen;
- (8) die Porengröße auf einen Durchmesser im Bereich von etwa 0,25 bis etwa 6,0 μm , vorzugsweise von 0,5 bis 3 μm und insbesondere von 1 bis 2 μm einzustellen;
- (9) die Viskosität der Formulierung in einem Bereich von etwa 25 % bis 1000 % der Viskosität von Wasser einzustellen;
- (10) einen Extrusionsdruck im Bereich von etwa 3,45 bis 55,2 bar (etwa 50 bis 800 psi) und vorzugsweise von 6,9 bis 51,7 bar (100 bis 750 psi) einzustellen;
- (11) die Verabreichung bei einer Umgebungstemperatur von 15 bis 30°C und einem Umgebungs-

druck zwischen 1 Atmosphäre und 75 % von 1 Atmosphäre durchzuführen;

(12) das Verhältnis der flüssigen Träger zueinander derart einzustellen, dass es konsistent ist;

(13) eine Trocknungseinrichtung derart zu verwenden, dass die Entfernung von Wasserdampf aus der Luft maximiert wird;

(14) die Gestalt der Porenöffnung derart, dass sie einen kreisförmigen Durchmesser und einen konischen Querschnitt aufweist, wobei das Verhältnis des Durchmessers des kleinen Endes des Konus zu dem großen Ende des Konus etwa $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{20}$ beträgt, und die Gestalt der porösen Membran zu einem länglichen Oval einzustellen;

(15) die Dicke der Membran auf 5 bis 200 μm , vorzugsweise auf 10 bis 50 μm einzustellen;

(16) eine Membran zu verwenden, die eine konvexe Gestalt aufweist, oder eine flexible Membran zu verwenden, die nach außen in einer konvexen Gestalt über die Strömungsgrenzschicht hinausragt, wenn die Formulierung durch die Membran gedrückt wird; und

(17) den Auslösepunkt derart einzustellen, dass er bei jeder Freisetzung im Wesentlichen an dem gleichen Punkt der Parameter (1) bis (16) liegt, d.h. jede Freisetzung des Arzneistoffs findet im Wesentlichen an dem gleichen Punkt statt, so dass eine Wiederholbarkeit der Dosierung erhalten wird.

Menge der Insulindosis

[0076] Bezüglich der Menge des Insulins, die an einen Patienten abgegeben wird, bestehen beträchtliche Schwankungen, wenn das Insulin durch Injektion verabreicht wird. Patienten, die eine Verabreichung von injizierbarem Insulin benötigen, verwenden handelsübliches Insulin, das in Konzentrationen von 100 Einheiten pro Milliliter hergestellt wird, obwohl auch höhere Konzentrationen von bis zu etwa 500 Einheiten pro Milliliter erhalten werden können. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung ist es bevorzugt, das höher konzentrierte Insulin zu verwenden. Wenn Insulin verwendet wird, das 500 Einheiten Insulin pro Milliliter enthält und ein Patient 5 Einheiten verabreicht, muss der Patient lediglich 0,01 ml des konzentrierten Insulins an die Lungen des Patienten verabreichen, um die gewünschte Dosis zu erreichen.

[0077] Die Diabetes-Symptome können durch Verabreichung von Insulin einfach kontrolliert werden. Es ist jedoch extrem schwierig, wenn nicht unmöglich, den Blutzucker während eines Zeitraums von 24 Stunden unter Verwendung einer herkömmlichen Insulintherapie mit ein bis zwei Injektionen pro Tag zu normalisieren. Mit der vorliegenden Erfindung ist es möglich, normalisierten Blutzuckerkonzentrationen näher zu kommen. Verbesserungen werden durch kleinere und häufigere Dosierung und durch zeitliche

Abstimmung der Dosierung bezüglich der Mahlzeiten, der Belastung und des Schlafs erzielt.

[0078] Die genaue Insulinmenge, die an einen Patienten verabreicht wird, schwankt abhängig von dem Grad der Erkrankung und der Größe des Patienten beträchtlich. Ein Erwachsener mit Normalgewicht kann mit etwa 15–20 Einheiten pro Tag beginnen, da die geschätzte tägliche Insulinproduktionsrate bei nicht-diabetischen Personen mit normaler Größe bei etwa 25 Einheiten pro Tag liegt. Es ist bevorzugt, etwa die gleiche Insulinmenge einige Tage lang zu verabreichen, bevor die Dosierungsvorschriften geändert werden, mit Ausnahme von hypoglykämischen Patienten, für die die Dosis sofort verringert werden sollte, bis klare Anzeichen für eine nicht wiederkehrende Ursache für Hypoglykämie (wie z.B. keine Nahrungsaufnahme, d.h. Versäumen einer typischen Mahlzeit) vorliegen. Im Allgemeinen sollten die Änderungen nicht mehr als fünf bis zehn Einheiten pro Tag betragen. Typischerweise werden etwa zwei Drittel der gesamten Insulin-Tagesdosis vor dem Frühstück und der Rest vor dem Abendessen verabreicht. Wenn die Gesamtdosis **50** oder **60** Einheiten pro Tag erreicht, ist häufig eine Vielzahl von kleineren Dosen erforderlich, da die maximale Wirkung von Insulin dosisabhängig zu sein scheint, d.h. eine niedrige Dosis kann die maximale Aktivität früher zeigen und früher verschwinden als eine große Dosis. Alle Patienten werden im Allgemeinen angewiesen, die Insulindosierung um etwa 5 bis 10 Einheiten pro Tag zu reduzieren, wenn eine zusätzliche Aktivität erwartet wird. Entsprechend kann eine kleine Menge zusätzliches Insulin vor einer Mahlzeit aufgenommen werden, die zusätzliche Kalorien enthält, oder wenn es sich um Nahrungsmittel handelt, die üblicherweise von diabetischen Patienten nicht zu sich genommen werden. Die erfindungsgemäße Inhalationsvorrichtung ist besonders bezüglich der Bereitstellung solcher kleinen Mengen zusätzlichen Insulins geeignet.

[0079] Verschiedene Arten von Insulinformulierungen sind kommerziell erhältlich. Wenn größere Insulindosen an einem einzelnen Zeitpunkt verabreicht werden müssen, kann es bevorzugt sein, mittel- oder langfristig wirkende Insulinformulierungen zu verabreichen. Solche Formulierungen setzen einen Teil des Insulins sofort frei und sorgen für eine stärker verzögerte Freisetzung des restlichen Insulins mit der Zeit. Derartige Formulierungen sind weiter nachstehend im Abschnitt "Insulinhaltige Formulierungen" beschrieben.

[0080] Wenn Insulin unter Verwendung der erfindungsgemäßen Inhalationsvorrichtung verabreicht wird, kann das gesamte Dosierereignis die Verabreichung von 1 bis 25 Einheiten umfassen. Es umfasst jedoch mehr bevorzugt die Verabreichung von etwa 5 bis 10 Einheiten. Das gesamte Dosierereignis kann mehrere Einatemvorgänge durch den Patienten um-

fassen, wobei jeder der Einatemvorgänge mit mehreren Insulinsprühstößen aus der Vorrichtung bereitgestellt wird. Beispielsweise kann die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie genügend Insulin freisetzt, so dass etwa eine Insulineinheit pro Einatemvorgang an den Patienten abgegeben wird oder 0,33 Insulineinheiten pro Sprühstoß, wobei pro Einatemvorgang drei Sprühstöße abgegeben werden. Wenn 10 Einheiten abgegeben werden sollen, werden diese durch die Abgabe von 33 Sprühstößen in zehn verschiedenen Einatemvorgängen abgegeben. Ein solches Dosierereignis sollte für die Abgabe von 10 Insulineinheiten etwa 1–2 min dauern. Da mit jedem Sprühstoß und jedem Einatemvorgang lediglich kleine Mengen abgegeben werden, ist selbst ein totaler Ausfall der Insulinabgabe bei einem gegebenen Einatemvorgang oder einem gegebenen Sprühstoß nicht sehr signifikant und wird die Reproduzierbarkeit des Dosierereignisses nicht ernsthaft stören. Ferner kann der Patient eine oder zwei zusätzliche Insulineinheiten sicher und ohne eine Überdosierung befürchten zu müssen, verabreichen, da mit jedem Einatemvorgang und/oder jedem Sprühstoß nur relativ kleine Mengen abgegeben werden.

[0081] Es besteht ein Unterschied zwischen der Insulinmenge, die von der Vorrichtung freigesetzt wird, und der Insulinmenge, die tatsächlich an den Patienten abgegeben wird. Die vorliegende Vorrichtung ist zwei- bis zehnmal effizienter als herkömmliche Inhalationsvorrichtungen (d.h. MDI's oder Dosierinhalatoren), die eine niedrige Effizienz von 10 % aufweisen, was bedeutet, dass lediglich 10 % des freigesetzten Insulins tatsächlich das Kreislaufsystem des Patienten erreichen können. Die Abgabeeffizienz wird von Patient zu Patient etwas schwanken und muss berücksichtigt werden, wenn die Vorrichtung zur Freisetzung von Insulin programmiert wird.

[0082] Eine der Schwierigkeiten bei der Abgabe von vernebeltem Insulin besteht darin, dass der Patient und/oder der Betreuer nicht genau bestimmen können, wieviel Insulin in das Kreislaufsystem eingetreten ist. Wenn demgemäß der Patient eine Dosis erhalten hat, von der angenommen wird, dass es sich um eine angemessene Menge an vernebeltem Insulin handelt, und die Glukosekonzentration hoch bleibt, kann angenommen werden, dass die vernebelte Dosis nicht richtig abgegeben worden ist. Beispielsweise könnte das Insulin in ungeeigneter Weise gegen die Mundflächen oder den Rachen des Patienten abgegeben worden sein, wo es nicht in das Kreislaufsystem absorbiert wird. Es kann jedoch sein, dass das Insulin richtig an die Lunge abgegeben worden ist (z.B. auf den äußeren peripheren Bereichen der Lunge bereitgestellt ist), jedoch noch nicht in das Kreislaufsystem gewandert ist. Der vorstehend beschriebene Einatem-Ausatemvorgang stellt einen Mechanismus bereit, um das Insulin, das auf dem Lungengewebe abgeschieden worden ist, schneller

in das Kreislaufsystem zu bringen. Insbesondere atmet der Patient maximal ein und dann maximal aus.

[0083] Adipöse Patienten sind im Allgemeinen gegenüber Insulin etwas weniger empfindlich und müssen mit höheren Insulindosen versorgt werden, um die gleiche Wirkung wie normalgewichtige Patienten zu erreichen. Dosiereigenschaften auf der Basis der Insulinempfindlichkeit sind dem Fachmann bekannt und werden bezüglich der Verabreichung von injizierbarem Insulin berücksichtigt. Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, die Dosierung mit der Zeit zu variieren, wenn sich die Insulinempfindlichkeit und/oder die Compliance des Anwenders und/oder die Lungeneffizienz mit der Zeit verändert bzw. verändern.

[0084] Auf der Basis der vorstehenden Erläuterungen ist es klar, dass die Dosierung oder die Menge des tatsächlich aus der Vorrichtung freigesetzten Insulins basierend auf dem am nächsten liegenden vorhergehenden Überwachungsereignis, bei dem die Einatemströmung des Einatemvorgangs eines Patienten gemessen wird, verändert werden kann. Die Menge an freigesetztem Insulin kann auch auf der Basis von Faktoren wie dem zeitlichen Ablauf variiert werden und der zeitliche Ablauf ist im Allgemeinen mit den Mahlzeiten, den Schlafzeiten und, zu einem gewissen Ausmaß, den Belastungszeiten verbunden. Obwohl alle oder einige dieser Vorgänge zur Änderung der aus der Vorrichtung freigesetzten Insulinmenge und folglich der an den Patienten abgegebenen Insulinmenge eingesetzt werden können, beruht die freigesetzte und an den Patienten abgegebene Menge schließlich auf den Serumglukosekonzentrationen des Patienten. Es ist wichtig, die Serumglukosekonzentrationen des Patienten innerhalb akzeptabler Werte zu halten (mehr als 60 mg/dl und weniger als 125 mg/100 ml und insbesondere etwa 80 mg/100 ml).

[0085] Variationen der Dosierungen werden durch die Überwachung der Serumglukosekonzentrationen als Reaktion auf bekannte, aus der Vorrichtung freigesetzte Insulinmengen berechnet. Wenn die Reaktion bei abnehmender Serumglukosekonzentration stärker ist als bei vorhergehenden Messwerten, dann wird die Dosierung abgesenkt. Wenn die Reaktion bei abnehmender Serumglukosekonzentration geringer ist als bei vorhergehenden Messwerten, dann wird die Dosierung erhöht. Die Erhöhungen und Absenkungen finden schrittweise statt und beruhen vorzugsweise auf Durchschnittswerten (von 10 oder mehr Glukosekonzentrationsmesswerten nach 10 oder mehr Dosierereignissen) und nicht auf einem einzelnen Dosierereignis und Überwachungsereignis bezüglich der Serumglukosekonzentrationen. Die vorliegende Erfindung kann Dosierereignisse und Serumglukosekonzentrationen über einen Zeitraum aufzeichnen, Durchschnittswerte berechnen und bevorzugte Änderungen der Insulinverabreichung her-

leiten.

[0086] Als weiteres Merkmal der Erfindung kann die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie die Verabreichung von mehr als einer vorgegebenen Insulinmenge innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums verhindert. Beispielsweise kann, wenn der Patient normalerweise 25 Insulineinheiten pro Tag benötigt, der Mikroprozessor der Inhalationsvorrichtung so programmiert werden, dass eine weitere Freigabe des Ventils verhindert wird, nachdem 35 Einheiten innerhalb eines gegebenen Tages verabreicht worden sind. Die Einstellung einer etwas höheren Grenze würde dem Patienten erlauben, gegebenenfalls zusätzliches Insulin zu verabreichen, und zwar aufgrund einer größeren als der normalen Mahlzeit und/oder zur Berücksichtigung einer Fehlabbgabe von Insulin, z.B. aufgrund von Husten oder Niesen während einer versuchten Abgabe.

[0087] Die Fähigkeit, eine Überdosierung zu verhindern, ist ein Charakteristikum der Vorrichtung, und zwar aufgrund der Fähigkeit der Vorrichtung, die freigesetzte Insulinmenge zu überwachen und die ungefähre, an den Patienten abgegebene Insulinmenge auf der Basis der Überwachung gegebener Vorgänge wie der Luftströmungsgeschwindigkeit und den Serumglukosekonzentrationen zu berechnen. Die Fähigkeit der vorliegenden Vorrichtung, eine Überdosierung zu verhindern, besteht nicht lediglich darin, ein Überwachungssystem zu sein, das die weitere manuelle Betätigung eines Knopfes verhindert. Wie vorstehend angegeben, wird die Vorrichtung, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung eingesetzt wird, nicht manuell betätigt, sondern wird als Reaktion auf ein elektrisches Signal ausgelöst, das von einem Mikroprozessor empfangen wird. Die Vorrichtung des Anmelders ermöglicht die Freisetzung von Insulin nicht lediglich durch die manuelle Betätigung eines Knopfes zum Auslösen eines Insulinsprühstoßes in die Luft.

[0088] Der Mikroprozessor kann so gestaltet sein, dass er ein Abschaltungsmerkmal aufweist, das die Verabreichung von zusätzlichem Insulin zulassen würde. Das Abschaltungsmerkmal könnte in einer Notsituation betätigt werden. Alternativ könnte das Abschaltungsmerkmal betätigt werden, wenn die Vorrichtung elektronisch mit einer Überwachungsvorrichtung für die Serumglukosekonzentration verbunden ist, die bestimmt, dass die Serumglukosekonzentrationen auf gefährlich hohe Konzentrationen steigen.

[0089] Der Mikroprozessor umfasst vorzugsweise eine Zeitsteuerungsvorrichtung. Die Zeitsteuerungsvorrichtung kann elektrisch sowohl mit optischen Anzeigesignalen als auch Alarmtonsignalen verbunden sein. Unter Verwendung der Zeitsteuerungsvorrichtung kann der Mikroprozessor so programmiert wer-

den, dass ein optisches Signal oder ein Tonsignal gesendet wird, wenn sich der Patient gewöhnlich Insulin verabreichen sollte. Zusätzlich zur Angabe der Verabreichungszeit (vorzugsweise durch ein Tonsignal) kann die Vorrichtung durch eine optische Anzeige die Insulinmenge anzeigen, die verabreicht werden sollte. Beispielsweise könnte der Alarmton den Patienten alarmieren, dass Insulin verabreicht werden sollte. Gleichzeitig könnte die optische Anzeige "fünf Einheiten" als die zu verabreichende Insulinmenge anzeigen. An diesem Punkt könnte ein Überwachungsereignis stattfinden. Nach beendetem Überwachungsereignis würde die Verabreichung einsetzen und die optische Anzeige würde kontinuierlich die verbleibende Insulinmenge anzeigen, die verabreicht werden sollte. Nachdem die vorbestimmte Dosis von fünf Einheiten verabreicht worden ist, würde die optische Anzeige das Ende des Dosierereignisses anzeigen. Wenn der Patient das Dosierereignis durch Verabreichen der angegebenen Insulinmenge nicht abgeschlossen hat, würde der Patient daran durch ein anderes Tonsignal erinnert werden, gefolgt von einer optischen Anzeige, dass der Patient die Verabreichung fortsetzen soll.

[0090] Im Zusammenhang mit der Abgabe von Insulin sind abhängig von der Glukosekonzentration des Patienten verschiedene Insulinmengen erforderlich. Da die erforderliche Insulinmenge beträchtlich variieren kann, ist es erforderlich, ein System bereitzustellen, das viele verschiedene Insulinmengen abgeben kann. Dies könnte durch Variieren der Menge an Insulin, die innerhalb der Behälterpackung enthalten ist, erreicht werden. Dies würde jedoch die Erzeugung einer großen Anzahl verschiedener Behälter erfordern. Demgemäß umfasst die vorliegende Erfindung das Konzept der Abgabe nur eines Teils des Insulins, das innerhalb eines Behälters vorliegt. Dies kann durch Einstellen des Ausmaßes der Kraft, die auf den Behälter ausgeübt wird, wenn die Formulierung aus dem Behälter durch die poröse Membran gedrückt wird, durchgeführt werden. Durch Einstellen des Ausmaßes der ausgeübten Kraft könnte eine Formulierung in einer Menge von 100 % bis 1 % der Formulierung aus der Packung in inkrementellen Mengen von 1 %, 10 %, 25 % oder jedweder gewünschten prozentualen Menge aus der Packung gedrückt werden.

[0091] Zusätzliche Informationen bezüglich der Dosierung von Insulin durch Injektion finden sich in Harrison's – Principles of Internal Medicine (neueste Auflage), veröffentlicht von der McGraw Hill Book Company, New York.

Arzneistoffabgabe mit Einmalbehälter

[0092] Die [Fig. 1](#) ist eine Querschnittsansicht eines Behälters **1** der Erfindung, der durch eine zusammen-drückbare Wand **2** gestaltet ist. Der Behälter **1**

weist eine Öffnung auf, die von einer flexiblen porösen Membran **3** abgedeckt ist, die von einer entfernbaren Schicht **4** bedeckt ist. Die Membran **3** kann starr sein und von der Formulierung **5** weg nach oben in einer konvexen Konfiguration vorstehen. Wenn die Schicht **4** entfernt wird, dann kann die Wand **2** zusammengedrückt werden, wodurch die Insulinformulierung **5** gegen die flexible poröse Membran **3** gedrückt wird, die dann in einer konvexen Gestalt nach außen vorsteht.

[0093] Die [Fig. 2](#) ist eine Querschnittsansicht einer mehr bevorzugten Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Behälters **1**. Der Behälter kann in einer beliebigen Konfiguration vorliegen. Im Allgemeinen ist der Behälter jedoch zylindrisch und aus einer einzelnen Schicht eines Materials ausgebildet, das die zusammendrückbare Wand **2** bildet. Der Behälter **1** umfasst eine Öffnung, die zu einem offenen Kanal **6** führt, wobei der Kanal **6** ein Widerlager **7** umfasst, das beim Ausüben einer Kraft zerbrochen wird, die durch die Formulierung **5** erzeugt wird, die aus dem Behälter gedrückt wird. Wenn das Widerlager **7** zerbrochen wird, dann fließt die Formulierung **5** zu einem Bereich, der an die flexible poröse Membran **3** angrenzt, und wird an einem weiteren Fließen in dem Kanal **6** durch ein nicht-zerbrechbares Widerlager **8** gehindert.

[0094] Die [Fig. 3](#) ist eine Querschnittsansicht des Behälters **1** von [Fig. 2](#) im Gebrauch. Die Wand **2** wird durch eine mechanische Komponente wie z.B. den Kolben **9** zerbrochen, der in der [Fig. 3](#) gezeigt ist. Der Kolben kann durch eine Feder, ein komprimiertes Gas oder einen mit Zahnrädern verbundenen Motor angetrieben werden, welche die Kreisbewegung des Elektromotors in eine Linearbewegung übertragen. Die Formulierung **5** wird in den offenen Kanal **6** gedrückt (wodurch das in der [Fig. 2](#) gezeigte Widerlager **7** zerbricht) und gegen und durch die Membran **3** gedrückt, wodurch die Membran **3** nach außen in einer konvexen Konfiguration vorsteht, wie es in der [Fig. 3](#) gezeigt ist.

[0095] Der Kolben **9** wurde gegen die Behälterwand **2** gedrückt, nachdem ein Patient **10** mit dem Einatmen in Richtung des Pfeils „I“ begonnen hat. Der Patient **10** atmet durch den Mund von einem röhrenförmigen Kanal **11** ein. Die Geschwindigkeit der Luft, die sich durch den Strömungsweg **29** des Kanals **11** bewegt, kann über den Durchmesser des Kanals gemessen werden, um ein Strömungsprofil **12** zu bestimmen, d.h., die Luft, die durch den Kanal **11** strömt, hat in einer größeren Entfernung von der Innenfläche des Kanals eine höhere Geschwindigkeit. Die Geschwindigkeit der Luft unmittelbar an der Innenfläche des Kanals **11** (d.h. infinitesimal nahe an der Oberfläche) ist sehr niedrig (d.h. sie nähert sich dem Wert Null). Eine Strömungsgrenzschicht **13** definiert einen Satz von Punkten, unterhalb derer (in ei-

ner Richtung von der Mitte des Kanals in Richtung der Innenfläche des Kanals) die Luftströmung wesentlich unter der Massenströmungsgeschwindigkeit liegt, d.h. einen Wert von 50 % oder weniger der Massenströmungsgeschwindigkeit aufweist.

[0096] Um ein freies Strömen der Luft durch den Kanal **11** zu ermöglichen, ist die obere Fläche der flexiblen porösen Membran **3** im Wesentlichen bündig (d.h. im Wesentlichen in derselben Ebene) mit der Innenfläche des Kanals **11**. Wenn folglich die Membran **3** in Position bleiben würde, wenn sich die Formulierung **5** durch die Poren bewegt, würde die Formulierung in die sich langsam bewegende oder im Wesentlichen „tote Luft“ unterhalb der Grenzschicht **13** freigesetzt werden. Die Membran **3** ragt jedoch durch die Grenzschicht **13** in die sich schneller bewegende Luft nach außen vor. Dies ist erwünscht, da es bei der Vermeidung einer Teilchenkoagulation unterstützt. Wenn die Formulierung aus den Poren austritt, bildet die Formulierung natürlicherweise kugelförmige Teilchen. Diese Teilchen verlangsamen sich aufgrund des Reibungswiderstands, der durch die Luft erzeugt wird, durch die sich die Teilchen bewegen müssen. Die Teilchen, die hinter diesen vorliegen, erfahren eine geringere Luftreibung, da die vorhergehenden Teilchen die Luft zur Seite bewegt haben. Folglich schließen die später freigesetzten Teilchen zu den früher freigesetzten Teilchen auf und vermischen sich mit diesen. Dies kann zu einer Kettenreaktion führen, die zur Bildung von großen Teilchen führt, die nicht einfach in die Lunge eingeatmet werden können, z.B. zur Bildung von Teilchen mit einem Durchmesser von mehr als etwa 12,0 µm.

[0097] Eine Draufsicht einer einfachen Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Arzneistoffabgabevorrichtung **40** ist in der [Fig. 4](#) gezeigt. Die Vorrichtung **40** wird mit einer Mehrzahl miteinander verbundener Einmalbehälter **1** befüllt, die eine Verpackung **46** bilden, und wird mit diesen betrieben. Bevor die Details der einzelnen Komponenten der Vorrichtung **40** beschrieben werden, werden die Vorrichtung allgemein und deren Betrieb in dieser Reihenfolge beschrieben.

[0098] Gemäß der [Fig. 4](#) übt die Feder **22** eine Kraft auf den Behälter aus, welche die Formulierung aus der porösen Membran drückt. Es ist möglich, die Feder **22** in unterschiedlichem Ausmaß zusammenzudrücken, wobei jedes Ausmaß des Zusammendrückens einem unterschiedlichen Ausmaß der Kraft entspricht, die auf den Behälter ausgeübt wird. Durch Ausüben eines unterschiedlichen Ausmaßes der Kraft auf den Behälter, wird ein unterschiedliches Volumen an Formulierung aus dem Behälter gedrückt. Dies ermöglicht die Variation der Menge an vernebeltem Insulin, die an den Patienten abgegeben wird, über einen breiten Bereich, ohne eine große Anzahl verschiedener Behälter bereitzustellen. Das Ausmaß

der Kraft, die auf den Behälter ausgeübt wird, könnte ebenfalls auf verschiedene Weise variiert werden. Beispielsweise könnte eine Nocke gegen den Behälter gedreht werden, um die Formulierung aus dem Behälter zu drücken. Wenn die Nocke nur partiell gedreht würde, dann würde nur ein Teil des Inhalts des Behälters ausgestoßen und vernebelt werden. Für den einschlägigen Fachmann sind andere Mittel zur Regulierung der Menge an Formulierung, die aus dem Behälter ausgestoßen wird, offensichtlich.

[0099] Herkömmliche Dosierinhalatoren und Vernebelungsvorrichtungen weisen eine Anzahl von Nachteilen auf. Diese Nachteile führen zu einem Unvermögen, diese Vorrichtungen zur wiederholten Abgabe der gleichen Menge eines Arzneistoffs an einen Patienten zu verwenden. Die Nachteile sind teilweise auf das Unvermögen zurückzuführen, die Teilchengröße zu steuern, und zwar insbesondere dann, wenn die Vorrichtung in verschiedenen Umgebungen mit stark unterschiedlichen Feuchtigkeitsbedingungen verwendet wird, oder wenn unterschiedliche Arzneistoffmengen in eine festgelegte Luftmenge abgegeben werden oder wenn ähnliche Arzneistoffmengen in verschiedene Luftmengen abgegeben werden. Durch Zuführen von ausreichend Energie zu den Teilchen, um jeglichen Träger zu verdampfen, wird die Teilchengröße auf ein einheitliches Minimum vermindert und beliebige Variationen bei der Feuchtigkeit beeinflussen die Teilchenvernebelbarkeit nicht. Ferner umfasst die Arzneistoffabgabevorrichtung der vorliegenden Erfindung vorzugsweise elektronische und/oder mechanische Komponenten, die eine direkte Anwen- derbetätigung der Arzneistofffreisetzung ausschließen. Insbesondere umfasst die Vorrichtung vorzugsweise eine Einrichtung zur Messung der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens und zum Senden eines elektrischen Signals als Ergebnis der gleichzeitigen Messung der beiden Werte (so dass der Arzneistoff jedes Mal an dem gleichen Punkt freigesetzt werden kann), und die Vorrichtung umfasst auch vorzugsweise einen Mikroprozessor, der so programmiert ist, dass er das elektrische Signal der Einrichtung zur Messung der Strömung empfängt, verarbeitet, analysiert und speichert, und dass er beim Empfang von Signalwerten innerhalb angemessener Grenzen ein Betätigungssignal zu der mechanischen Einrichtung sendet, die ein Herausdrücken von Arzneistoff aus den Poren der porösen Membran verursacht.

[0100] Die in der [Fig. 4](#) gezeigte Vorrichtung **40** wird mit einer Einmalverpackung **46** befüllt. Zur Verwendung der Vorrichtung **40** atmet ein Patient (vgl. die [Fig. 3](#)) Luft von dem Mundstück **30** ein. Die durch die Öffnung **38** (und gegebenenfalls die Trocknungseinrichtung **41**) gezogene Luft strömt durch den Strömungsweg **29** des Kanals **11**. Die Einmalverpackung **46** umfasst eine Mehrzahl von Einmalbehältern **1**. Jeder Behälter **1** umfasst eine Arzneistoffformulierung **5**

und ist von der porösen Membran **3** bedeckt. Ein Luftheizmechanismus **14** befindet sich in dem Strömungsweg **29**. Der Luftheizmechanismus **14** ist vorzugsweise derart positioniert, dass die gesamte oder nur ein Teil der Luft, die durch den Weg **29** strömt, den Heizmechanismus passiert, z.B. können Strömungsentlüftungskappen einen beliebigen gewünschten Teil der Luft durch den Heizmechanismus **14** führen. Der Heizmechanismus wird vorzugsweise 30 s oder weniger vor dem Einatmen eingeschaltet und nach der Arzneistoffabgabe abgeschaltet, um Energie zu sparen.

[0101] Die Vorrichtung **40** ist eine handgehaltene tragbare Vorrichtung, die (a) eine Vorrichtung zum Halten einer Einmalverpackung mit mindestens einem, jedoch vorzugsweise einer Anzahl von Arzneistoffbehältern und (b) einen mechanischen Mechanismus zum Drücken des Inhalts eines Behälters (auf der Verpackung) durch eine poröse Membran umfasst. Die Vorrichtung umfasst ferner vorzugsweise (c) einen Heizmechanismus zum Zuführen von Energie zu der Luftströmung, in welche die Teilchen freigesetzt werden, (d) eine Überwachungseinrichtung zum Analysieren der Einatemströmung eines Patienten, (e) einen Schalter zum automatischen Freigeben oder Auslösen der mechanischen Einrichtung, nachdem die Einatemströmungsgeschwindigkeit und/oder das Einatemvolumen einen vorbestimmten Punkt erreicht hat bzw. haben, (f) eine Einrichtung zur Messung der Umgebungstemperatur und der Umgebungfeuchtigkeit, und (g) eine Energiequelle, z.B. herkömmliche Batterien.

[0102] Die Vorrichtung zum Halten der Einmalverpackung kann lediglich eine enge Öffnung sein, die zwischen zwei sich nach außen erstreckenden Stäben **42** und **82** erzeugt wird, oder sie kann zusätzliche Komponenten umfassen, wie z.B. ein oder mehrere Räder, Transportrollen oder Rollen, die an dem Ende (den Enden) solcher Stäbe montiert sind. Die Rollen können mit Federn montiert sein, so dass sie einen konstanten Druck gegen die Oberfläche(n) der Verpackung ausüben. Die Vorrichtung kann auch einen Transportmechanismus umfassen, der die Bereitstellung einer Antriebskraft auf die Rolle(n) umfassen kann, so dass sie dann, wenn sie gedreht wird bzw. werden, die Verpackung von einem Behälter zum nächsten bewegen. Die Energiequelle **43**, welche die Rolle(n) antreibt, wird durch den Mikroprozessor **26** so programmiert, dass sie die Rolle(n) nur so weit dreht, dass die Verpackung **39** von einem Behälter **1** zum nächsten bewegt wird. Um die Vorrichtung **40** zu verwenden, muss die Vorrichtung **40** „befüllt“ werden, d.h. mit einer Verpackung **39** verbunden werden, die Arzneistoffdosiereinheiten umfasst, in denen flüssige, fließfähige Formulierungen von pharmazeutisch wirksamem Insulin enthalten sind. Die gesamte Vorrichtung **40** ist in sich geschlossen, weist ein geringes Gewicht auf (befüllt weniger als 1

kg und vorzugsweise weniger als 0,5 kg) und ist tragbar. Die Energiequelle **43** liegt vorzugsweise in Form von Standardalkalibatterien vor. Zwei 9 V-Batterien könnten die Wärme liefern, die erforderlich ist, um die Luft, die mit den Teilchen in Kontakt kommt, für etwa 100 Dosierungen um etwa 20°C zu heizen (vgl. die [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) bezüglich der erforderlichen Energie).

[0103] Die Formulierung wird vorzugsweise erwärmt, nachdem sie durch die Poren der Membran **3** gedrückt und vernebelt worden ist, d.h. Energie wird vorzugsweise durch Erwärmen der umgebenden Luft durch den Luftheizmechanismus **14** zugeführt, der an einer beliebigen Stelle innerhalb des Strömungswegs **29** angeordnet ist. Die Energiemenge, die durch den Formulierungsheizmechanismus **45** oder den Luftheizmechanismus **5** zugeführt wird, wird von dem Mikroprozessor **26** auf der Basis der Menge der Formulierung in dem Behälter **1** und anderen Faktoren wie z.B. der Konzentration des Insulins in der Formulierung und der umgebenden Feuchtigkeit gesteuert. Ein Hygrometer **50** und ein Thermometer **51** sind elektrisch mit dem Mikroprozessor **26** verbunden, was es ermöglicht, dass die zuzuführende Wärmemenge auf der Basis der Feuchtigkeit und der Temperatur der Umgebung eingestellt wird.

[0104] Der Träger kann so ausgewählt werden, dass er eine bessere Löslichkeit von Insulin in dem Träger bereitstellt, um eine höhere Insulinkonzentration zu erhalten, wodurch weniger Energie erforderlich ist, um ein Verdampfen des Trägers zu erreichen. Teilchen mit einem Durchmesser von 6,3 µm können gebildet und einer Verdampfung unterworfen werden, um Teilchen mit einem Durchmesser von 1 µm zu erhalten. Es wird erwartet, dass dieses 1 µm-Teilchen aufgrund der Feuchtigkeit, die von der Umgebung des Atmungstrakts, die eine hohe Feuchtigkeit aufweist, hinzugefügt wird, im Atmungstrakt auf ein 3 µm-Teilchen anwächst.

Energie für die Verdampfung

[0105] Die [Fig. 5](#) ist eine Kurve, die bei der Berechnung der Energiemenge verwendet werden kann, die erforderlich ist, um die Größe der abgegebenen Tröpfchen durch Steuern des Ausmaßes der Verdampfung eines Trägers von den vernebelten Tröpfchen zu steuern. Der Graph der [Fig. 5](#) enthält zwei Arten von Informationen, nämlich die Dichte des verdampften Wassers gegen die Temperatur und die relative Feuchtigkeit und die Abkühlung der Luft, wenn das Wasser verdampft. Die vier Linien, die einen schnellen Anstieg mit der Temperatur zeigen, geben die Dichte von Wasserdampf in Luft bei 25, 50, 75 und 100 % relativer Feuchtigkeit wieder. Die Kurve bei 100 % relativer Feuchtigkeit repräsentiert die maximale Anzahl von Milligramm Wasser, die pro Liter Luft verdampft werden können. Die diagonalen Lini-

en zeigen die Temperaturänderung der Luft, wenn die Wassertröpfchen verdampfen (nachstehend als Luftmassen-Trajektorienkurven bezeichnet). Mit fortschreitender Verdampfung werden sich die Dichte und die Temperatur durch eine parallele Bewegung zu diesen Kurven ändern. Zur Berechnung dieser Kurven wurde eine Luftdichte von 1,185 g/Liter, eine spezifische Wärme der Luft von 0,2401 Kalorien/g und eine latente Verdampfungswärme des Wassers von 0,583 cal/mg angenommen. Diese Werte implizieren, dass 1 Liter Luft pro Milligramm verdampftes Wasser um 2°C abkühlt, d.h. das Verdampfen von 10 µl wird einen Liter Luft um 20°C abkühlen.

[0106] Die [Fig. 5](#) kann verwendet werden, um das Ausmaß des Vorheizens zu berechnen, das erforderlich ist, um den gesamten oder im Wesentlichen den gesamten Träger in den vernebelten Teilchen zu verdampfen. Als Beispiel wird angenommen, dass die anfänglichen Umgebungsbedingungen 25°C und 50 % relative Feuchtigkeit betragen. Ferner wird angenommen, dass 10 µl (10 mg) Wasser von einer wässrigen Arzneistofflösung verdampft werden sollen. Schließlich wird angenommen, dass die relative Endfeuchtigkeit 75 % beträgt. Unter diesen Bedingungen würde der wässrige Träger nicht vollständig verdampfen. Insbesondere würden die schließlich erhaltenen Teilchen etwa gleiche Mengen an Arzneistoff und Wasser enthalten. Zur Berechnung der Energiemenge, die für diese Abgabe zuzuführen ist, vgl. die [Fig. 5](#). Es wird der Punkt lokalisiert, der 25°C und 50 % relativer Feuchtigkeit entspricht. Es wird um 10 mg nach oben gegangen, wobei es sich um die Wassermenge handelt, die verdampft werden soll. Anschließend wird nach links gegangen, bis die 75 % RF-Kurve (RF = relative Feuchtigkeit) geschnitten wird. Dies findet bei etwa 29°C statt. Diese Bedingungen (75 % RF und 29°C) stellen den Zustand der Luft dar, wie sie an den Patienten abgegeben wird. Zum Ausgleich des Abkühlens der Luft, wenn das Wasser verdampft, muss jedoch noch mehr Energie zugeführt werden. Um diese Wärmemenge zu berechnen, wird parallel zu den Luftmassen-Trajektorienkurven vorgegangen (nach unten und nach rechts), bis die anfängliche Dampfdichte des umgebenden Wassers bei etwa 47°C erreicht ist. Folglich muss ausreichend Wärme zugeführt werden, um die Luft um 22°C zu erwärmen und eine nahezu vollständige Verdampfung zu erreichen.

[0107] Die [Fig. 6](#) enthält entsprechende Informationen bezüglich Ethanol, das in einer entsprechenden Weise verwendet werden kann. Die [Fig. 5](#) zeigt die Dichte von Wasserdampf in Luft bei 25, 50 und 75°C und 100 % Sättigung, wobei die Luftmassen-Trajektorie während der Verdampfung auch gezeigt ist. Das Gleiche ist in der [Fig. 6](#) für die Dichte von Ethanol in Luft gezeigt.

[0108] Die Verdampfungs- und Wachstumsge-

schwindigkeit wässriger Tröpfchen ist eine Funktion ihres ursprünglichen Durchmessers, der Menge des darin gelösten Arzneistoffs (Konzentration) und der relativen Feuchtigkeit der Umgebung. Der bestimmende Faktor ist, ob die Wasserdampfkonzentration an der Oberfläche des Tröpfchens höher oder niedriger ist als die Wasserdampfkonzentration der umgebenden Luft. Da die relative Feuchtigkeit an der Oberfläche eines Teilchens (d.h. eines Tröpfchens der vernebelten Formulierung) bei allen Formulierungen mit niedriger Konzentration nahezu 100 % beträgt, wird ein 5 µm-Tröpfchen bei 0 % Feuchtigkeit in weniger als 20 ms zu einem trockenen 1 µm-Teilchen verdampfen. Wenn jedoch ein Arzneistoffteilchen mit einem Durchmesser von 1 µm in die Lungen eingeatmet wird, (99,5 % Feuchtigkeit), dann kann es durch Ansammeln von Wasser von der feuchten Lungenumgebung in etwa 1 Sekunde auf einen Durchmesser von 3 µm anwachsen.

Trocknungseinrichtung

[0109] Die Öffnung **38** kann eine Trocknungseinrichtung **41** aufweisen, die darin positioniert ist, wobei die Trocknungseinrichtung ein Material umfasst, das Wasserdampf aus der Luft entfernt, die in den Strömungsweg **29** gezogen wird. Durch Vermindern oder mehr bevorzugt Beseitigen von Wasserdampf aus der Luft kann jegliches Wasser in Formulierungsteilchen effizienter verdampft werden. Ferner werden die an den Patienten abgegebenen Teilchen eine geringere und einheitlichere Größe aufweisen, und zwar unabhängig davon, ob die Energie zum Verursachen eines Verdampfens von Wasser von den Formulierungsteilchen zugeführt wird oder nicht.

[0110] Die Vorrichtung kann ein Mundstück **30** am Ende des Strömungswegs **29** umfassen. Der Patient atmet von dem Mundstück **30** ein, was dazu führt, dass eine Einatemströmung durch den Strömungssensor **31** innerhalb des Strömungswegs gemessen wird, wobei der Strömungsweg eine nicht-lineare Strömungs-Druck-Beziehung aufweisen kann und dies vorzugsweise auch der Fall ist. Diese Einatemströmung führt dazu, dass ein Luftströmungswandler **37** ein Signal erzeugt. Dieses Signal wird zu einem Mikroprozessor übertragen, der das Signal von dem Wandler **37** in dem Einatemströmungsweg **29** kontinuierlich in eine Strömungsgeschwindigkeit in Liter/min umwandeln kann. Der Mikroprozessor **26** kann ferner dieses kontinuierliche Luftströmungsgeschwindigkeitssignal zu einer Darstellung eines kumulativen Einatemvolumens integrieren. An einem geeigneten Punkt in dem Einatemzyklus kann der Mikroprozessor ein Signal senden, um Energie von der Energiequelle **43** zu dem Luftheizmechanismus **14** zu übertragen, der die Informationen von dem Hygrometer **50**, dem Thermometer **51** und der Teilchengröße und der Menge der Formulierung verwendet. Der Mikroprozessor sendet auch ein Signal zu einer Be-

tätigungseinrichtung, welche die mechanische Einrichtung (z.B. den Kolben **24**) dazu bringt, einen Arzneistoff aus einem Behälter der Verpackung in den Einatemströmungsweg **29** der Vorrichtung und schließlich in die Lungen des Patienten zu drücken. Nach der Freisetzung werden der Arzneistoff und der Träger durch eine poröse Membran **3** hindurchtreten, um die Formulierung zu vernebeln, und diese tritt danach in die Lungen des Patienten ein.

[0111] Wenn die Formulierung **5** als gesamter Träger oder als Teil des Trägers Wasser umfasst, dann ist es auch bevorzugt, eine Trocknungseinrichtung **41** innerhalb des Strömungswegs **29** anzuordnen. Die Trocknungseinrichtung **41** befindet sich vorzugsweise an der Eingangsöffnung **38**. Sie kann jedoch auch an einer anderen Stelle in dem Strömungsweg **29** vor einem Punkt in dem Strömungsweg angeordnet sein, bei dem die Formulierung in Form vernebelter Teilchen in den Strömungsweg abgegeben wird. Durch Ziehen von Luft durch die Trocknungseinrichtung **41** wird der Wasserdampf in der Luft teilweise oder vollständig entfernt. Daher wird in den Rest des Strömungswegs nur getrocknete Luft gezogen. Da die Luft vollständig getrocknet ist, wird der Wasserträger in den vernebelten Teilchen leichter verdampfen. Dies vermindert den Energiebedarf bezüglich der Heizvorrichtungen **14**. Das Material der Trocknungseinrichtung kann eine beliebige Verbindung sein, die Wasserdampf aus der Luft absorbiert. Beispielsweise kann es eine Verbindung sein, die aus der Gruppe bestehend aus P_2O_5 , $Mg(ClO_4)_2$, KOH , H_2SO_4 , $NaOH$, CaO , $CaCl_2$, $ZnCl_2$ und $CaSO_4$ ausgewählt ist.

Konvexe/flexible poröse Membran

[0112] Wie es in der [Fig. 3](#) gezeigt ist, spielt die konvexe Gestalt, welche die flexible Membran **3** während des Gebrauchs annimmt, eine wichtige Rolle. Die Membran kann starr und konvex sein, wie die starre konvexe Membran **80**, die in der [Fig. 8](#) gezeigt ist. Alternativ wird die Formulierung **5** aus dem Behälter **1** durch eine Kraft herausgedrückt, die von einer Quelle wie z.B. dem Kolben oder der Platte **24** ausgeübt wird, wodurch die Formulierung **5** gegen eine flexible Membran **3** gedrückt wird, was dazu führt, dass sich die Membran über die Ebene der Auflagefläche der Membran **3** hinaus und über die Ebene der Innenfläche des Kanals **11** hinaus, die mit der Oberfläche oder der Membran **3** ausgerichtet ist, wenn sich der Behälter **1** in einer Arzneistofffreigabeposition befindet, konvex nach außen wölbt. Die konvexe Gestalt der Membran **3** ist in der [Fig. 3](#) gezeigt. Die konvexe Verzerrung der Membran nach oben ist wichtig, da sie die Poren der Membran über die Grenzschicht **13** hinaus (in der [Fig. 3](#) gezeigt) in der sich schneller bewegende Luft des Kanals **29** positioniert. Eine Anzahl von Behältern kann miteinander verbunden werden, um eine Verpackung **46** zu bilden, wie sie in der [Fig. 7](#) gezeigt ist. Die Verpackung **8** liegt in Form ei-

nes länglichen Bands vor. Sie kann jedoch in einer beliebigen Konfiguration vorliegen, z.B. in einer kreisförmigen, quadratischen, rechteckigen Konfiguration, usw.

[0113] Wenn die Poren der Membran **3** über die Grenzschicht hinaus in der sich schneller bewegenden Luft des Kanals positioniert werden, dann ergeben sich Vorteile. Insbesondere wird (1) die Formulierung, die aus den Poren austritt, zu einem Luftstrom bewegt, in dem sie einfach zu dem Patienten transportiert werden kann, und (2) die gebildeten Teilchen treten nicht in eine sich langsam bewegende oder „tote“ Luft aus und werden dadurch nicht schnell in einem Maß abgebremst, so dass die dahinter befindlichen Teilchen zu diesen aufschließen, mit diesen zusammenstoßen und sich mit den Teilchen vereinigen. Teilchenzusammenstöße sind nicht erwünscht, da diese (a) zu Teilchen, die zu groß sind und nicht effizient in die Lunge eingeatmet werden können, und (b) zu einem Aerosol mit unterschiedlichen und nicht vorhersagbaren Teilchengrößen führen. Entweder (a) oder (b) oder beide können zu einer fehlerhaften Dosierung führen.

[0114] Der Luftheizmechanismus **14** erwärmt die umgebende Luft innerhalb des Strömungswegs **29**. Dies führt dazu, dass der Träger in der Formulierung schneller verdampft wird. Wenn ausreichend Wärme zugeführt wird, dann ist das einzige Material, das den Patienten erreicht, der im Wesentlichen trockene Insulinarzneistoff.

[0115] Das erfindungsgemäße Verfahren könnte mit einer Vorrichtung durchgeführt werden, die ihre Energie von einer angeschlossenen Quelle erhält. Die Vorrichtung ist jedoch vorzugsweise eine in sich geschlossene, handgehaltene und batteriebetriebene Vorrichtung. Es können Heizmechanismen verschiedener Art verwendet werden. Vgl. z.B. den Heizmechanismus in der in sich geschlossenen, tragbaren Versiegelungseinrichtung für Kunststoff-Kolostomabeutel in der FR-PS 2,673,142. Eine tragbare Heizeinrichtung ist auch in den europäischen Patentanmeldungen 0 430 566 A2 für einen „Geschmacksstoff-abgebenden Gegenstand“ und 0 358 002 für „Rauchgegenstände, bei denen elektrische Energie eingesetzt wird“ beschrieben, wobei beide Veröffentlichungen batteriebetriebene Heizkomponenten beschreiben.

Verfahrensweise zur ergänzenden Behandlung

[0116] Patienten, die an Diabetes mellitus leiden, können wie vorstehend angegeben nur mit Insulin behandelt werden. Es ist jedoch möglich, solche Patienten mit einer Kombination von Insulin und anderen Arzneistoffen wie Sulfonharnstoffen zu behandeln, die primär durch Stimulation der Insulinfreisetzung aus den Betazellen in der Bauchspeicheldrüse

wirken. Diese Arzneistoffe haben die Fähigkeit, die Anzahl von Insulinrezeptoren in Zielgeweben zu erhöhen und verstärken die insulinvermittelte Glukose-einlagerung. Einige spezielle Sulfonharnstoff-Arzneistoffe, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, umfassen Acetohexamid, das in einer Menge von etwa 500 bis 1500 mg/Tag verabreicht wird; Chlorpropamid, das in einer Menge von etwa 50 bis 750 mg/Tag verabreicht wird; Tolazamid, das in einer Menge von etwa 0,1 bis 1 g/Tag verabreicht wird; Tolbutamid, das in einer Menge von etwa 0,5 bis 3 g/Tag verabreicht wird; Glipizid, das in einer Menge von etwa 2,5 bis 40 mg/Tag verabreicht wird und Glyburid, das in einer Menge von etwa 1,25 bis 20 mg/Tag verabreicht wird.

[0117] Bei Patienten, die etwas Insulin produzieren, können die Sulfonharnstoff-Arzneistoffe zur Behandlung der Symptome ausreichend sein. Andere Patienten können während der Verabreichung von Insulin eine Kombination der Arzneistoffe verwenden, während wieder andere Patienten lediglich die Verabreichung von Insulin benötigen. Die vorliegende Erfindung ist für jeden Patiententypen vorteilhaft. Darüber hinaus schließt die vorliegende Erfindung das Bedürfnis einiger Patienten aus, Insulin durch Injektion aufzunehmen. Die Patienten können durch orale Dosen von Sulfonharnstoffen in Mengen versorgt werden, die den vorstehend angegebenen Mengen entsprechen, während kleine Insulinmengen über den intrapulmonalen Weg unter Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung verabreicht werden. Entsprechend eines erfindungsgemäßen Verfahrens wird dem Patienten ein Sulfonharnstoffarzneimittel oral verabreicht und diese Behandlung wird durch eine Verabreichung von Insulin in relativ kleinen Mengen ergänzt, z.B. fünf bis zehn Einheiten pro Dosiereignis bei zwei bis drei Dosiereignissen pro Tag. Alternativ wird der Patient primär durch die Verabreichung von Insulin über den intrapulmonalen Weg behandelt und diese Behandlung wird durch die orale Verabreichung von Sulfonharnstoffen des vorstehend beschriebenen Typs ergänzt.

[0118] Auf der Basis der vorstehenden Erläuterungen ist es dem Fachmann klar, dass eine Vielzahl von verschiedenen Behandlungen und Verabreichungseinrichtungen zur Behandlung eines einzelnen Patienten eingesetzt werden kann. Beispielsweise kann ein Patient gleichzeitig mit Insulin durch Injektion, mit Insulin über eine erfindungsgemäße intrapulmonale Verabreichung und mit Sulfonharnstoff-Arzneistoffen, die oral verabreicht werden, behandelt werden. Vorteile können durch die orale Verabreichung der Sulfonharnstoff-Arzneistoffe dadurch erhalten werden, dass das Insulin durch den Patienten in natürlicher Weise freigesetzt wird, und zwar in Übereinstimmung mit den tatsächlichen Bedürfnissen bezüglich der Serumglukosekonzentrationen. Dieses natürliche Insulin wird durch kleinere Dosen ergänzt, die durch

die erfindungsgemäße intrapulmonale Verabreichung bereitgestellt werden. Sollte sich dieses, aus welchen Gründen auch immer, als nicht wirksam erweisen, z.B. aufgrund von Atemschwierigkeiten, könnte diese Verabreichung durch eine Verabreichung mittels Injektion ergänzt werden.

Arzneistoffabgabevorrichtung

[0119] Die Vorrichtung umfasst vorzugsweise eine Einrichtung zum Aufzeichnen der Charakterisierung des Einatemströmungsprofils für den Patienten, was durch Einbeziehen eines Mikroprozessors **26** in Kombination mit einer Lese/Schreib-Speichereinrichtung und eines Strömungsmesswertwandlers möglich ist. Durch die Verwendung solcher Vorrichtungen ist es möglich, die Auslöseschwelle jederzeit als Reaktion auf eine Analyse des Einatemströmungsprofils des Patienten zu verändern und es ist auch möglich, Arzneistoffdosierereignisse im Zeitverlauf aufzuzeichnen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform kann die Charakterisierung der Einatemströmung auf einer Aufzeichnungseinrichtung auf der Einmalverpackung aufgezeichnet werden.

[0120] Die [Fig. 4](#) zeigt eine Querschnittsdraufsicht einer handgehaltenen, in sich geschlossenen, tragbaren atmungsbetätigten Inhalatorvorrichtung **40** der vorliegenden Erfindung. Die Vorrichtung **40** ist mit einem Halter **20** gezeigt, der zylindrische Seitenwände und einen Handgriff **21** aufweist. Der Halter **20** wird dadurch „befüllt“, dass er eine Verpackung **1** enthält. Eine Mehrzahl von Behältern **1** (2 oder mehr) werden vorzugsweise unter Bildung einer Verpackung **46** verbunden.

[0121] Die in der [Fig. 4](#) gezeigte Ausführungsform ist eine einfache Version der Erfindung. Die Vorrichtung **40** kann manuell betätigt und befüllt werden. Insbesondere kann die Feder **22** durch den Anwender zusammengedrückt werden, bis sie unter den Betätigungsmechanismus **23** gedrückt wird. Wenn der Anwender den Betätigungsmechanismus **23** drückt, wird die Feder **22** freigegeben und die mechanische Einrichtung in Form einer Platte **24** wird nach oben gegen eine Wand **2** eines Behälters **1** gedrückt. Alternativ kann eine rotierende Nocke (nicht gezeigt) durch einen Elektromotor gedreht werden, so dass der Behälter **1** zusammengedrückt und der Inhalt **5** über die Membran **3** herausgedrückt wird. Das Ausmaß der Kraft (und die Rate der Kraft, die durch Einstellen der Länge des Kolbenhubs ausgeübt wird) kann so eingestellt werden, dass der gesamte Inhalt, oder, in bestimmten Situationen, nur ein Teil des Inhalts, z.B. 25 %, ausgestoßen wird. Wenn der Behälter **1** zusammengedrückt wird, wird sein Inhalt durch die Membran **3** herausgedrückt und vernebelt, und der Behälter und die Membran werden verworfen, nicht wiederverwendet. Zwei zusätzliche Behälter **1**, die links gezeigt sind, sind nicht in Gebrauch. Bei der

Vorrichtung von [Fig. 4](#) wäre die Verwendung von Treibmitteln mit niedrigem Siedepunkt wie Fluorkohlenwasserstoffen mit niedrigem Siedepunkt nicht erforderlich. Zahlreiche zusätzliche Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung können durch den Einsatz der nachstehend beschriebenen Überwachungskomponenten und elektronischen Komponenten erhalten werden.

[0122] Es ist wichtig, zu beachten, dass zur Durchführung des Verfahrens der vorliegenden Erfindung verschiedene Vorrichtungen verwendet werden können. Die Vorrichtung muss jedoch eine Arzneistoffformulierung in einem Behälter vernebeln können und erreicht dies vorzugsweise durch Drücken der Formulierung durch eine poröse Membran, wobei der Freisetzungspunkt auf vorprogrammierten Kriterien beruht, die mechanisch oder elektronisch mittels Kriterien eingestellt werden können, die vom Mikroprozessor **26** lesbar sind. Die Details des Mikroprozessors **26** und die Details anderer Arzneistoffabgabevorrichtungen, die einen Mikroprozessor und einen Druckwandler des Typs enthalten, wie er im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet wird, sind in der US-PS 5,404,871 beschrieben, die am 11. April 1995 mit dem Titel „Delivery of Aerosol Medications for Inspiration“ veröffentlicht worden ist. Die vorprogrammierte Information ist innerhalb eines nicht-flüchtigen Speichers enthalten, der über eine externe Vorrichtung modifiziert werden kann. In einer anderen Ausführungsform ist diese vorprogrammierte Information in einem „Read-only“-Speicher (ROM) enthalten, der von der Vorrichtung getrennt und durch eine andere Speichereinheit ersetzt werden kann, die andere Programmierinformationen enthält. In einer anderen Ausführungsform ist ein Mikroprozessor **26**, der ein ROM enthält, das wiederum die vorprogrammierte Information enthält, an der Vorrichtung angeschlossen. Bei jeder dieser drei Ausführungsformen wird die Änderung der Programmierung der von einem Mikroprozessor **26** lesbaren Speichervorrichtung das Verhalten der Vorrichtung radikal verändern, und zwar dadurch, dass der Mikroprozessor **26** auf eine andere Weise programmiert wird. Dies wird deshalb durchgeführt, um verschiedene Arzneistoffe verschiedenen Behandlungsarten anzupassen.

[0123] Der Mikroprozessor **26** sendet Signale über die elektrische Verbindung **27** an die elektrische Betätigungsverrichtung **28**, welche die Einrichtung **23** betätigt, die die mechanische Platte **24** auslöst, welche die Arzneistoffformulierung, die sich in einem Behälter **1** befindet, vernebelt, so dass eine Menge an vernebeltem Arzneistoff in den Einatemströmungsweg **29** abgegeben wird, wenn die flexible Membran **3** nach außen durch die Strömungsgrenzschicht vorsteht. Es wird auch ein Signal zu der Heizeinrichtung **14** gesendet, um der Luft in dem Strömungsweg **29** Wärmeenergie zuzuführen. Die Vorrichtung **28** kann eine Magnetspule, ein Motor oder eine beliebige Vor-

richtung zur Umwandlung von elektrischer in mechanische Energie sein. Ferner speichert der Mikroprozessor **26** eine Aufzeichnung aller Arzneistoffdosierungszeiten und -mengen unter Verwendung eines nicht-flüchtigen Lese/Schreib-Speichers, der wiederum von einer externen Vorrichtung gelesen werden kann. Alternativ zeichnet die Vorrichtung die Information auf einem elektronischen Streifen oder einem Magnetstreifen auf der Verpackung **1** auf. Die aufgezeichnete Information kann später durch den Betreuer gelesen werden, um die Effektivität der Behandlung zu bestimmen. Um eine einfache Verwendung zu ermöglichen, ist es möglich, den Einatemströmungsweg **29** mit einem Mundstück **30** zu umgeben.

[0124] Die elektrische Betätigungseinrichtung **28** steht in elektrischer Verbindung mit dem Strömungssensor **31**, der eine Strömungsgeschwindigkeit von etwa 0 bis etwa 800 Liter/min messen kann. Es sollte beachtet werden, dass die Einatemströmungsgeschwindigkeiten geringer sind als die Ausatemgeschwindigkeiten, z.B. maximal 200 Liter/min für die Einatmung und 800 Liter/min für die Ausatmung. Es können viele verschiedene Typen von Strömungssensoren verwendet werden, wie z.B. diejenigen gemäß der US-PS 5,394,866, veröffentlicht am 7. März 1995, der US-PS 5,404,871, veröffentlicht am 11. April 1995, und der US-PS 5,450,336, veröffentlicht am 12. September 1995. Der Strömungssensor **31** umfasst die Siebe **32**, **33** und **34**, die etwa 0,635 cm (1/4") voneinander entfernt sind, kann jedoch auch ein einzelnes Sieb oder einen nicht-linearen Strömungsweg umfassen. Der Strömungssensor **31** kann jedoch auch aus einem einzelnen Sieb bestehen oder einen nicht-linearen Strömungsweg umfassen. Es ist bevorzugt, die Trocknungseinrichtung **41** an einem Punkt vor den Sieben **32**, **33** und **34** in den Strömungsweg einzusetzen, so dass die Eliminierung von Wasserdampf bei jeder Messung berücksichtigt wird.

[0125] Wie es in der [Fig. 4](#) gezeigt ist, ist der Strömungssensor **31** aus einer Anzahl von Komponenten aufgebaut, die den Wandler **37** und die einzelnen Siebe **32**, **33** und **34** umfassen. Die Information von dem Sensor **31** wird über die Verbindungsleitung **39** zu dem Mikroprozessor **26** geschickt. Um den Einatem-Ausatemborgang der Erfindung durchzuführen, ist es bevorzugt, den Sensor **31** in Verbindung mit dem Mikroprozessor **26** zu verwenden, der dem Patienten durch ein Signal anzeigen kann, dass ein maximaler Einatemvorgang und ein maximaler Ausatemvorgang korrekt durchgeführt worden sind. Das Signal kann ein Tonsignal, ein sichtbares Signal oder beides sein. Beispielsweise kann die Vorrichtung Schall abgeben oder ein grünes Licht aufleuchten lassen, wenn die Vorrichtung erfasst hat, dass ein maximaler Einatemvorgang erreicht worden ist. Wenn der Einatemvorgang nicht so erfasst worden ist, dass es sich um einen maximalen Vorgang han-

delt, wird der Schall nicht abgegeben und das Licht leuchtet nicht auf oder es handelt sich um rotes Licht. Das Gleiche gilt bezüglich des Ausatemvorgangs. Die Vorrichtung kann für jeden Patienten dahingehend individuell eingestellt werden, dass jeder Patient ein unterschiedliches Lungenvolumen und eine unterschiedliche Geschwindigkeit aufweist, mit der das Lungenvolumen ein- und ausgeatmet werden kann. Vorzugsweise wird die Vorrichtung durch den Betreuer individuell eingestellt. Die Vorrichtungen können jedoch für Personen voreingestellt werden, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie Lungenvolumina mit bestimmten Größen aufweisen, wie z.B. 3 Liter, 4 Liter, 5 Liter, 6 Liter Lungengesamtolumen. Die Vorrichtung kann dazu verwendet werden, (1) einen Patienten zu trainieren, den Einatem-Ausatemborgang korrekt durchzuführen, (2) Arzneistoff abzugeben oder (3) sowohl (1) als auch (2) auszuführen.

[0126] Die Rohre **35** und **36** öffnen sich zu dem Bereich zwischen den Sieben **32**, **33** und **34**, wobei die Rohre **35** und **36** mit einem herkömmlichen Druckdifferenzwandler **37** verbunden sind.

[0127] Ein anderer Wandler, der so gestaltet ist, dass er den Abfluss durch die Öffnung **38** misst, ist auch vorzugsweise eingebaut, oder der Strömungssensor **31** ist so gestaltet, dass die gleichen Komponenten den Zufluss und den Abfluss messen können. Wenn der Anwender Luft durch den Einatemströmungsweg **29** zieht, wird Luft durch die Siebe **32**, **33** und **34** geschickt und die Luftströmung kann durch den Luftdruckdifferenz-Wandler **37** gemessen werden. Alternativ kann eine andere Einrichtung zur Messung der Druckdifferenz bezogen auf eine Luftströmung verwendet werden, wie z.B. eine herkömmliche Messvorrichtung im Luftweg. Der Strömungssensor **31** steht in Verbindung mit der elektrischen Betätigungseinrichtung **28** (über die Verbindung **39** mit dem Prozessor **26**) und wenn ein Schwellenwert der Luftströmung erreicht wird (der durch den Prozessor **26** bestimmt wird), löst die elektrische Betätigungseinrichtung **28** die Freigabe einer mechanischen Einrichtung **23** aus, welche die Platte **24** freigibt, die die Freisetzung einer Formulierung von einem Behälter **1** bewirkt, so dass eine gesteuerte Menge an Insulin an den Patienten abgegeben wird. Der Mikroprozessor **26** ist gegebenenfalls mit einer gegebenenfalls vorhandenen Schwingungsvorrichtung **45** verbunden, die aktiviert werden kann.

Schwingungsvorrichtung

[0128] Die Schwingungsvorrichtung **45** erzeugt Ultraschallschwingungen, die sich vorzugsweise in einem rechten Winkel zu der Ebene der Membran **3** befinden. Die Vorrichtung **45** kann in Form eines piezoelektrischen keramischen Kristalls oder eines anderen geeigneten Schwingungsmechanismus vorlie-

gen. Eine Schwingungsvorrichtung **45** in Form eines piezoelektrischen Kristalls kann über einen Dämpfungsschalltrichter oder über einen akustischen Leitungsmechanismus mit der porösen Membran verbunden sein, wobei dieser, wenn er mit der Frequenz des piezoelektrischen Kristalls übereinstimmt, die Ultraschallschwingungen des piezoelektrischen Kristalls effizient auf den Resonanzhohlraum und die poröse Polycarbonatmembran überträgt, und wenn er die richtige Größe aufweist, kann die Ultraschallenergie in einer Polycarbonatmembran **3** fokussiert werden, was die maximale Ausnutzung der Energie für die Vernebelung der flüssigen Formulierung **5** ermöglicht. Die Größe und die Gestalt des Dämpfungsschalltrichters sind nicht von besonderer Bedeutung. Eine relativ geringe Größe ist bevorzugt, da die Vorrichtung handgehalten ist. Die Komponenten werden auf der Basis des jeweiligen Materials, das als poröses Material verwendet wird, der jeweils verwendeten Formulierung und unter Berücksichtigung der Geschwindigkeit der Ultraschallwellen durch die Membran ausgewählt, um eine harmonische Beziehung bei der verwendeten Frequenz zu erreichen.

[0129] Ein Hochfrequenzsignalgenerator steuert den piezoelektrischen Kristall an. Dieser Generator kann ein Signal mit einer Frequenz von etwa 575 Kilohertz (kHz) bis etwa 32000 Kilohertz, vorzugsweise von 1000 bis 17000 Kilohertz und insbesondere von 2000 bis 4000 Kilohertz erzeugen. Die erforderliche Ausgangsleistung hängt von der Flüssigkeitsmenge, die pro Zeiteinheit vernebelt wird, und der Fläche und Porosität der Membran (die im Allgemeinen ein polymeres kunststoffartiges Material umfasst), die für die Erzeugung der Arzneistoffdosierungseinheit verwendet wird, und/oder von der Effizienz der Verbindung ab.

[0130] Die Schwingungen werden eingesetzt, während die Formulierung **5** aus den Poren der Polycarbonatmembran **3** herausgedrückt wird. Die Formulierung kann ausschließlich mit Schwingungen vernebelt werden, d.h. ohne Druck auszuüben. Alternativ kann dann, wenn Schwingungen unter bestimmten Bedingungen eingesetzt werden, der Druck, der zum Herausdrücken der Flüssigkeit erforderlich ist, abhängig von der Flüssigkeit, der Porengröße und der Gestalt der Poren variiert werden. Der Druck liegt jedoch im Allgemeinen im Bereich von etwa 3,45 bis 41,4 bar (50 bis 600 psi), vorzugsweise von 6,9 bis 34,5 bar (100 bis 500 psi) und kann durch die Verwendung eines Kolbens, von Rollen, eines Balgen, eines Stoßes eines komprimierten Gases oder einer anderen geeigneten Vorrichtung erzeugt werden. Die verwendete Schwingungsfrequenz und der ausgeübte Druck können abhängig von der Viskosität der herausgedrückten Flüssigkeit und dem Durchmesser und der Länge der Öffnungen oder Poren variiert werden.

[0131] Es ist bevorzugt, die Formulierung mit einem relativ geringen Druck durch die poröse Membran zu drücken, z.B. mit einem Druck von weniger als 500 psi, da ein niedrigerer Druck die Wahrscheinlichkeit eines Brechens der Membran während der Freisetzung der Formulierung vermindert und die Herstellung einer dünneren Membran ermöglicht. Die dünneren Membranen vereinfachen die Herstellung kleiner Löcher, da die Löcher oder Poren der Membran unter Verwendung eines fokussierten Lasers erzeugt werden. Der Druck kann weiter dadurch vermindert werden, dass die Löcher so hergestellt werden, dass sie einen konischen Querschnitt aufweisen. Ein Laser mit einem konischen Fokus wird zum Brennen von Löchern durch die Membran verwendet. Der größere Durchmesser der konischen Gestalt wird an der Formulierung angeordnet und die Öffnung mit dem kleineren Durchmesser ist die Öffnung, durch welche die Formulierung schließlich strömt. Das Verhältnis der kleineren Öffnung zu dem Durchmesser der größeren Öffnung liegt im Bereich von etwa 1:2 bis etwa 1:20, d.h. die größere Öffnung hat den 2- bis 20-fachen Durchmesser der kleineren Öffnung. Durch das Erzeugen konischer Öffnungen, bei welchen das kleinere Ende des Konus einen Durchmesser von weniger als 6 µm aufweist, ist es möglich, Teilchen zu erzeugen, die einen Durchmesser von weniger als 12 µm aufweisen und es ist auch möglich, die Formulierung mit einem Druck von weniger als 34,5 bar (500 psi) durch die Poren zu drücken. Das kleine Ende der konischen Öffnung hat vorzugsweise einen Durchmesser von weniger als 3 µm für die systemische Abgabe und von weniger als 5 µm für die pulmonale Abgabe, und der Druck, der zum Drücken der Formulierung durch die Poren eingesetzt wird, beträgt vorzugsweise weniger als 24,1 bar (350 psi).

[0132] Wenn kleine vernebelte Teilchen in die Luft abgegeben werden, erfahren die Teilchen einen wesentlichen Reibungswiderstand. Dies kann dazu führen, dass sich die Teilchen rascher verlangsamen, als dies erwünscht ist, und es kann zu Teilchen führen, die miteinander zusammenstoßen und sich vereinigten, was bezüglich der Aufrechterhaltung der bevorzugten Teilchengrößenverteilung im Aerosol unerwünscht ist. Um bei der Vermeidung des Problems des Teilchenzusammenstoßes zu unterstützen, ist es möglich, eine Einrichtung vorzusehen, bei welcher die Luftströmung und die flexible Membran **3** Zusammenstöße verhindern. Insbesondere atmet der Patient ein, wodurch eine Luftströmung in Richtung des Patienten über die vorstehende Membran **3** erzeugt wird. Die Luftströmung führt die gebildeten Teilchen mit und unterstützt dabei, deren Zusammenstoß zu verhindern. Die Gestalt der Behälteröffnung, die Gestalt der Membran, welche diese Öffnung abdeckt, sowie das Positionieren und der Winkel der Luftströmung durch den Kanal **11** relativ zu der Richtung der Formulierung, die aus den Poren der Membran **3** austritt, können so ausgeführt werden, dass sie dabei

unterstützen, einen Teilchenzusammenstoß zu verhindern. Es ist bevorzugt, die Öffnung und die passende Membran so zu gestalten, dass der Abstand zwischen einer beliebigen Kante der Öffnung und der Mitte der Öffnung minimiert wird. Demgemäß ist es nicht bevorzugt, eine kreisförmige Öffnung auszubilden, die den Abstand zwischen den äußeren Kanten des Kreises und der Mitte des Kreises maximieren würde. Es ist dagegen bevorzugt, eine längliche, schmale rechteckige Öffnung auszubilden, die von einer starren Membran **80** abgedeckt ist, wie es in der [Fig. 8](#) gezeigt ist. Der Einsatz einer solchen Konfiguration macht es möglich, die Luftströmung relativ zu allen Teilchen der Formulierung, die aus den Poren der Membran **3** herausgedrückt werden, besser auszunutzen. Wenn eine kreisförmige Öffnung verwendet wird, können Teilchen, die sich in Richtung der Mitte des Kreises befinden, nicht mit der Luft mitgeführt werden, die über die Membran **3** gezogen wird, und die Teilchen werden zusammenstoßen. Das längliche Rechteck könnte in einem Kreis ausgebildet werden, wodurch eine ringförmige Öffnung bereitgestellt wird und Luft könnte von den Außen- und Innenkanten des gebildeten Kreises herausgedrückt werden. Weitere diesbezügliche Details sind in der US-Patentanmeldung mit der Seriennummer 08/247,012, die am 20. Mai 1994 angemeldet worden ist, beschrieben.

Betrieb der Vorrichtung **40**

[0133] Die Vorrichtung von [Fig. 4](#) zeigt alle Komponenten, die in der einzelnen handgehaltenen, tragbaren atmungsbetätigten Vorrichtung vorliegen, z.B. den Mikroprozessor **26** und den Strömungssensor **31**, die verwendet werden, um die elektronische, atmungsbetätigte Freisetzung eines Arzneistoffs bereitzustellen. Die Vorrichtung von [Fig. 4](#) umfasst eine Halteeinrichtung und eine mechanische Einrichtung und arbeitet vorzugsweise elektronisch, d.h. die Betätigungseinrichtung wird vorzugsweise nicht direkt vom Anwender freigegeben. Der Patient atmet durch den Einatemströmungsweg **29** ein, der ein Mundstück **30** bildet. Luft tritt über die Öffnung **38** in die Vorrichtung ein. Der Einatemvorgang wird durchgeführt, um unter Verwendung des Druckdifferenzwandlers **37** ein Messereignis zu erhalten. Wenn ferner die Einatemströmung die Schwelle eines vorprogrammierten Kriteriums erreicht, sendet der Mikroprozessor **26** ein Signal an einen elektrischen Betätigungsfreigabemechanismus **28**, der die mechanische Einrichtung **23** betätigt, wodurch eine Feder **22** und eine Platte **24** oder ein Äquivalent davon freigegeben werden, wodurch eine vernebelte Formulierung in den Kanal **11** und aus der Membran **3** heraus in den Strömungsweg **29** gedrückt wird, wo die Luft, welche die Teilchen umgibt, gegebenenfalls durch die Luftheizeinrichtung **14** erwärmt wird. Weitere Details bezüglich der Mikroprozessoren **26** von [Fig. 4](#) sind in der US-PS 5,394,866 beschrieben, die am 7.

März 1995 mit dem Titel „An Automatic Aerosol Medication Delivery System and Methods“ veröffentlicht worden ist.

[0134] Der Mikroprozessor **26** von [Fig. 4](#) umfasst ein externes nicht-flüchtiges Lese-Schreib-Speichersubsystem, periphere Vorrichtungen zur Unterstützung dieses Speichersystems, eine Rücksetzschaltung, einen Taktoszillator, ein Datenerfassungssystem und ein optisches Meldesubsystem. Die diskreten Komponenten sind gewöhnliche Bauteile mit Eingangs- und Ausgangsanschlussstiften, die in herkömmlicher Weise konfiguriert sind, wobei die Verbindungen gemäß den Anweisungen der Vorrichtungshersteller ausgeführt werden. Der in Verbindung mit der Vorrichtung der Erfindung verwendete Mikroprozessor ist spezifisch konstruiert und programmiert, so dass er bei der Betätigung die Abgabe gesteuerter und wiederholbarer Mengen von Insulin an einen Patienten veranlasst. Der Mikroprozessor muss eine Kapazität aufweisen, die ausreichend ist, so dass die Berechnungen in Echtzeit durchgeführt werden können. Das Programm kann so eingestellt werden, dass bei einer Änderung des Einatemströmungsprofils des Patienten dieses berücksichtigt wird. Dies kann dadurch erfolgen, dass der Patient in einem Test (Überwachsungsereignis) durch die Vorrichtung einatmet, um die Luftströmung zu messen, wobei bevorzugte Arzneistoffabgabepunkte auf der Basis der Ergebnisse von mehreren Einatemvorgängen durch den jeweiligen Patienten bestimmt werden. Dieses Verfahren kann einfach wiederholt werden, wenn sich das Einatemströmungsprofil aus welchen Gründen auch immer ändert. Wenn die Lungenfunktion des Patienten abgenommen hat, dann wird das Programm bezüglich der Schwellenwerte, die für die Arzneistofffreisetzung erforderlich sind, automatisch zurückgesetzt. Die „Rücksetz“-Funktion stellt eine Arzneistoffabgabe an einen Patienten bereit, der dieser bedarf, der jedoch eine beeinträchtigte Lungenfunktion aufweist. Die Bestimmung der optimalen Arzneistoffabgabepunkte in der Einatemströmung kann bei jedem Dosierereignis, täglich, wöchentlich oder beim Einsetzen einer neuen Zellengruppierung in die Vorrichtung durchgeführt werden.

[0135] Der Mikroprozessor **26** der vorliegenden Erfindung kann zusammen mit den dazugehörigen peripheren Vorrichtungen so programmiert werden, dass er die Auslösung des Betätigungsmechanismus **28** für mehr als eine gegebene Anzahl innerhalb eines gegebenen Zeitraums verhindert. Dieses Merkmal ermöglicht es, eine Überdosierung des Patienten zu verhindern. Das Merkmal zur Verhinderung von Überdosierungen kann für jeden einzelnen Patienten oder für besondere Patientengruppen gestaltet werden. Beispielsweise kann der Mikroprozessor so programmiert werden, dass die Freisetzung von mehr als etwa 30 Einheiten Insulin pro Tag verhindert wird, wenn die Dosierung für den Patienten normalerweise

etwa 25 Einheiten eines Insulinarzneistoffs pro Tag beträgt. Die Vorrichtung kann so gestaltet werden, dass diese Sperrfunktion abgeschaltet wird, so dass Insulin in einer Notfallsituation abgegeben werden kann.

[0136] Die Vorrichtung kann nur als Sensor verwendet werden. Insbesondere kann das Insulin von einer separaten Vorrichtung, wie z.B. von einem Trockenpulverinhalator, eingeatmet werden. Danach wird der Sensorteil der Vorrichtung genutzt, um den Einatem-Ausatemvorgang der Erfindung durchzuführen. Der Einatem-Ausatemvorgang der Erfindung kann in verschiedenen, zeitlich gesteuerten Intervallen nach der Abgabe von vernebeltem Insulin mehrmals durchgeführt werden. Der Einatem-Ausatemvorgang kann jederzeit nach der Abgabe je nach dem Bedarf des Patienten, die Glukosekonzentration zu vermindern, durchgeführt werden. In einer Ausführungsform wird der Einatem-Ausatemvorgang 20 min und erneut 40 min nach der Abgabe von vernebeltem Insulin durchgeführt. Der Vorgang kann jedoch in 1 min-Intervallen, 5 min-Intervallen, 10 min-Intervallen, 20 min-Intervallen oder 30 min-Intervallen nach der Abgabe einer vernebelten Insulindosis durchgeführt werden.

[0137] Der Mikroprozessor **26** der Erfindung kann mit externen Vorrichtungen verbunden werden, die es ermöglichen, dass eine externe Information in den Mikroprozessor der Erfindung übertragen und innerhalb des in dem Mikroprozessor zur Verfügung stehenden nichtflüchtigen Lese/Schreib-Speichers gespeichert wird. Der Mikroprozessor der Erfindung kann dann sein Arzneistoffabgabeverhalten auf der Basis dieser Information ändern, die von den externen Vorrichtungen übertragen worden ist. Alle Merkmale der Erfindung werden in einer tragbaren, programmierbaren batteriebetriebenen handgehaltenen Vorrichtung zur Verwendung durch den Patienten bereitgestellt, die eine Größe aufweist, die im Vergleich zu bekannten Dosierinhalatorvorrichtungen günstig ist.

[0138] Der Mikroprozessor **26** der vorliegenden Erfindung ist so programmiert, dass er das Überwachen und das Aufzeichnen von Daten von der Einatemströmungsüberwachungseinrichtung ohne Abgabe von Arzneistoffen erlaubt. Dies wird durchgeführt, um das Einatemströmungsprofil des Patienten bei einer gegebenen Anzahl von Überwachungsereignissen zu charakterisieren, wobei die Überwachungsereignisse vorzugsweise vor den Dosierereignissen stattfinden. Nach der Durchführung eines Überwachungsereignisses kann der bevorzugte Punkt für die Arzneistoffabgabe innerhalb des Einatemzyklus berechnet werden. Dieser berechnete Punkt ist eine Funktion der gemessenen Einatemströmungsgeschwindigkeit sowie des berechneten kumulativen Einatemströmungsvolumens. Diese Information wird gespeichert

und verwendet, um eine Aktivierung der elektronischen Betätigungseinrichtung zu ermöglichen, wenn der Einatemzyklus während des Dosierereignisses wiederholt wird.

Behandlung mittels Insulin-Analoga

[0139] Die Verfahren der vorliegenden Erfindung können unter Verwendung eines beliebigen Insulintyps durchgeführt werden. Sie werden jedoch vorzugsweise unter Verwendung von rekombinant hergestelltem menschlichen Insulin durchgeführt. Es kann auch Insulin verwendet werden, das aus tierischen Quellen wie Rindern oder Schweinen extrahiert worden ist. In neuerer Zeit wurden Insulin-Analoga entwickelt. Insbesondere wurden neue Peptide entwickelt, wobei die Aminosäuresequenz des Peptids im Wesentlichen mit der Aminosäuresequenz von natürlich vorkommendem menschlichen Insulin übereinstimmt, jedoch kleinere Veränderungen dahingehend aufweist, dass eine Aminosäure gegen eine andere ausgetauscht worden ist. Diese kleinen Veränderungen haben wichtige physiologische Effekte bezüglich der Behandlung von Diabetes.

[0140] Andere allgemeine Typen von Insulin-Analoga werden gegenwärtig verwendet. Ein Typ von neuem Analogon wird von Lilly unter der Bezeichnung Lyspro verkauft und dieses Analogon wird nach der subkutanen Injektion schneller absorbiert. Ein weiterer Insulin-Analogon-Typ wird als superaktives Insulin bezeichnet. Im Allgemeinen weist superaktives Insulin gegenüber natürlichem menschlichen Insulin eine erhöhte Aktivität auf. Demgemäß kann ein derartiges Insulin in wesentlich kleineren Mengen verabreicht werden, wobei im Wesentlichen bezüglich der Verminderung der Serumglukosekonzentration die gleiche Wirkung erreicht wird. Ein anderer allgemeiner Analogon-Typ wird als hepatospezifisches Insulin bezeichnet. Hepatospezifische Insulin-Analoga sind in der Leber aktiver als in Fettgewebe und bieten mehrere Vorteile gegenüber gegenwärtig verfügbaren Insulintherapien. Hepatospezifische Analoga bieten während der peripheren subkutanen Verabreichung vorzugsweise eine hepatische Aufnahme und imitieren dadurch das metabolische Gleichgewicht zwischen der Leber und den peripheren Geweben genauer. Ein richtiges metabolisches Gleichgewicht ist ein bedeutender Teil einer korrekten Behandlung von Diabetes und eine Verabreichung über den intrapulmonalen Weg sollte bezüglich des Erreichens eines solchen Gleichgewichts Vorteile gegenüber einer intramuskulären Injektion aufweisen. Es kann erwünscht sein, Gemische von herkömmlichem Insulin mit Lyspro oder mit hepatospezifischem Insulin und/oder superaktiven Insulin-Analoga einzusetzen. Hepatospezifische Analoga sind in der veröffentlichten PCT-Anmeldung WO 90/12814, veröffentlicht am 1. November 1990, beschrieben, wobei die Anmeldung bezüglich ihrer Offenbarung hepatospezifische

Insulinanaloga und um andere Informationen zu offenbaren, die in den anderen Veröffentlichungen angegeben sind, auf die in der WO 90/12814 Bezug genommen wird, unter Bezugnahme in diese Beschreibung einbezogen ist.

[0141] Die US-Patentanmeldung mit der Seriennummer 974,558 beschreibt ein superaktives menschliches Insulin-Analogon, menschliches [10-Asparaginsäure-B]-Insulin, das gegenüber natürlichem menschlichen Insulin eine erhöhte Aktivität aufweist. Insbesondere wurde festgestellt, dass menschliches [10-Asparaginsäure-B]-Insulin vier- bis fünfmal wirksamer war als natürliche Insuline. Die US-Patentanmeldung mit der Seriennummer 273,957 und die internationale Anmeldung mit der Seriennummer PCT/US88/02289 beschreiben weitere superaktive Insulin-Analoga, menschliches des-Pentapeptid (B26-B30)-[Asp^{B10}, Tyr^{Be25}-α-carboxamid]-Insulin, menschliches (B26-B30)-[Glu^{B10}, Tyr^{B25}-α-carboxamid]-Insulin und weitere Insulin-Analoga von menschlichem Insulin der Formel des(B26-B30)-[X^{B10}, Tyr^{B25}-α-carboxamid]-Insulin, wobei X ein Rest ist, der an Position 10 der B-Kette substituiert ist. Diese Insulin-Analoga haben eine Wirksamkeit etwa im Bereich des 11- bis 20-fachen von natürlichem menschlichen Insulin. Alle vorstehend beschriebenen Insulin-Analoga umfassen Aminosäure-Substitutionen entlang der A- oder B-Ketten von natürlichem menschlichen Insulin, was die Wirksamkeit der Verbindung erhöht oder andere Eigenschaften der Verbindung verändert.

[0142] Mit Ausnahme von Lyspro werden die Insulin-Analoga gegenwärtig nicht in einem kommerziellen Maßstab für die Behandlung von Patienten verwendet. Lyspro und andere Insulin-Analoga, die entwickelt werden, könnten dahingehend mit der vorliegenden Erfindung anwendbar sein, dass die vorliegende Erfindung verwendet werden kann, um eine variable Dosierung als Reaktion auf ständig gemessene Serumglukosekonzentrationen bereitzustellen. Ferner ist die Abgabe von Insulin-Analoga über den intrapulmonalen Weg besonders bequem, da viele Insulin-Analoga wirksamer sind als gewöhnliches Insulin.

Verabreichungsverfahren

[0143] Der Effekt der Wiederholbarkeit der Dosierung aufgrund des eingeatmeten Gesamtvolumens ist eindrucklich in den [Fig. 9](#), [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#) gezeigt.

[0144] Insbesondere zeigt die [Fig. 9](#), dass die Glukoseplasmareaktion nach der Verabreichung durch Einatmen eng derjenigen nach einer subkutanen Injektion folgt. Der Graph zeigt die Verabreichung, wenn ein großes Volumen (H) an Luft eingeatmet wird und wenn ein kleines Volumen (L) an Luft einge-

atmet wird. Die in den [Fig. 9](#), [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#) gezeigten Daten sind Daten, die aus der Verabreichung an fünf gesunde männliche Freiwillige resultieren, wobei das Einatmen eines großen Volumens ein Einatmen von etwa 4 Liter repräsentiert und das Einatmen eines kleinen Volumens ein Einatmen von etwa 1,8 Liter repräsentiert. Wie es in der [Fig. 9](#) gezeigt ist, gibt es einige Unterschiede zwischen der Plasmaglukosereaktion, die zwischen der Abgabe durch Einatmen erhalten wird, und zwar abhängig davon, ob der Patient voll eingeatmet hat (Einatmen mit großem Volumen), verglichen mit nur einem partiellen Einatmen (Einatmen mit kleinem Volumen). Das in der [Fig. 10](#) gezeigte Seruminsulinprofil zeigt auch einen Unterschied zwischen dem Effekt, der abhängig davon erhalten wird, ob das Einatmen vollständig (großes Volumen) oder partiell (kleines Volumen) war. Der unterschiedliche Effekt, der zwischen einem großen und einem kleinen Volumen des eingeatmeten Gesamtvolumens erhalten wird, ist bei dem in der [Fig. 11](#) gezeigten kürzeren Zeitraum eindrucklicher.

[0145] Die Unterschiede zwischen den erhaltenen Seruminsulinprofilen hängen davon ab, ob der Patient beim Einatmen von Insulin einen Vorgang mit großem Volumen oder einen Vorgang mit kleinem Volumen durchführt. Das Verständnis, dass dieser Unterschied vorliegt, und die Berücksichtigung dieses Unterschieds sind wichtig, um wiederholbare Dosierungen zu erhalten. Durch die Verwendung der vorliegenden Erfindung kann das Gesamtvolumen der eingeatmeten Luft gemessen werden. Der Patient wird spezifisch angewiesen, maximal einzuatmen, d.h. nach der Verabreichung des Arzneistoffs ein maximales Einatmen fortzusetzen. Der Patient wird sich immer auf der Kurve mit dem großen Volumen befinden und die Menge des an den Patienten abgegebenen Insulins kann einfach bestimmt werden. Es ist auch möglich, den Patienten anzuweisen, bis zu einem gegebenen Punkt einzuatmen, worauf die Vorrichtung so eingestellt wird, dass sie ein weiteres Einatmen verhindert. Dadurch würde der Patient gemäß den Figuren auf die Kurve des kleinen Volumens gelangen. Obwohl dies weniger effizient wäre, könnte die Wiederholbarkeit der Dosierung erhalten werden.

[0146] Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist eindrucklich in der [Fig. 12](#) gezeigt. Insbesondere ist in der [Fig. 12](#) gezeigt, dass dann, wenn ein Einatmen zur Insulinabgabe verwendet wird, die Menge des Insulins, die für den Patienten zur Verfügung steht, während der ersten zehn Minuten diejenige einer subkutanen Verabreichung übersteigt. Wenn folglich ein Patient Insulin benötigt, ist ein schnelles Verabreichen, wie z.B. durch Einatmen, sehr effektiv. Gemäß der [Fig. 12](#) ist die Bioeffektivität der Einatmungsabgabe nach 10 min geringer als die Bioeffektivität einer subkutanen Verabreichung und danach kontinuierlich geringer.

[0147] Die erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst die Freisetzung einer flüssigen, fließfähigen Insulinformulierung aus einzelnen Einmal-Behältern, die in einer Verpackung miteinander verbunden sein können. Dies ist deshalb erwünscht, da der flüssige, fließfähige Arzneistoff in einer sterilen Umgebung verpackt wird und aus diesem Grund keine zusätzlichen Materialien wie fungizide Mittel, bakteriostatische Mittel und Konservierungsstoffe erfordert und vorzugsweise auch nicht umfasst, die normalerweise in einer flüssigen Formulierung erforderlich sind, wenn die Formulierung geöffnet, der Luft ausgesetzt, verschlossen und später erneut verwendet wird. Für jede Arzneistofffreisetzung werden ein neuer Behälter und eine neue Membran verwendet. Folglich sind die Membran und der Behälter Einmalartikel, wodurch ein Verstopfen von Poren verhindert wird, das bei wiederholter Verwendung auftritt. Um ein Verstopfen zu verhindern, ist es bevorzugt, einen Vorfilter zu verwenden. Der Vorfilter weist eine viel höhere Porosität auf als die poröse Membrandüse, umfasst jedoch ein viel kleineres Loch. Folglich wird der Vorfilter jedwede Teilchen innerhalb der Formulierung ausfiltern, jedoch die freie Bewegung der Formulierung durch den Filter ermöglichen. Ein Behälter mit einem darin einbezogenen Vorfilter ist in der US-Patentanmeldung Nr. 08/804,041 beschrieben, die am 24. Februar 1997 angemeldet worden ist.

[0148] Wenn ein Arzneistoff unter Verwendung der Inhalationsvorrichtung der vorliegenden Erfindung verabreicht wird, dann kann das gesamte Dosierereignis die Verabreichung von 10 µl bis 10 ml einer Arzneistoffformulierung umfassen. Mehr bevorzugt umfasst das gesamte Dosierereignis jedoch die Verabreichung von etwa 50 µl bis 1000 µl der Arzneistoffformulierung. Sehr kleine Arzneistoffmengen (z.B. Nanogrammmengen) können in einem pharmazeutisch verträglichen flüssigen Vehikelmateriale gelöst oder dispergiert werden, um eine flüssige fließfähige Formulierung bereitzustellen, die leicht vernebelt werden kann. Der Behälter wird die Formulierung enthalten, die Insulin in einer Menge von etwa 0,5 Einheiten bis 5 Einheiten, mehr bevorzugt von etwa 1 Einheit aufweist. Die große Variation bei den Mengen, die abgegeben werden können, ist auf die große Variation bei der Abgabeffizienz für verschiedene Vorrichtungen, bei den Formulierungen und auf verschiedene Patientenbedürfnisse zurückzuführen.

[0149] Das gesamte Dosierereignis kann mehrere Einatemvorgänge durch den Patienten umfassen, wobei der Arzneistoff für jeden der Einatemvorgänge von der Vorrichtung bereitgestellt wird. Beispielsweise kann die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie den Inhalt eines einzelnen Behälters freisetzt oder auf einer Packung von miteinander verbundenen Behältern von einem Behälter zum nächsten Behälter fortfährt. Die Abgabe kleinerer Mengen aus mehreren Behältern kann Vorteile haben. Da von

jedem Behälter und bei jedem Einatemvorgang nur kleine Mengen abgegeben werden, hat selbst ein vollständiges Versagen der Abgabe eines Arzneistoffs bei einem gegebenen Einatemvorgang keine große Signifikanz und wird die Reproduzierbarkeit des Dosierereignisses nicht ernsthaft stören. Da ferner bei jeder Einatmung relativ kleine Mengen abgegeben werden, kann der Patient wenige zusätzliche Insulineinheiten sicher verabreichen, ohne eine Überdosierung befürchten zu müssen.

[0150] Zusätzlich zur Wirksamkeit des Arzneistoffs und der Abgabeffizienz muss die Arzneistoffempfindlichkeit berücksichtigt werden. Die vorliegende Erfindung ermöglicht die Variation der Dosierung im Zeitverlauf, wenn sich die Empfindlichkeit und/oder die Anwender-Compliance und/oder die Lungeneffizienz im Zeitverlauf verändert bzw. verändern.

[0151] Auf der Basis der vorstehenden Erläuterungen sollte beachtet werden, dass sich die Insulindosierung oder die Insulinmenge, die tatsächlich von der Vorrichtung freigesetzt wird, auf der Basis des am kürzesten zurückliegenden Überwachungsereignisses ändern kann, bei dem die Einatemströmung des Einatemvorgangs eines Patienten gemessen wird.

[0152] Eines der wichtigen Merkmale und einer der wichtigen Vorteile der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass der Mikroprozessor so programmiert werden kann, dass er bezüglich der Dosierzeiten eine Anzahl verschiedener Kriterien berücksichtigt. Beispielsweise kann der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er ein minimales Zeitintervall zwischen Dosierungen umfasst, d.h. nach einer gegebenen Abgabe kann eine weitere Dosierung nicht abgegeben werden, bis eine bestimmte Zeit vergangen ist. Zweitens kann die Zeitsteuerung der Vorrichtung so programmiert werden, dass es nicht möglich ist, die Verabreichung einer eingestellten maximalen Arzneistoffmenge innerhalb einer gegebenen Zeit zu überschreiten. Beispielsweise könnte die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie die Abgabe von mehr als zehn Insulineinheiten innerhalb einer Stunde für einen Patienten mit geringen Insulinanforderungen verhindert, oder mehr für einen Patienten, der eine hohe Insulindosis benötigt. Ferner kann die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie beide Kriterien berücksichtigt. Folglich kann die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie ein minimales Zeitintervall zwischen Dosierungen und eine maximale Menge eines innerhalb eines gegebenen Zeitraums freizusetzenden Arzneistoffs umfasst. Beispielsweise könnte der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er die Freisetzung von maximal zehn Insulineinheiten innerhalb einer Stunde erlaubt, die nur in Mengen von einer Einheit freigesetzt werden können, wobei jede Freisetzung durch minimal fünf Minuten getrennt ist.

[0153] Das Dosierungsprogramm kann mit einer gewissen Flexibilität gestaltet werden. Wenn der Patient pro Tag beispielsweise normalerweise 25 Insulineinheiten benötigt, dann kann der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er nach der Verabreichung von 25 Einheiten innerhalb eines gegebenen Tags eine Warnung ausgibt und die Warnung danach fortsetzt, um den Anwender vor möglichen Überdosierungen zu warnen. Durch Bereitstellen einer Warnung und nicht einer Sperrung ermöglicht es die Vorrichtung, dass der Patient aufgrund einer verminderten Lungenfunktion, einer anderen Ernährung und/oder zur Berücksichtigung einer Fehlabbgabe von Insulin, wie z.B. aufgrund von Husten oder Schnupfen während einer versuchten Abgabe, gegebenenfalls zusätzliches Insulin verabreicht.

[0154] Die Fähigkeit zur Verhinderung einer Überdosierung ist ein Charakteristikum der Vorrichtung, und zwar aufgrund der Fähigkeit der Vorrichtung, die Menge des freigesetzten Insulins und die ungefähre Menge an Insulin, die an den Patienten abgegeben worden ist, zu überwachen, und zwar auf der Basis der Überwachung verschiedener Lungenfunktionsparameter. Die Fähigkeit der vorliegenden Vorrichtung, eine Überdosierung zu verhindern, ist nicht nur auf ein Überwachungssystem zurückzuführen, das eine weitere manuelle Betätigung eines Knopfs verhindert. Wie vorstehend erläutert, wird die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendete Vorrichtung nicht manuell betätigt, sondern als Reaktion auf ein elektrisches Signal, das von einem Mikroprozessor (der Daten von einer Überwachungsvorrichtung wie z.B. einer Vorrichtung empfangen hat, welche die Einatemströmung überwacht) empfangen worden ist, und sie ermöglicht die Betätigung der Vorrichtung nach dem Erreichen eines optimalen Punkts in einem Einatemzyklus. Beim Einsatz der vorliegenden Erfindung wird jede Betätigung der Vorrichtung einen Arzneistoff an den Patienten dadurch verabreichen, dass die Vorrichtung als Reaktion auf das Einatmen des Patienten ausgelöst wird. Insbesondere ermöglicht die bevorzugte Ausführungsform der Vorrichtung keine Freisetzung von Insulin lediglich durch die manuelle Betätigung eines Knopfs zum Auslösen eines Sprühstoßes von Insulin in die Luft oder einen Behälter.

[0155] Es sind viele verschiedene Ausführungsformen der Abgabevorrichtung der Erfindung vorgesehen. Gemäß einer Ausführungsform ist es erforderlich, ein manuelles Spannen der Vorrichtung durchzuführen. Dies bedeutet, dass Energie z.B. durch Zurückziehen einer Feder gespeichert wird, so dass z.B. ein Kolben unter dem Arzneistoff-enthaltenden Behälter angeordnet werden kann. In einer entsprechenden Weise kann ein Kolben, der mit einer Feder verbunden ist, zurückgezogen werden, so dass dieser dann, wenn er freigegeben wird, Luft durch die Luftverteilungsentlüftungsöffnungen drücken wird.

Das automatische Spannen von durch Kraft betätigten Lagersystemen sowohl für die Arzneistoffformulierung als auch für die Luftströmung kann getrennt oder in einer Einheit durchgeführt werden. Ferner kann ein System manuell und das andere automatisch ausgeführt werden. Gemäß einer Ausführungsform wird die Vorrichtung manuell gespannt, jedoch automatisch und elektronisch auf der Basis einer Überwachung der Einatemströmung des Patienten ausgelöst. Die Formulierung kann auf verschiedenartige Weise physisch durch die poröse Membran bewegt werden. Die Formulierung kann durch die Membran mit einem Kolben gedrückt werden, oder die Membran kann, ohne Kraft auf die Formulierung auszuüben, bei Frequenzen in Schwingungen versetzt werden, die ausreichend sind, um ein Aerosol zu erzeugen. Eine Kombination aus einem Ausstoßen unter Krafteinwirkung und Schwingungen könnte eingesetzt werden. Wie es vorstehend angegeben worden ist, kann das Ausmaß der ausgeübten Kraft z.B. durch Spannen der Feder in einem größeren Ausmaß, um eine größere Kraft auszuüben, variiert werden. Das Ausüben einer geringeren Kraft wird dazu führen, dass der Kolben nur einen Teil des Behälterinhalts durch die poröse Membran ausstößt.

[0156] Der Mikroprozessor **26** der vorliegenden Erfindung umfasst vorzugsweise eine Zeitsteuervorrichtung. Die Zeitsteuervorrichtung kann elektrisch mit visuellen Anzeigesignalen sowie mit Audioalarmsignalen verbunden werden. Obwohl Insulin im Allgemeinen je nach Bedarf verabreicht wird, kann der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er unter Verwendung der Zeitsteuervorrichtung zulässt, dass ein visuelles Signal oder ein Audiosignal gesendet wird, wenn es normalerweise erwartet würde, dass sich der Patient Insulin verabreicht. Zusätzlich zur Anzeige der Verabreichungszeit (vorzugsweise durch ein Audiosignal) kann die Vorrichtung die Menge des Insulins, die verabreicht werden sollte, durch eine Sichtanzeige anzeigen. Beispielsweise könnte der Audioalarm durch einen Ton den Patienten alarmieren, dass das Insulin verabreicht werden sollte. Gleichzeitig könnte die Sichtanzeige „eine Dosierungseinheit“ als die zu verabreichende Menge des Arzneistoffs (der Anzahl der Behälter) anzeigen. An diesem Punkt könnte ein Überwachungsereignis stattfinden. Nach dem Abschluss des Überwachungsereignisses würde die Verabreichung fortgesetzt werden und die Sichtanzeige würde kontinuierlich die verbleibende Menge an Insulin anzeigen, die verabreicht werden sollte. Nachdem die vorbestimmte Dosis (die angegebene Anzahl von Behältern) verabreicht worden ist, würde die Sichtanzeige anzeigen, dass das Dosierereignis beendet ist. Wenn der Patient das Dosierereignis durch Verabreichen der angegebenen Menge des Arzneistoffs nicht vollständig abgeschlossen hat, würde der Patient durch die Initiierung eines anderen Audiosignals daran erinnert werden, gefolgt von einer Sichtanzeige,

die den Patienten anweist, die Verabreichung fortzusetzen.

[0157] Zusätzliche Informationen bezüglich der Dosierung von Insulin finden sich in Harrison's Principles of Internal Medicine (neueste Auflage), und im Drug Evaluation Manual, 1993 (AMA-Division of Drugs and Toxicology), die beide von McGraw Hill Book Company, New York, veröffentlicht werden.

Wiederholbare Dosierung

[0158] Die Vorrichtung **40**, die schematisch in der [Fig. 4](#) gezeigt ist, kann insbesondere folgendermaßen betrieben werden. Ein Behälter **1** wird in die Vorrichtung **6** eingebracht. Die Vorrichtung wird dann gespannt, was bedeutet, dass der Kolben, wie z.B. der mit Federdruck beaufschlagte Kolben **24** gespannt wird (d.h. die Feder wird zu einer Bereitschaftsposition gespannt). (Der Behälter **1** kann durch eine Nocke, die von einem Elektromotor gedreht wird, gequetscht werden.) Gegebenenfalls wird ein weiterer Kolben (nicht gezeigt) gespannt, der zum Zusammendrücken der flüssigen Formulierung in einem Doppelbehältersystem verwendet wird. Ferner wird ein Behälter **1** der Verpackung in Position bewegt und jegliche Abdeckung wird von der porösen Membran **3** abgelöst. Danach zieht der Patient Luft von dem Mundstück **30** und das Einatemprofil des Patienten wird unter Verwendung des Mikroprozessors **26** entwickelt. Nachdem das Einatemprofil bestimmt worden ist, berechnet der Mikroprozessor einen Punkt innerhalb des Einatemprofils, bei dem der Arzneistoff freigegeben werden sollte, um die Wiederholbarkeit der Dosierung zu maximieren, z.B. durch Auftragen einer Kurve der Atmungsgeschwindigkeit gegen die Zeit und Bestimmen des Punkts auf der Kurve, von dem es am wahrscheinlichsten ist, dass er eine Wiederholbarkeit der Dosierung bereitstellt. Um das erfindungsgemäße Verfahren durchzuführen ist es jedoch nicht erforderlich, eine Kurve der Atmungsgeschwindigkeit gegen die Zeit aufzutragen. Die Vorrichtung kann so eingestellt werden, dass die Dosis wiederholt an etwa dem gleichen Punkt bezüglich der Einatemströmungsgeschwindigkeit und dem Einatemvolumen bereitgestellt wird. Wenn die Vorrichtung jedes Mal bei der gleichen Einatemströmungsgeschwindigkeit und dem gleichen Einatemvolumen ausgelöst wird, dann wird der Patient im Wesentlichen die gleiche Dosis in die Lunge erhalten. Beide Kriterien müssen gemessen und zum Auslösen verwendet werden, um eine Wiederholbarkeit zu erhalten.

[0159] Der Mikroprozessor der vorliegenden Erfindung kann so programmiert werden, dass er den Arzneistoff auf der Basis aller oder einiger der nachstehenden Parameter freisetzt.

- (1) Die Vorrichtung sollte so programmiert werden, dass sie das eingeatmete und ausgeatmete

Gesamtvolumen des Patienten misst. Nach der Bestimmung des Lungengesamt volumens des Patienten sollte die Vorrichtung so eingestellt werden, dass sie dem Patienten durch ein Signal anzeigt, das Einatmen bei jeder Arzneistoffabgabe in dem gleichen Ausmaß fortzusetzen, und vorzugsweise sollte der Patient durch ein Signal angezeigt bekommen, das Einatmen in dem maximalen Ausmaß fortzusetzen, um sowohl eine maximale Effizienz der Dosierung als auch eine Wiederholbarkeit der Dosierung zu erreichen. Es sollte beachtet werden, dass die Effizienz in gewissem Maß geopfert wird, um eine maximale Wiederholbarkeit der Dosierung sicherzustellen.

(2) Die Abgabe sollte bei einer Einatemströmungsgeschwindigkeit im Bereich von etwa 0,10 bis etwa 2,0 Liter/Sekunde stattfinden (eine Effizienz kann durch eine Abgabe bei einer Strömungsgeschwindigkeit im Bereich von 0,2 bis etwa 1,8 Liter/Sekunde und mehr bevorzugt von 0,15 bis 1,7 Liter/Sekunde erhalten werden). Die Wiederholbarkeit der Abgabe wird durch Freisetzen bei im Wesentlichen der gleichen Einatemströmungsgeschwindigkeit bei jeder Arzneistofffreisetzung erhalten. Gleichzeitig sollte die Abgabe an einem Punkt im Einatemvolumen des Patienten von etwa 0,05 bis etwa 2,0 Liter stattfinden (eine effizientere Abgabe kann durch eine Abgabe im Bereich von 0,15 bis 0,8 Liter und mehr bevorzugt von 0,15 bis etwa 0,4 Liter erhalten werden). Die Wiederholbarkeit der Abgabe wird durch Abgeben bei dem gleichen Einatemvolumen bei jeder Arzneistofffreisetzung erhalten. Bezüglich der vorliegenden Erfindung sollte beachtet werden, dass das eingeatmete Gesamtvolumen von dem Volumen verschieden ist, das für den Auslösepunkt eingestellt worden ist. Wie es hier beschrieben worden ist, sollte der Arzneistoff an den Patienten freigesetzt werden, wenn das Volumen vorzugsweise in einem Bereich von 0,15 bis etwa 0,4 Liter liegt. Nachdem der Arzneistoff an diesem Volumenpunkt freigesetzt worden ist, sollte der Patient damit fortfahren, in einem maximalen Ausmaß einzuatmen, z.B. insgesamt etwa 4 Liter einzuatmen, um die Effizienz und die Wiederholbarkeit der Dosierung zu verbessern.

(3) Die Abgabe wird durch Bereitstellen eines Systems verbessert, das Teilchen für die systemische Abgabe erzeugt, wobei die Teilchen im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 12,0 μm , vorzugsweise von 0,5 bis 6 μm und insbesondere von 0,5 bis etwa 3 μm vorliegen.

(4) Es ist bevorzugt, dass eine Konzentration des Arzneistoffs in dem Träger im Bereich von etwa 0,01 bis etwa 12,5 %, vorzugsweise von 0,1 bis 10 % vorliegt. Durch Aufrechterhalten der Konzentration des Arzneistoffs in dem Träger in diesem Bereich ist es möglich, Teilchen zu erzeugen, die etwas größer sind, als dies für die Abgabe erwünscht ist, jedoch die Größe dieser Teilchen

durch Verdampfen des Trägers zu vermindern.

(5) Luft, die in den Strömungsweg der vernebelten Teilchen gezogen wird, kann durch Zuführen von Energie von etwa 20 Joule bis 100 Joule und vorzugsweise von 20 Joule bis 50 Joule pro 10 µl der Formulierung erwärmt werden. Die erwärmte Luft unterstützt bei der Verminderung des Effekts der Feuchtigkeit und verdampft den Träger von den Teilchen, wodurch kleinere Teilchen zum Einatmen bereitgestellt werden.

(6) Durch das Ziehen von Luft durch den Patienten in den vernebelten Nebel wird der vernebelten Formulierung Luft in einer Menge von etwa 50 ml bis 2 Liter pro 10 µl der Aerosolformulierung hinzugefügt.

(7) Eine Schwingung kann auf der porösen Membran im Bereich von 575 bis 32000 Kilohertz, vorzugsweise von 1000 bis 17000 Kilohertz und insbesondere von 2000 bis 4000 Kilohertz erzeugt werden.

(8) Die Porengröße der Membran wird in einem Bereich von 0,25 bis etwa 6,0 µm, vorzugsweise von 0,5 bis 3 µm und insbesondere von 1 bis 2 µm reguliert. Diese Größe bezieht sich auf den Durchmesser der Pore, durch welche die Formulierung die Membran verlässt. Der Durchmesser der Öffnung, in welche die Formulierung strömt, kann das 2- bis 20-fache dieses Durchmessers betragen, wodurch eine konische Konfiguration bereitgestellt wird.

(9) Die Viskosität der Formulierung und die Membranporosität beeinflussen den Druck, der ausgeübt werden muss, um die Formulierung in einem gegebenen Zeitraum durch die Poren zu drücken und die Viskosität sollte in einem Bereich von 25 % bis 1000 % der Viskosität von Wasser liegen.

(10) Der Extrusionsdruck wird im Bereich von 50 bis 600 psi und vorzugsweise von 100 bis 750 psi reguliert. Niedrigere Drücke können durch die Verwendung der konischen Konfiguration für die Porengröße erhalten werden.

(11) Der Mikroprozessor sollte auch mit Informationen bezüglich der Umgebungstemperatur und des Atmosphärendrucks versorgt werden. Die Temperatur liegt vorzugsweise nahe bei Raumtemperatur, d.h. in einem Bereich von 15 bis 30°C. Der Atmosphärendruck beträgt im Allgemeinen 1 atm oder in großen Höhen etwas weniger, z.B. etwa 75 % von 1 Atmosphäre.

(12) Um eine konsistente Dosierung bereitzustellen, sollte das Verhältnis des Trägers zum Arzneistoff konstant gehalten werden und höher konzentrierte Insulinformulierungen sind mehr bevorzugt.

(13) Vorzugsweise wird eine Trocknungseinrichtung verwendet, um Wasserdampf aus der Luft zu entfernen, die vom Patienten in den Strömungsweg gezogen wird.

(14) Die Poren sind in der porösen Membran vorzugsweise in einer länglichen ovalen oder länglichen rechteckigen Konfiguration angeordnet.

Durch Konfigurieren der Poren auf diese Weise und durch Ziehen von Luft senkrecht über die kleinere Abmessung der Konfiguration ist es möglich, die Zahl der Zusammenstöße zwischen Teilchen zu vermindern und dadurch Teilchenzusammenstöße zu vermeiden, die zu einer Ansammlung führen.

(15) Die Dicke der Membran wird vorzugsweise im Bereich von 5 bis 200 µm oder mehr bevorzugt von 10 bis 50 µm reguliert. Dünnere Membranen sind dahingehend geeignet, dass weniger Druck erforderlich ist, um die Formulierung durch die Membran zu drücken. Die Membran hat eine Zugfestigkeit von 345 bis 1380 bar (5000 bis 20000 psi), vorzugsweise von 552 bis 1100 bar (8000 bis 16000 psi) und insbesondere von 965 bis 1100 bar (14000 bis 16000 psi).

(16) Die Membran ist so konfiguriert, dass sie eine konvexe Konfiguration aufweist, die in die sich schneller bewegend Luft vorragt, die durch den Einatemvorgang des Patienten erzeugt wird, oder sie ist so gestaltet, dass sie flexibel ist, so dass sie eine konvexe Konfiguration annimmt, wenn die Formulierung durch die Membran gedrückt wird.

(17) Nachdem der Mikroprozessor mit Informationen bezüglich der vorstehenden Parameter oder Messungen versorgt worden ist, wird ein Arzneistofffreisetzungspunkt ausgewählt, wobei der Mikroprozessor kontinuierlich bei jeder Arzneistoffabgabe im Wesentlichen zu dem gleichen Auslösepunkt zurückkehrt, so dass eine Wiederholbarkeit der Dosierung erhalten wird.

[0160] Nachdem der Arzneistoff abgegeben worden ist, ist es möglich, jedwede Messungen bezüglich der Strömung und/oder des Volumens zu unterbrechen. Es ist jedoch bevorzugt, die Messungen bezüglich beider Kriterien nach der Freisetzung des Arzneistoffs fortzusetzen. Durch Fortsetzen der Messungen kann die Angemessenheit des jeweiligen Arzneistoffabgabevorgangs dieses Patienten bestimmt werden. Alle diese Ereignisse werden von dem Mikroprozessor aufgezeichnet. Die aufgezeichnete Information kann dem Betreuer zur Analyse zur Verfügung gestellt werden. Beispielsweise kann der Betreuer bestimmen, ob der Patient den Einatemvorgang richtig durchgeführt hat, um den Arzneistoff richtig abzugeben, und der Betreuer kann bestimmen, ob das Einatemprofil des Patienten durch den Arzneistoff beeinflusst wird.

Überwachung der Diabetes-Kontrolle

[0161] Alle Verfahren zur Behandlung von Diabetes umfassen in irgendeiner Weise die Messung von Glukosekonzentrationen. Derartige Messungen sind notwendig, um eine geeignete Dosierung einzustellen und eine Überdosierung von Insulin zu vermeiden, die zu einer tödlichen Hypoglykämie führen kann. Messungen der Glukose im Urin allein sind ungenü-

gend, um die Diabetes-Kontrolle zu bewerten und die mittleren Plasma-Glukosewerte in einen annähernd normalen Bereich zu bringen, da der Urin frei von Glukose sein wird, wenn die Plasma-Konzentration relativ normal ist. Aus diesem Grund wird die "Glukoseüberwachung zu Hause" bei denjenigen Patienten eingesetzt, die durch kontinuierliche subkutane Insulininfusions- (CSII) oder mehrfache subkutane Injektionstechniken (MSI) behandelt werden. Eine solche Überwachung erfordert Kapillarblut, das auf eine im Wesentlichen schmerzfreie Weise unter Verwendung einer kleinen, durch eine Feder ausgelöste Vorrichtung erhalten werden kann, die als Autolet™ bezeichnet und von der Ulstr Scientific Incorporated hergestellt wird und mit kleinen Einweg-Lanzetten ausgestattet ist. Die Glukosemenge wird unter Verwendung von chemisch imprägnierten Streifen analysiert, die in einem kommerziell erhältlichen Reflexionsmessgerät abgelesen werden. Ein kommerziell erhältlicher Streifen wird als Chemstrip bG bezeichnet (hergestellt von Bio-Dynamics). Der Chemstrip bG kann durch optische Prüfung unter Verwendung einer Zweifarbenskala zufriedenstellende Werte liefern, so dass kein Reflexionsmessgerät erforderlich ist. Eine häufige Messung der Plasmaglukose (ein gutes Standardprogramm verwendet sieben oder acht Tests während eines Zeitraums von 24 Stunden) erlaubt eine vernünftige Bewertung der mittleren Plasmaglukosekonzentrationen während des Tages und bestimmt die Einstellung der Insulindosierung.

[0162] Die Verfahrensweise der vorliegenden Erfindung wird vorzugsweise in Kombination mit einer genau gesteuerten Einrichtung zur Überwachung der Serumglukosekonzentrationen verwendet. Insbesondere wird die erfindungsgemäße Arzneistoffabgabevorrichtung verwendet, um Insulindosen über den intrapulmonalen Weg zu verabreichen. Die Dosen können in etwas kleineren Mengen verabreicht werden, wie sie im Allgemeinen durch Injektion verabreicht werden. Die verabreichte Insulinmenge kann einfach dadurch eingestellt werden, dass kleinere Mengen im Allgemeinen unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verfahrensweise der intrapulmonalen Abgabe verabreicht werden.

[0163] Nachdem eine vernebelte Insulindosis erzeugt und in die Lungen des Patienten eingeatmet worden ist, kann der Einatem-Ausatemborgang zu einer beliebigen Zeit fortgesetzt werden. Die Durchführung des Vorgangs stellt Vorteile dahingehend bereit, dass er die Geschwindigkeit erhöht, mit der das Insulin in das Kreislaufsystem eintritt und dadurch ermöglicht, dass die Menge an zusätzlichem Insulin, die der Patient gegebenenfalls benötigt, um die Glukosekonzentration in geeigneter Weise einzustellen, genauer gesteuert werden kann. Wenn der Vorgang nicht durchgeführt wird, muss eine längere Zeit vergehen, bis der Patient sicher sein kann, dass nicht bereits ausreichend Insulin absorbiert worden ist. Ungeach-

tet der Art und Weise, durch die Insulin verabreicht wird, d.h. durch Injektion oder durch Einatmen, gibt es eine gewisse Verzögerungszeit zwischen der Verabreichung einer Dosis von Insulin und dessen Effekt auf die Serumglukosekonzentration. Folglich muss ungeachtet des Verabreichungsmittels und selbst dann, wenn der Einatem-Ausatemborgang durchgeführt wird, vor der Verabreichung von zusätzlichem Insulin einige Zeit verstreichen, so dass die Glukosekonzentration abnimmt, um eine Überdosierung zu vermeiden. Die Verwendung des Einatem-Ausatemborgangs vermindert die „Verzögerungs“-Zeit, die verglichen mit subkutanen Injektionen durch die intrapulmonale Verabreichung bereits vermindert ist. Ferner kann der Mikroprozessor, wie es vorstehend beschrieben worden ist, so programmiert werden, dass Überdosierungen verhindert werden.

[0164] Während des Tages, wenn Insulin verabreicht wird, werden die Serumglukosekonzentrationen häufig überwacht. Die Menge des verabreichten Insulins kann auf der Basis der überwachten Serumglukosekonzentrationen dosiert werden, d.h., wenn die Glukosekonzentration zunimmt, kann die Insulinmenge erhöht werden, und wenn festgestellt wird, dass die Glukosekonzentrationen sinken, kann die Insulindosierung vermindert werden.

[0165] Auf der Basis der hier beschriebenen Informationen in Kombination mit dem allgemeinen Wissen über die Insulindosierung und über Serumglukosekonzentrationen können computerlesbare Programme einfach entwickelt werden, die in Verbindung mit der Insulinabgabevorrichtung der vorliegenden Erfindung verwendet werden können. Insbesondere kann der Mikroprozessor programmiert werden, genaue Insulindosen abzugeben, die den besonderen Bedürfnissen des Patienten entsprechen, und zwar auf der Basis der Serumglukose-Überwachungsinformationen, die an den Mikroprozessor der erfindungsgemäßen Vorrichtung weitergeleitet werden. Ferner kann die im Mikroprozessor der Vorrichtung der Erfindung enthaltene Dosierungsinformation an einen separaten Computer und/oder eine Serumglukose-Überwachungsvorrichtung (vorzugsweise tragbar) übertragen werden, um für den jeweiligen Patienten den besten Behandlungs- und Dosierungsplan zu berechnen.

Insulin-enthaltende Formulierungen

[0166] In Verbindung mit der vorliegenden Erfindung kann eine Vielzahl verschiedener Insulinenthaltender Formulierungen verwendet werden. Der Wirkstoff in solchen Formulierungen ist Insulin, welches vorzugsweise rekombinant hergestelltes menschliches Insulin ist, jedoch kann es, wie vorstehend angegeben, auch aus tierischen Quellen extrahiertes Insulin umfassen. Ferner kann das Insulin ein Insulin-Analogon sein, das ein Analogon von menschl-

chem Insulin ist, das rekombinant hergestellt worden ist. Obwohl das Insulin und/oder das Analogon im Allgemeinen selbst als einziger Wirkstoff vorliegen wird, kann das Insulin mit einem zusätzlichen Wirkstoff wie einem Sulfonylharnstoff vorliegen. Solche Sulfonylharnstoffe werden jedoch im Allgemeinen getrennt verabreicht, um die Dosierung und die Serumglukosekonzentrationen genauer steuern zu können.

[0167] Die vorliegende Erfindung stellt eine große Flexibilität bezüglich der Arten von Insulin, die verabreicht werden sollen, bereit. Beispielsweise kann ein Behälter Insulin selbst oder Insulin in einer Kombination mit einem Insulin-Analogon oder jedwede Art oder Kombinationen verschiedener Insulin-Analoga umfassen. Ferner kann eine Verpackung erzeugt werden, bei der einzelne Behälter verschiedene Formulierungen umfassen, wobei die Formulierungen so gestaltet sind, dass sie einen bestimmten Effekt erzielen, z.B. schnell wirkendes Insulin oder Insulin, das schnell absorbiert wird. Der Patient kann zusammen mit dem Betreuer und einer sorgfältigen Überwachung die bevorzugte Insulindosierungsvorschrift bestimmen, die für den jeweiligen Patienten befolgt werden muss.

[0168] Ungeachtet des Wirkstoffs gibt es mehrere Grundtypen von Insulinformulierungen, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden können. Alle diese Formulierungen umfassen Insulin, vorzugsweise mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, der für die intrapulmonale Verabreichung geeignet ist.

[0169] Das Insulin kann als trockenes Pulver selbst bereitgestellt werden und gemäß einer weiteren Formulierung wird das Insulin oder der Wirkstoff in einer Lösungsformulierung bereitgestellt. Das trockene Pulver könnte direkt eingeatmet werden, und zwar dadurch, dass ein Einatmen nur bei der gleichen gemessenen Einatemströmungsgeschwindigkeit und dem gleichen gemessenen Einatemvolumen für jede Abgabe erlaubt wird. Das Pulver wird jedoch vorzugsweise in einem wässrigen Lösungsmittel gelöst, um eine Lösung zu erzeugen, die zur Erzeugung eines Aerosols zum Einatmen durch eine poröse Membran bewegt wird.

[0170] Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung kann eine beliebige Formulierung verwendet werden, die es ermöglicht, vernebelte Insulinformen herzustellen, die eingeatmet und über den intrapulmonalen Weg an einen Patienten abgegeben werden können. Spezielle Informationen bezüglich Formulierungen, die in Verbindung mit Vernebelungsabgabevorrichtungen verwendet werden können, sind in Remington's Pharmaceutical Sciences, Hrsg. A.R. Genaro (neueste Auflage), Mack Publishing Company, beschrieben. Bezüglich Insulinformulierungen wird auch auf Sciarra et al. [Journal of Pharmaceutical

Sciences, Band 65, Nr. 4, 1976] verwiesen.

[0171] Das Insulin ist vorzugsweise in einer Lösung enthalten, wie z.B. der Art von Lösung, die zur Injektion kommerziell zur Verfügung steht, und/oder anderen Lösungen, die für eine intrapulmonale Abgabe besser verträglich sind. Bei der Herstellung bevorzugter Formulierungen der Erfindung, die das Insulin, ein Vehikel und ein Lösungsmittel bereitstellen, kann ein beliebiges pharmazeutisch verträgliches Vehikel verwendet werden, mit der Maßgabe, dass es im Atemtrakt nicht toxisch ist.

[0172] Formulierungen umfassen das trockene Insulinpulver selbst und/oder mit einem Vehikel. Wenn eine solche Formulierung verwendet wird, kann sie in Kombination mit einem Gastreibmittel verwendet werden, wobei das Gastreibmittel über einer vorbestimmten Menge an getrocknetem Pulver freigesetzt wird, das in die Luft gedrückt und von dem Patienten eingeatmet wird. Es ist auch möglich, die Vorrichtung so zu konstruieren, dass eine vorbestimmte Menge an trockenem Pulver hinter einem Schieber angeordnet wird. Der Schieber wird in der gleichen Weise geöffnet wie das Ventil freigegeben wird, so dass die gleiche Einatemströmungsgeschwindigkeit und das gleiche Einatemvolumen wiederholt erhalten werden. Danach wird das trockene Pulver vom Patienten eingeatmet und das Insulin wird abgegeben. Wenn eine Lösung verwendet wird, dann wird die Vorrichtung von [Fig. 4](#) dazu verwendet, um eine vernebelte Form der Lösung zu erzeugen, die von dem Patienten eingeatmet werden kann.

[0173] Die Formulierungen der Erfindung können Insulin-enthaltende Liposome in Kombination mit einer Menge eines Alveolar-Tensidproteins umfassen, die wirksam ist, um den Transport der Liposomen durch die Lungenoberfläche und in das Kreislaufsystem des Patienten zu verstärken. Liposomen und Formulierungen, die solche enthalten, sind in der US-PS 5,006,343, veröffentlicht am 9. April 1991, beschrieben. Die in der US-PS 5,006,343 beschriebenen Formulierungen und die darin beschriebene Verfahrensweise können für die Anwendung von Insulin angepasst und in die Abgabevorrichtung der vorliegenden Erfindung einbezogen werden, um eine wirksame Behandlung von Patienten, die an Diabetes leiden, bereitzustellen.

[0174] Die Begriffe "Insulin" und "Insulin-Analogon" wurden vorstehend definiert. Bezüglich beider Begriffe wird vom Anmelder betont, dass eine Vielzahl kommerzieller Insulinformulierungen erhältlich ist. Schnell wirkende Präparate sind stets bei diabetischen Notfällen sowie CSII- und MSI-Programmen indiziert. Mittelschnelle Präparate werden bei herkömmlichen Dosierungsvorschriften und MSI-Dosierungsvorschriften verwendet. Es ist nicht möglich, die biologischen Reaktionen auf die verschiedenen Prä-

parate genau abzugrenzen, da Peakeffekte und die Peakdauer von Patient zu Patient schwanken und nicht nur von dem Verabreichungsweg, sondern auch von der Dosis abhängen. Die verschiedenen Insuline sind als schnell- (regulär, Semilente), mittelschnell- (NPH, Lente, Globin) und langwirkende (PZI, Ultralente) Präparate erhältlich, obwohl nicht alle Hersteller alle Arten anbieten. Lente- und NPH-Insulin werden in den meisten herkömmlichen Therapien verwendet und sind bezüglich ihrer biologischen Wirkungen im Wesentlichen äquivalent, obwohl Lente etwas mehr immunogen zu sein scheint und sich weniger gut mit regulärem Insulin mischt als NPH.

[0175] Das erfindungsgemäße Verfahren kann unter Verwendung einer tragbaren, handgehaltenen batteriebetriebenen Vorrichtung durchgeführt werden, in der eine Mikroprozessorkomponente gemäß der US-PS 5,404,871, veröffentlicht am 11. April 1995, und der US-PS 5,450,336, veröffentlicht am 12. September 1995 eingesetzt wird. Gemäß eines anderen Systems könnte das erfindungsgemäße Verfahren unter Verwendung der Vorrichtung, der Dosiereinheiten und des Systems der US 94/05825 mit den darin beschriebenen Modifizierungen durchgeführt werden. Insulin (bei dem es sich vorzugsweise um rekombinantes Insulin handelt) ist in einer wässrigen Formulierung enthalten, die durch Bewegen der Formulierung durch eine flexible poröse Membran vernebelt wird. Alternativ könnte das erfindungsgemäße Verfahren unter Verwendung einer mechanischen (nicht elektronischen) Vorrichtung durchgeführt werden. Dem Fachmann ist bekannt, dass verschiedene Komponenten mechanisch eingestellt werden können, um eine Betätigung bei einer gegebenen Einatemströmungsgeschwindigkeit (z.B. mit einem mit einer Feder vorgespannten Ventil) und bei einem gegebenen Volumen (z.B. mit einem drehbaren Schwungrad, das sich bei einem gegebenen Volumen um ein gegebenes Maß dreht) durchzuführen.

[0176] Das Insulin, das an den Patienten freigesetzt wird, kann in vielen verschiedenen Formen vorliegen. Beispielsweise kann das Insulin eine wässrige Lösung des Arzneistoffs sein, d.h. der Arzneistoff ist in Wasser gelöst und wird in kleine Teilchen verwandelt, um ein Aerosol zu erzeugen, das an den Patienten abgegeben wird. Alternativ kann der Arzneistoff in einer Lösung oder in einer Suspension vorliegen, bei der ein Treibmittel mit niedrigem Siedepunkt als Trägerfluid verwendet wird. In einer anderen Ausführungsform kann das Insulin in Form eines trockenen Pulvers vorliegen, das mit einer Luftströmung gemischt wird, um eine Abgabe des Arzneistoffs an den Patienten bereitzustellen. Ungeachtet der Art des Arzneistoffs oder der Form der Arzneistoffformulierung ist es bevorzugt, Arzneistoffteilchen mit einer Größe im Bereich von etwa 0,5 bis 12 μm zu erzeugen. Durch Erzeugen von Arzneistoffteilchen, die ei-

nen relativ engen Größenbereich aufweisen, ist es möglich, die Effizienz des Arzneistoffabgabesystems weiter zu erhöhen und die Wiederholbarkeit der Dosierung zu verbessern. Folglich ist es bevorzugt, dass die Teilchen nicht nur eine Größe im Bereich von 0,5 bis 12 μm aufweisen, sondern dass die mittlere Teilchengröße auch innerhalb eines engen Bereichs liegt, so dass 80% oder mehr der Teilchen, die an einen Patienten abgegeben werden, einen Teilchendurchmesser aufweisen, der innerhalb von $\pm 20\%$ der durchschnittlichen Teilchengröße, vorzugsweise innerhalb von $\pm 10\%$ und insbesondere von $\pm 5\%$ der durchschnittlichen Teilchengröße liegt.

[0177] Die Geschwindigkeit, mit welcher der vernebelte Arzneistoff an den Patienten freigesetzt wird, ist auch bezüglich des Erhaltens eines hohen Maßes an Wiederholbarkeit der Dosierung und des Bereitstellens eines hohen Prozentsatzes des Arzneistoffs wichtig, der an die Lungen des Patienten abgegeben wird. Insbesondere wird der Arzneistoff von einem Behälter in einer Richtung freigesetzt, die senkrecht zur Luftströmung des Patienten ist. Demgemäß kann der Arzneistoff in einem Behälter **1**, wie er in der [Fig. 3](#) gezeigt ist, direkt nach oben freigesetzt werden, so dass dessen Strömung bezüglich der Einatemströmung des Patienten, die direkt horizontal ist, in einem Winkel von 90° vorliegt. Nach der Freisetzung nimmt die Arzneistoffgeschwindigkeit ab und die Arzneistoffteilchen bleiben für einen ausreichenden Zeitraum suspendiert, so dass die Einatmung des Patienten den Arzneistoff in die Lungen des Patienten ziehen kann. Die Geschwindigkeit des in der Richtung von dem Arzneistofffreisetzungspunkt zu dem Patienten freigesetzten Arzneistoffs kann mit der Einatemströmungsgeschwindigkeit des Patienten übereinstimmen. Vorzugsweise ist sie jedoch geringer als die Einatemströmungsgeschwindigkeit des Patienten und insbesondere etwa Null. Die Geschwindigkeit kann geringfügig negativ sein, d.h. in einer Richtung weg von dem Patienten. Die Geschwindigkeit kann in einem Bereich von $-2,0$ Liter/Sekunde bis $2,0$ Liter/Sekunde liegen und beträgt vorzugsweise Null. Es ist nicht erwünscht, den Arzneistoff in Richtung des Patienten mit einer Geschwindigkeit abzugeben, die über der Geschwindigkeit der Atmung des Patienten liegt, da dies dazu führen kann, dass der Arzneistoff auf der Rückseite des Schlunds des Patienten abgelagert werden kann. Folglich sollte die Arzneistofffreisetzungsgeschwindigkeit gleich der Atemgeschwindigkeit oder kleiner als diese sein. Die tatsächliche Freisetzungsgeschwindigkeit kann abhängig von Faktoren wie z.B. der Teilchengröße, der Teilchenzusammensetzung und dem Abstand zwischen dem Freisetzungspunkt und dem Patienten variieren. Die Geschwindigkeit ist vorzugsweise derart, dass sich die Teilchen (aufgrund des Luftwiderstands) auf eine Geschwindigkeit von Null verlangsamen, nachdem sie eine Distanz von etwa 2 cm oder weniger zurückgelegt haben. Im

Allgemeines ist es umso besser, je kürzer die Distanz ist, die erforderlich ist, um die Teilchen auf eine Geschwindigkeit von Null zu verlangsamen.

[0178] Ein Aerosol kann durch Drücken des Arzneistoffs durch Poren einer Membran erzeugt werden, wobei die Poren eine Größe im Bereich von etwa 0,25 bis 6 µm, vorzugsweise von 0,5 bis 3,0 µm aufweisen. Wenn die Poren diese Größe haben, dann werden die Teilchen, die durch die Poren zur Erzeugung des Aerosols austreten, einen Durchmesser von etwa dem Doppelten des Durchmessers der Porenöffnung aufweisen, aus der die Formulierung austritt. Die Teilchengröße kann jedoch durch Zuführen von Wärme zu der Luft um die Teilchen und Verursachen eines Verdampfens des Trägers wesentlich vermindert werden. Arzneistoffteilchen können mit einer Luftströmung freigesetzt werden, welche die Teilchen innerhalb dieses Größenbereichs halten soll. Die Erzeugung kleiner Teilchen kann durch die Verwendung der Schwingungsvorrichtung erleichtert werden, die eine Schwingungsfrequenz im Bereich von etwa 800 bis etwa 4000 kHz bereitstellt. Dem Fachmann ist bekannt, dass verschiedene Einstellungen bei den Parametern durchgeführt werden können, wie z.B. der Größe der Poren, aus denen der Arzneistoff freigesetzt wird, der Schwingungsfrequenz und -amplitude, des Drucks und anderer Parameter bezogen auf die Konzentration, die Dichte, die Viskosität und die Oberflächenspannung der Formulierung, wobei berücksichtigt werden sollte, dass die Aufgabe darin besteht, vernebelte Teilchen mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 0,5 bis 12 µm bereitzustellen.

[0179] Die Arzneistoffformulierung kann eine flüssige Formulierung mit niedriger Viskosität sein. Die Viskosität des Arzneistoffs selbst oder in Kombination mit einem Träger ist nicht von besonderer Wichtigkeit, jedoch sollte beachtet werden, dass die Formulierung Eigenschaften aufweisen muss, die derart sind, dass sie aus Öffnungen der flexiblen oder konvexen Membran zur Bildung eines Aerosols herausgedrückt werden kann, z.B. unter Verwendung von 1,38 bis 27,6 bar (20 bis 400 psi) zur Bildung eines Aerosols, das vorzugsweise eine Teilchengröße im Bereich von etwa 0,5 bis 6,0 µm aufweist.

[0180] Der Arzneistoff kann in einem Behälter mit einer beliebigen gewünschten Größe gelagert und/oder daraus freigesetzt werden. In den meisten Fällen hängt die Größe des Behälters nicht direkt mit der Menge des abgegebenen Arzneistoffs zusammen, und zwar deshalb, weil die meisten Formulierungen relativ große Mengen an Vehikelmaterialeinhalten, wie z.B. Wasser oder eine Kochsalzlösung. Demgemäß könnte ein Behälter mit einer gegebenen Größe durch Variieren der Arzneistoffkonzentration viele verschiedene Dosierungen umfassen.

[0181] Arzneistoffbehälter können Indizes umfassen, die elektronisch und mit einer Energiequelle wie z.B. einer Batterie verbunden sein können. Die Indizes liegen in Form visuell wahrnehmbarer Zahlen, Buchstaben oder beliebiger Arten von Symbolen vor, die Informationen an den Patienten bereitstellen können. Alternativ können die Indizes mit einer Energiequelle wie z.B. einer Batterie verbunden sein, wenn die Indizes in Form einer magnetisch, optisch oder elektronisch aufgezeichneten Information vorliegen, die von einer Arzneistoffabgabevorrichtung gelesen werden kann, die wiederum eine visuelle Information oder eine hörbare Information an den Anwender abgibt. Die Indizes können für einen beliebigen gewünschten Zweck gestaltet sein. Im Allgemeinen stellen sie jedoch eine spezifische Information bezüglich des Tags und/oder der Zeit bereit, an dem bzw. bei welcher der Arzneistoff, der sich innerhalb eines Behälters befindet, an den Patienten verabreicht werden soll. Solche Indizes können Informationen aufzeichnen, speichern und an eine Arzneistoffabgabevorrichtung übertragen, welche die Anzahl von Dosierungen betreffen, die in dem Behälter verbleiben. Die Behälter können eine Markierung umfassen, die in einem beliebigen Format vorliegen und Tage des Monats oder andere Symbole oder Zahlen in einer beliebigen Variation oder Sprache umfassen kann.

[0182] Zusätzlich zur Anzeige spezifischer Informationen bezüglich des Tags und der Zeit für die Arzneistoffabgabe könnten die Indizes detailliertere Informationen bereitstellen, wie z.B. die Menge des Insulins, die aus jedem Behälter abgegeben worden ist, was besonders nützlich sein könnte, wenn die Behälter unterschiedliche Insulinmengen umfassen. Ferner könnten die magnetischen, optischen und/oder elektronischen Indizes neue darauf aufgezeichnete Informationen aufweisen, wobei diese Informationen durch die Arzneistoffabgabevorrichtung bereitgestellt werden könnten. Beispielsweise könnte eine magnetische Aufzeichnungseinrichtung Informationen von der Arzneistoffabgabevorrichtung empfangen, welche die genaue Zeit anzeigen, bei welcher das Insulin tatsächlich an den Patienten verabreicht worden ist. Zusätzlich zur Aufzeichnung der Abgabezeit könnte die Vorrichtung die erwartete Wirksamkeit der Abgabe auf der Basis von Faktoren wie z.B. der Einatemströmungsgeschwindigkeit überwachen, die nach der anfänglichen Freisetzung des Insulins aufgetreten ist. Die aufgezeichnete Information könnte dann von einer separaten Vorrichtung gelesen, vom Betreuer interpretiert und zur Bestimmung der Eignung des vorliegenden Behandlungsverfahrens verwendet werden. Wenn beispielsweise die Glukosekonzentrationen des Patienten nicht gut zu reagieren scheinen, die aufgezeichnete Information jedoch zeigt, dass der Patient den Arzneistoff zum falschen Zeitpunkt eingenommen hat, oder dass der Patient den Arzneistoff durch Ändern der Einatemströmungsgeschwin-

digkeit nach der anfänglichen Freisetzung fehlerhaft abgegeben hat, könnte festgestellt werden, dass eine weitere Schulung des Patienten im Gebrauch der Vorrichtung erforderlich ist, dass das vorliegende Dosierungsverfahren jedoch gut geeignet sein kann. Wenn die Aufzeichnungen jedoch zeigen, dass der Patient das vernebelte Insulin unter Verwendung der geeigneten Techniken abgegeben hat und trotzdem nicht die richtigen Ergebnisse (z.B. akzeptable Glukosekonzentrationen) erhalten worden sind, könnte ein anderes Dosierungsverfahren empfohlen werden. Das Verfahren zur Behandlung von Diabetes mellitus kann unter Verwendung einer handgehaltenen tragbaren Vorrichtung durchgeführt werden, die (a) eine Vorrichtung zum Halten einer Einmalverpackung, die mindestens einen Arzneimittelbehälter, vorzugsweise jedoch eine Anzahl von Arzneimittelbehältern umfasst, (b) ein Treibmittel oder einen mechanischen Mechanismus zum Bewegen des Inhalts eines Behälters durch eine poröse Membran, (c) eine Überwachungseinrichtung zum Analysieren der Einatemströmung, der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens eines Patienten und (d) einen Schalter zum automatischen Freisetzen oder zum automatischen Auslösen der mechanischen Einrichtung umfasst, nachdem die Einatemströmung und/oder das Einatemvolumen einen Schwellenwert erreicht. Die Vorrichtung kann auch einen Transportmechanismus zum Bewegen der Verpackung von einem Behälter zum nächsten umfassen, wobei jeder Behälter und seine poröse Membran nach dem Gebrauch entsorgt werden. Die gesamte Vorrichtung ist in sich geschlossen, weist ein geringes Gewicht auf (in gefülltem Zustand weniger als 1 kg, vorzugsweise weniger als 0,5 kg) und ist tragbar.

[0183] Die Vorrichtung kann am Ende des Strömungswegs ein Mundstück umfassen und der Patient atmet von dem Mundstück ein, was dazu führt, dass eine Einatemströmung innerhalb des Strömungswegs gemessen wird, wobei der Weg in einer nichtlinearen Strömung-Druck-Beziehung stehen kann. Diese Einatemströmung führt dazu, dass ein Luftströmungswandler ein Signal erzeugt. Dieses Signal wird an einen Mikroprozessor weitergegeben, der das Signal von dem Wandler in dem Einatemströmungsweg kontinuierlich in eine Strömungsgeschwindigkeit in Liter pro Minute umwandeln kann. Der Mikroprozessor kann dieses kontinuierliche Luftströmungsgeschwindigkeitssignal ferner zu einer Darstellung des kumulativen Einatemvolumens integrieren. An einem geeigneten Punkt im Einatemzyklus kann der Mikroprozessor ein Signal zu einer Betätigungseinrichtung (und/oder einer Schwingungsvorrichtung unterhalb des Resonanzhohlraums) senden. Wenn die Betätigungseinrichtung ein Signal erhält, veranlasst sie die mechanische Einrichtung (durch Druck und/oder Schwingung) zum Bewegen von Arzneistoff aus einem Behälter auf der Verpackung in den Einatemströmungsweg der Vorrichtung

und schließlich in die Lungen des Patienten. Nach der Freisetzung werden der Arzneistoff und der Träger durch eine poröse Membran hindurchtreten, die in Schwingung versetzt werden kann, um die Formulierung zu vernebeln, und anschließend wird der Arzneistoff in die Lungen des Patienten eindringen.

[0184] Die Vorrichtung umfasst vorzugsweise eine Einrichtung zum Aufzeichnen einer Charakterisierung des Einatemströmungsprofils für den Patienten, was durch Einbeziehen eines Mikroprozessors in Kombination mit einer Lese/Schreib-Speichereinrichtung und eines Strömungsmesswertwandlers möglich ist. Durch die Verwendung solcher Vorrichtungen ist es möglich, die Auslöseschwelle jederzeit als Reaktion auf eine Analyse des Einatemströmungsprofils des Patienten zu verändern und es ist auch möglich, Arzneistoffdosierereignisse im Zeitverlauf aufzuzeichnen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform kann die Charakterisierung der Einatemströmung auf einer Aufzeichnungseinrichtung auf der Einmalverpackung aufgezeichnet werden.

[0185] Die Details einer Arzneistoffabgabevorrichtung, die einen Mikroprozessor und einen Druckwandler des Typs umfasst, der im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden, sind in den US-PSen 5,404,871, veröffentlicht am 11. April 1995, und 5,450,336, veröffentlicht am 12. September 1995, beschrieben. Die vorprogrammierte Information ist innerhalb eines nichtflüchtigen Speichers enthalten, der über eine externe Vorrichtung modifiziert werden kann. In einer anderen Ausführungsform ist diese vorprogrammierte Information innerhalb eines "Read-only"-Speichers enthalten, der von der Vorrichtung getrennt und durch eine andere Speichereinheit ersetzt werden kann, die eine andere Programmierinformation enthält. In einer anderen Ausführungsform wird ein Mikroprozessor in die Vorrichtung eingesetzt, der einen Read-only-Speicher enthält, der wiederum die vorprogrammierte Information enthält. Bei jeder dieser Ausführungsformen wird die Änderung der Programmierung der Speichervorrichtung, die von einem Mikroprozessor lesbar ist, das Verhalten der Vorrichtung radikal verändern, und zwar dadurch, dass der Mikroprozessor in einer anderen Weise programmiert wird. Dies wird durchgeführt, um verschiedene Insulinformulierungen und verschiedene Behandlungsarten zu berücksichtigen, wie z.B. Patienten mit verschiedenen Arten von Diabetes.

[0186] Nach der Dosierung eines Patienten mit Insulin ist es bevorzugt, die Glukose zu messen (invasiv oder nicht-invasiv) und gegebenenfalls Einstellungen vorzunehmen, um die gewünschte Glukosekonzentration zu erhalten. Gemäß allen Verfahren drückt der Patient keinen Knopf, um den Arzneistoff freizusetzen. Der Arzneistoff wird automatisch durch Signale von dem Mikroprozessor unter Verwendung der

erhaltenen Messergebnisse freigesetzt.

[0187] Die verabreichten Dosierungen beruhen auf der Annahme, dass dann, wenn ein intrapulmonales Abgabeverfahren verwendet wird, die Effizienz der Abgabe eine bekannte prozentuale Menge ist, wie z.B. etwa 20% bis 50 % oder mehr, und Einstellungen bezüglich der freigesetzten Menge durchgeführt werden müssen, um die Effizienz der Vorrichtung zu berücksichtigen. Die Differenz zwischen der Insulinmenge, die von der Vorrichtung abgegeben wird, und der Menge, die tatsächlich an den Patienten abgegeben wird, variiert aufgrund einer Anzahl von Faktoren. Im Allgemeinen können Vorrichtungen, die mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden, eine niedrige Effizienz von 10 % und eine hohe Effizienz von 50 % oder mehr aufweisen, was bedeutet, dass nur 10 % des freigesetzten Insulins tatsächlich das Kreislaufsystem des Patienten erreichen können, und dass auch 50 oder mehr abgegeben werden können. Die Effizienz der Abgabe wird von Patient zu Patient etwas variieren und muss in Betracht gezogen werden, wenn die Vorrichtung zur Freisetzung des Insulins programmiert wird. Im Allgemeinen weist eine herkömmliche Dosierinhalatorvorrichtung (mit einem Treibmittel betrieben) eine Effizienz von etwa 10 % auf.

[0188] Eines der wichtigen Merkmale und einer der wichtigen Vorteile der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass der Mikroprozessor so programmiert werden kann, dass er bezüglich der Dosierzeiten verschiedene Kriterien berücksichtigt. Insbesondere kann der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er ein minimales Zeitintervall zwischen Dosierungen umfasst, d.h. nach einer gegebenen Abgabe kann eine weitere Dosierung nicht abgegeben werden, bis eine bestimmte Zeit vergangen ist. Zweitens kann die Zeitsteuerung der Vorrichtung so programmiert werden, dass es nicht möglich ist, die Verabreichung einer eingestellten maximalen Insulinmenge innerhalb einer gegebenen Zeit zu überschreiten. Beispielsweise könnte die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie die Abgabe von mehr als fünf Insulineinheiten innerhalb einer Stunde verhindert. Ferner kann die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie beide Kriterien berücksichtigt. Folglich kann die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie ein minimales Zeitintervall zwischen Dosierungen und eine maximale Menge von innerhalb eines gegebenen Zeitraums freizusetzendem Insulin umfasst. Beispielsweise könnte der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er die Freisetzung von maximal fünf Insulineinheiten innerhalb einer Stunde erlaubt, die nur in Mengen von einer Einheit freigesetzt werden können, wobei jede Freisetzung durch minimal fünf Minuten getrennt ist.

[0189] Zusätzliche Informationen bezüglich der Dosierung von Insulin durch Injektion finden sich in Har-

ison's – Principles of Internal Medicine (neueste Auflage), veröffentlicht von der McGraw Hill Book Company, New York, die in diese Beschreibung unter Bezugnahme einbezogen wird, und zwar bezüglich der Offenbarung herkömmlicher Informationen, welche die Dosierung von Insulin mittels Injektion betreffen.

[0190] Ein weiteres Merkmal der Vorrichtung besteht darin, dass sie so programmiert werden kann, dass sie keinen Arzneistoff freisetzt, wenn sie kein Signal empfängt, das durch einen Sender übertragen wird, der vom vorgesehenen Anwender getragen wird. Ein solches System verbessert die Sicherheit der Vorrichtung und verhindert einen Missbrauch durch nicht autorisierte Anwender wie z.B. Kinder.

[0191] Der Mikroprozessor der Erfindung kann mit externen Vorrichtungen verbunden werden, die es erlauben, dass externe Informationen in den Mikroprozessor der Erfindung übertragen werden und innerhalb des nicht-flüchtigen, dem Mikroprozessor zur Verfügung stehenden Lese-Schreib-Speichers gespeichert werden. Der Mikroprozessor der Erfindung kann dann sein Arzneistoffabgabeverhalten auf der Basis dieser Informationen ändern, die von den externen Vorrichtungen, wie z.B. einer Glukoseüberwachungsvorrichtung, übertragen worden sind. Alle diese erfindungsgemäßen Merkmale werden in einer tragbaren, programmierbaren, batteriebetriebenen handgehaltenen Vorrichtung zur Verwendung durch einen Patienten bereitgestellt, wobei die Vorrichtung eine Größe aufweist, die verglichen mit der Größe von vorhandenen Dosierinhalatorvorrichtungen günstig ist.

[0192] Zur Abgabe verschiedener Formulierungen, wie z.B. eines trockenen Pulvers ohne jegliches Treibmittel, sind andere Mechanismen erforderlich. Eine Vorrichtung könnte einfach so gestaltet werden, dass sie eine mechanische Bewegung einer vorbestimmten Menge an trockenem Pulver zu einem gegebenen Bereich ermöglicht. Das trockene Pulver würde von einem Schieber eingeschlossen sein, wobei der Schieber auf die vorstehend beschriebene Weise geöffnet werden würde, d.h., er würde geöffnet werden, wenn ein vorbestimmtes Niveau der Strömungsgeschwindigkeit und des kumulativen Volumens auf der Basis eines früheren Überwachungsereignisses erreicht werden würde. Der Einatemvorgang des Patienten oder eine andere Energiequelle, wie z.B. ein komprimiertes Gas oder eine mechanische Vorrichtung, würde dann das trockene Pulver in eine trockene Staubwolke verwandeln, die dann eingeatmet werden würde.

[0193] Zusätzlich zur Überwachung von Serumglukosekonzentrationen, um eine geeignete Insulindosierung zu bestimmen, ist der Mikroprozessor der vorliegenden Erfindung so programmiert, dass er die Überwachung und Aufzeichnung von Daten aus der

Einatemströmungsüberwachung zulässt, ohne Arzneistoff abzugeben. Dies erfolgt, um das Einatemströmungsprofil des Patienten in einer gegebenen Anzahl von Überwachungsereignissen zu charakterisieren, wobei die Überwachungsereignisse vorzugsweise vor den Dosierereignissen stattfinden. Nach der Durchführung eines Überwachungsereignisses kann der bevorzugte Punkt innerhalb des Einatemzyklus für eine Arzneistoffabgabe berechnet werden. Dieser berechnete Punkt ist sowohl eine Funktion der gemessenen Einatemströmungsgeschwindigkeit als auch des berechneten kumulativen Einatemströmungsvolumens. Diese Information wird gespeichert und verwendet, um die Aktivierung des Ventils zuzulassen, wenn der Einatemzyklus während des Dosierereignisses wiederholt wird. Dem Fachmann ist auch klar, dass zur Abgabe verschiedener Formulierungen, wie z.B. eines trockenen Pulvers ohne jegliches Treibmittel, andere Mechanismen erforderlich sind. Eine Vorrichtung könnte einfach so gestaltet werden, dass sie eine mechanische Bewegung einer vorbestimmten Menge an trockenem Pulver zu einem gegebenen Bereich ermöglicht. Das trockene Pulver würde von einem Schieber eingeschlossen sein, wobei der Schieber auf die vorstehend beschriebene Weise geöffnet werden würde, d.h., er würde geöffnet werden, wenn ein vorbestimmtes Niveau der Strömungsgeschwindigkeit und des kumulativen Volumens auf der Basis eines früheren Überwachungsereignisses erreicht werden würde. Der Einatemvorgang des Patienten würde dann das trockene Pulver in eine trockene Staubwolke verwandeln, die dann eingeatmet werden würde. Ein trockenes Pulver kann auch durch ein komprimiertes Gas vernebelt werden und eine Lösung, die in entsprechender Weise freigesetzt wird, kann durch ein komprimiertes Gas vernebelt und anschließend eingeatmet werden.

Zweikammer-Behälter

[0194] Der Zweikammer-Behälter **70** von [Fig. 13](#) umfasst einen ersten Behälter **71** und einen zweiten Behälter **72**. Die Behälter **71** und **72** stehen in Fluidverbindung miteinander, jedoch ist die Fluidverbindung durch eine Membran **73** unterbrochen, wobei die Membran durch das Ausüben von Druck (vorzugsweise in einem Ausmaß von etwa 50 psi oder weniger) zerrissen werden kann. Eine Vorrichtung wie z.B. die Komponente **74** drückt gegen den Boden des Behälters **72** und drückt den Inhalt **75** (der flüssig ist) gegen die Membran **73**, die dann zerrissen wird. Die Flüssigkeit **75** tritt dann in den Behälter **71** ein und mischt sich mit dem trockenen pulverförmigen Insulin **76**, das im Behälter **71** vorliegt. Der Behälter **71** kann Mischkomponenten **77** und **78** enthalten. Diese Komponenten können Schwingungsvorrichtungen, Ultraschallvorrichtungen oder andere geeignete Mechanismen sein, die das Mischen der Flüssigkeit mit dem trockenen Insulin erlauben. Wenn das Mischen

abgeschlossen ist, wird die Komponente **79** gegen den Behälter **71** gedrückt und die darin vorliegende Insulinformulierung wird in die Kammer **80** gedrückt. Sobald sich die Formulierung in der Kammer **80** befindet, steht sie dort unter Druck und kann durch Ausüben dieses Drucks und/oder durch die Verwendung einer Schwingungsvorrichtung **82** durch die flexible Membran **81** bewegt werden. Die Formulierung wird durch die Membran **81** nur nach der Entfernung der Abdeckungsfolie **83** bewegt.

[0195] Die Membran **81** kann permanent konvex sein oder sie kann flexibel sein und nach außen konvex vorstehen, wenn die Formulierung durch die Membran gedrückt wird und sie wird wie bei dem Behälter arbeiten, der vorstehend in den [Fig. 1](#) bis [Fig. 4](#) beschrieben worden ist. Die Membran **81** umfasst Poren mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 0,25 µm bis etwa 6 µm und einer Porendichte im Bereich von 1×10^4 bis etwa 1×10^8 Poren/cm². Die poröse Membran **81** umfasst vorzugsweise ein Material mit einer Dichte im Bereich von etwa 0,25 bis 3,0 mg/cm², mehr bevorzugt von etwa 1,7 mg/cm² und einer Dicke von etwa 2 bis etwa 20 µm, mehr bevorzugt von 8 bis 12 µm. Die in dem Behälter **72** vorliegende Flüssigkeit **75** kann vorzugsweise das Insulin lösen. Das Insulinpulver **76** wird vorzugsweise vollständig in dem Behälter **71** gelöst, bevor es in die Kammer **80** gedrückt wird. Das Lösen des Insulins macht es leichter, das Insulin durch die Poren der Membran **81** zu bewegen und ein fein vernebeltes Aerosol zu erzeugen. Das Getrennthalten des getrockneten Insulins von der Flüssigkeit ermöglicht die Aufrechterhaltung einer längeren Lagerdauer.

[0196] Die vorliegende Erfindung wird hier mit den praktischsten und am meisten bevorzugten Ausführungsformen gezeigt. Es sollte jedoch beachtet werden, dass Abweichungen davon vorgenommen werden können, die im Schutzbereich der Erfindung liegen, und dass dem Fachmann offensichtliche Modifizierungen beim Lesen dieser Beschreibung deutlich werden.

Patentansprüche

1. Eine Arzneistoffabgabevorrichtung (**40**), die einen Kanal (**11**), der eine erste Öffnung (**38**), in die Luft eingeatmet werden kann, eine zweite Öffnung (**30**), aus der Luft herausgezogen werden kann, und eine dritte Öffnung umfasst, durch die vernebelte Teilchen in den Kanal (**11**) eintreten können, und einen Behälter (**1**) umfasst, der eine Arzneistoffformulierung (**5**) enthält, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Vorrichtung ferner Mittel zum Regulieren der Menge der Formulierung (**5**), die aus dem Behälter (**1**) herausgedrückt wird, umfasst.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der das Mit-

tel zum Regulieren ein einstellbares Mittel (**22**, **24**) zum Ausüben unterschiedlicher Grade einer physikalischen Kraft auf die Formulierung (**5**) umfasst, wobei die unterschiedlichen Grade der Kraft in einer Vernebelung verschiedener Mengen an Formulierung resultieren.

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, die weiter eine poröse Einmal-Membran (**3**), durch welche die Formulierung (**5**) gedrückt wird, wobei die Membran Poren mit einem Durchmesser von etwa 0,5 bis 3 µm aufweist, und ein Mittel zum Bewegen von Einmal-Membranen in eine Arzneistofffreisetzungssposition zur Verwendung bei der Vernebelung und, nach dem Gebrauch, aus der Arzneistofffreisetzungssposition heraus umfasst, wobei das einstellbare Mittel (**22**, **24**) so einstellbar ist, dass es Grade einer Kraft bereitstellt, die eingestellten Mengen an Formulierung (**5**) entsprechen, die durch die Kraft aus dem Behälter (**1**) ausgestoßen werden.

4. Vorrichtung nach Anspruch 2 oder Anspruch 3, die weiter ein Mittel zum Blockieren der Luftströmung zu der zweiten Öffnung, ein Mittel zum Betätigen des Mittels zum Blockieren der Luftströmung als Reaktion auf ein vorgegebenes gemessenes Luftvolumen, eine Luftheizvorrichtung (**14**), die Luft, welche in den Kanal (**11**) eingeatmet worden ist, Energie hinzufügt, und eine Trocknungseinrichtung (**41**) umfasst, die in dem Kanal (**11**) an einem Punkt nach der ersten Öffnung (**38**) und vor der zweiten und dritten Öffnung in einer Richtung der Strömung von der ersten Öffnung zur dritten Öffnung und dann zu der zweiten Öffnung angeordnet ist, wobei die Arzneistoffformulierung (**5**) eine Insulin- oder Insulin-Analogon-Formulierung ist, die einen aktiven Bestandteil umfasst, der aus der Gruppe bestehend aus menschlichem rekombinanten Insulin und einem rekombinanten Insulin-Analogon ausgewählt ist, wobei die Vorrichtung (**40**) eine handgehaltene, in sich geschlossene Vorrichtung mit einem Gesamtgewicht von weniger als 1 kg ist und wobei das einstellbare Mittel zum Ausüben einer Kraft aus der Gruppe bestehend aus einem Kolben (**24**), einer Nocke und einer Schwingungsvorrichtung ausgewählt ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der das Mittel zum Regulieren ein einstellbares Mittel (**22**, **24**) umfasst.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, bei der das einstellbare Mittel einen Kolben (**24**) umfasst.

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, bei der das ein-

stellbare Mittel ferner ein Mittel (**22**) zum Einstellen der Hublänge des Kolbens (**24**) umfasst.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 7, bei der das einstellbare Mittel (**22**, **24**) in inkrementellen Mengen einstellbar ist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, bei welcher die inkrementelle Menge 10 % der Formulierung (**5**) in dem Behälter (**1**) beträgt.

10. Vorrichtung nach Anspruch 8, bei welcher die inkrementelle Menge 25 % der Formulierung (**5**) in dem Behälter (**1**) beträgt.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der die Arzneistoffformulierung (**5**) menschliches Insulin oder ein menschliches Insulin-Analogon ist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der die Arzneistoffformulierung (**5**) Insulin Lispro ist.

13. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Vorrichtung zum Verabreichen von Insulin oder eines Insulin-Analogons an einen menschlichen Patienten durch Einatmen dient und weiter umfasst:

(a) ein Mittel zum Bestimmen des Volumens von ausgeatmeter Luft,
(b) ein Mittel (**3**) zum Vernebeln einer Insulin- oder Insulin-Analogon-Formulierung,
(c) ein Mittel zum Messen des Volumens an eingeatmeter vernebelter Formulierung,
(d) ein Mittel zum mehrmaligen Wiederholen von (a), (b) und (c) in einer Weise, die derart ist, dass das bestimmte Volumen der ausgeatmeten Luft in (a) für jeden Schritt (a) im Wesentlichen gleich ist und dass das bestimmte Volumen in (c) für jeden Schritt (c) im Wesentlichen gleich ist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, bei der das Mittel (**26**, **31**, **37**) zum Bestimmen des ausgeatmeten Volumens und das Mittel zum Bestimmen des Volumens der eingeatmeten Formulierung ein elektronisches Messmittel ist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 13 oder Anspruch 14, die weiter
(e) ein Mittel zum Messen der Einatemströmungsgeschwindigkeit des Patienten und
(f) ein Mittel zum Messen des Einatemvolumens des Patienten umfasst.

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 15, bei der das Mittel zum Vernebeln eine poröse Membran (**3**) mit Poren mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 0,5 bis 3,0 µm umfasst, und bei der die Insulinformulierung (**5**) eine flüssige, fließfähige Formulierung ist und die Insulinformulierung einen

aktiven Bestandteil umfasst, der aus der Gruppe bestehend aus menschlichem rekombinanten Insulin und einem rekombinanten Insulin-Analogon ausgewählt ist.

17. Vorrichtung- nach einem der Ansprüche 13 bis 16, bei der die Formulierung Insulin Lispro umfasst.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

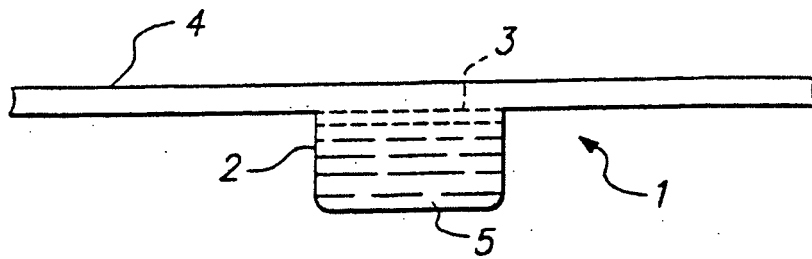


FIG. 1

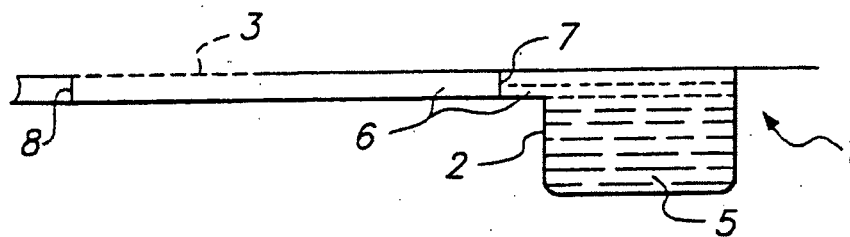


FIG. 2

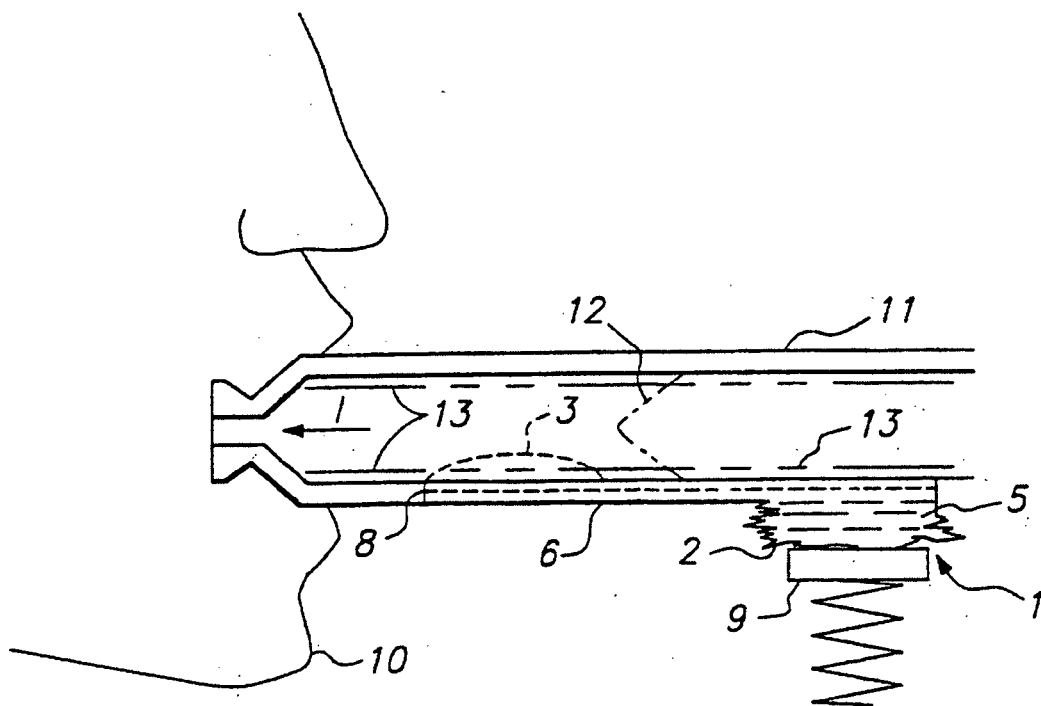


FIG. 3

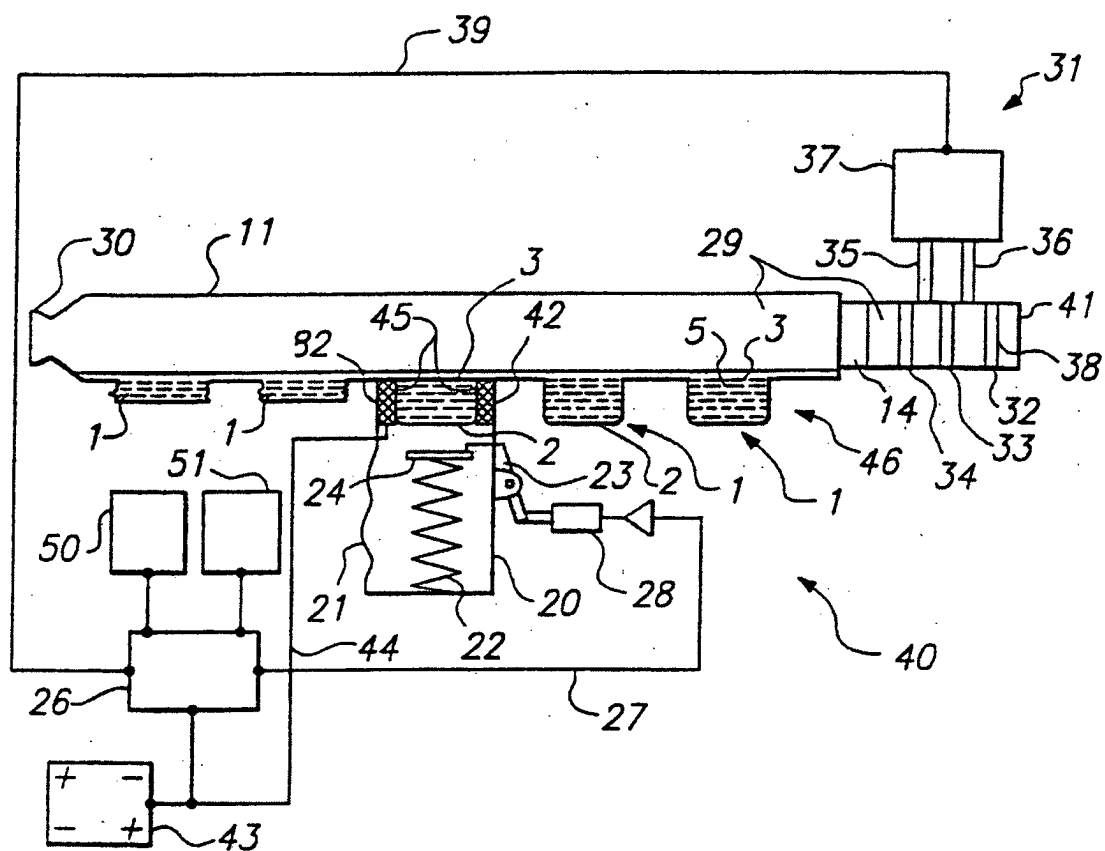


FIG. 4

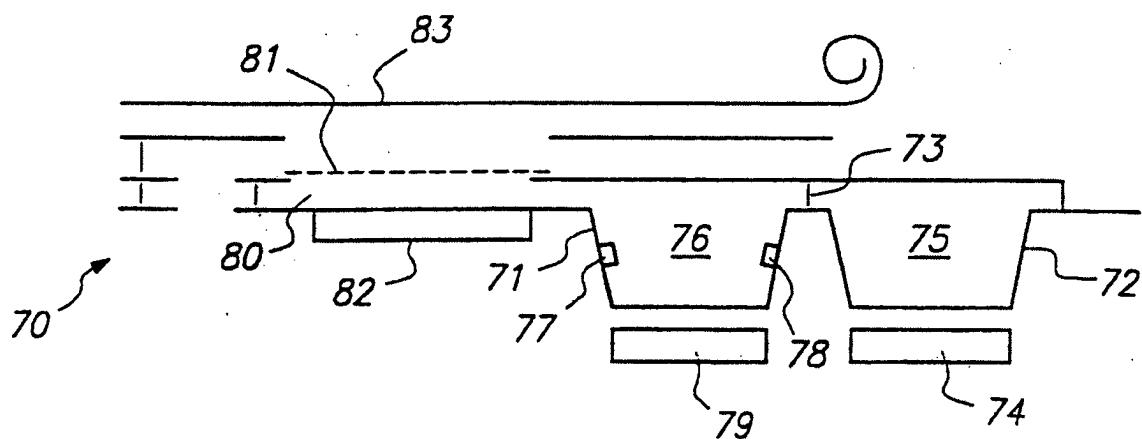


FIG. 13

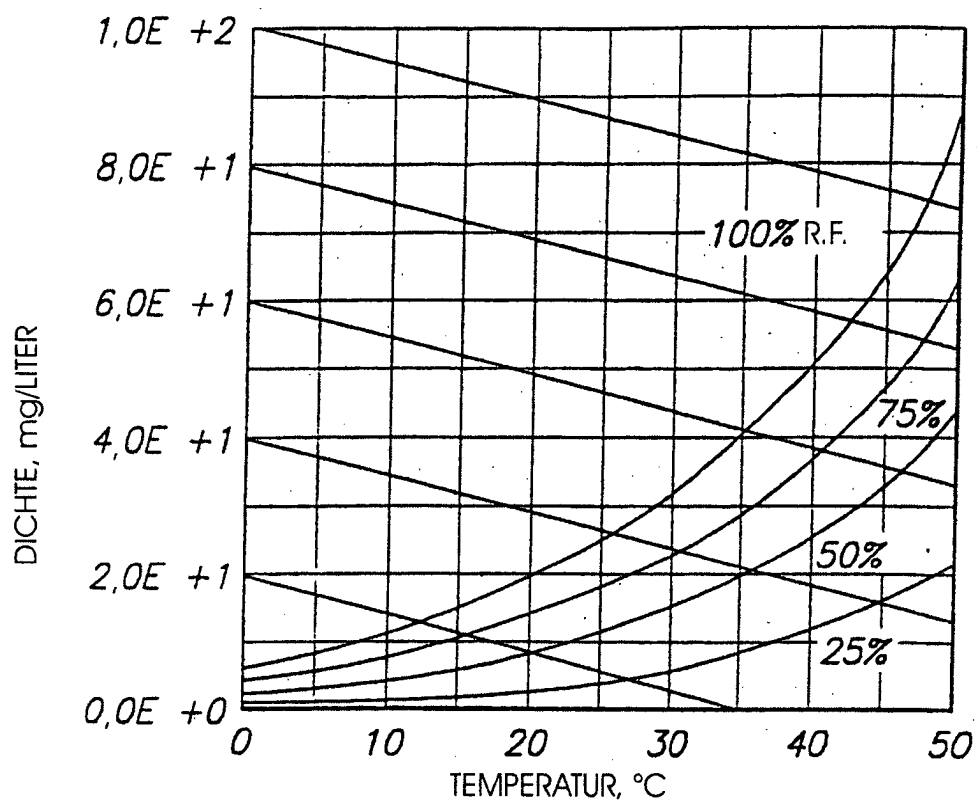


FIG. 5

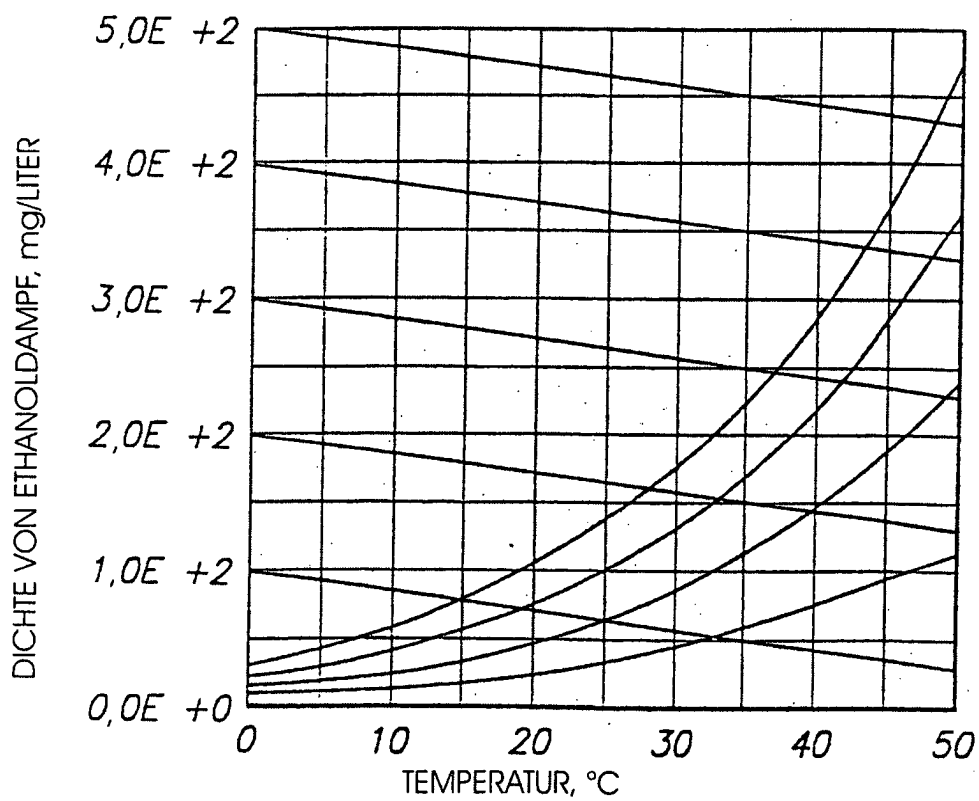


FIG. 6

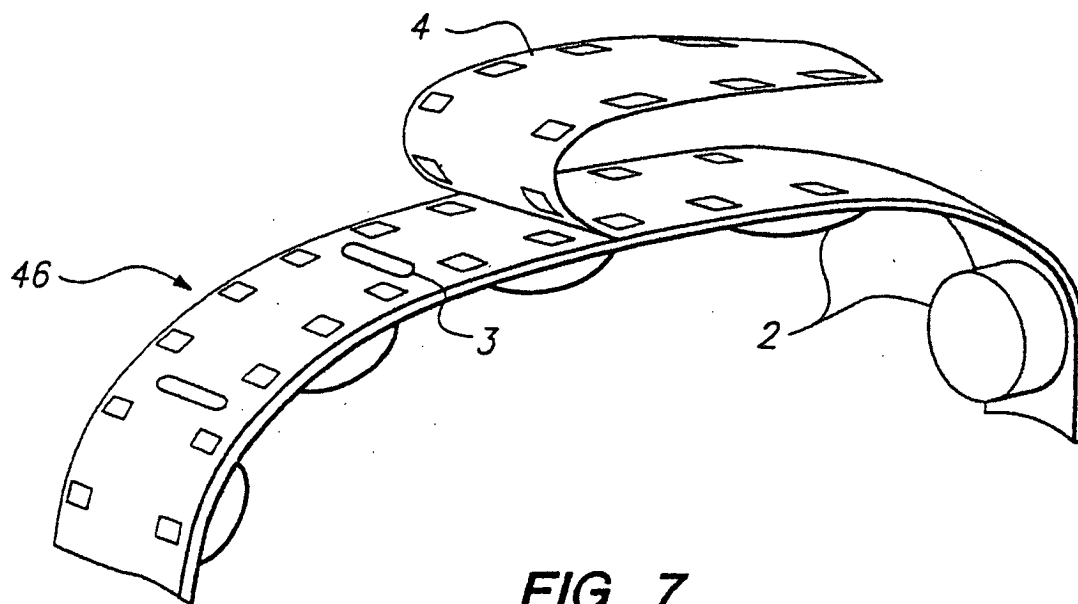


FIG. 7

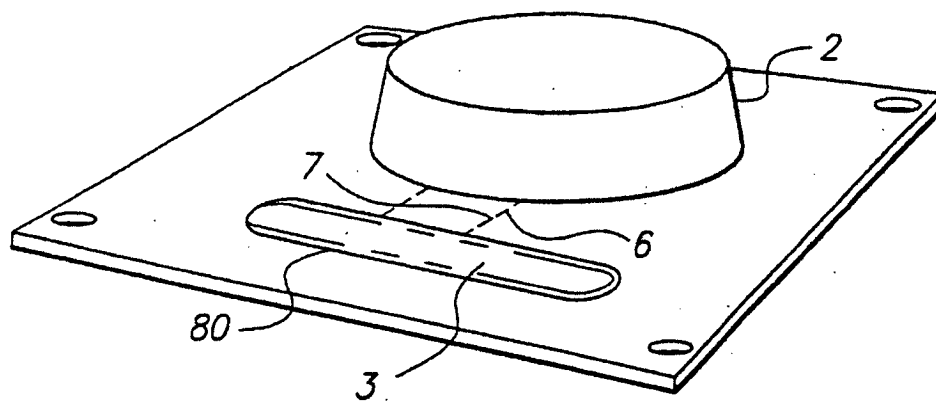


FIG. 8

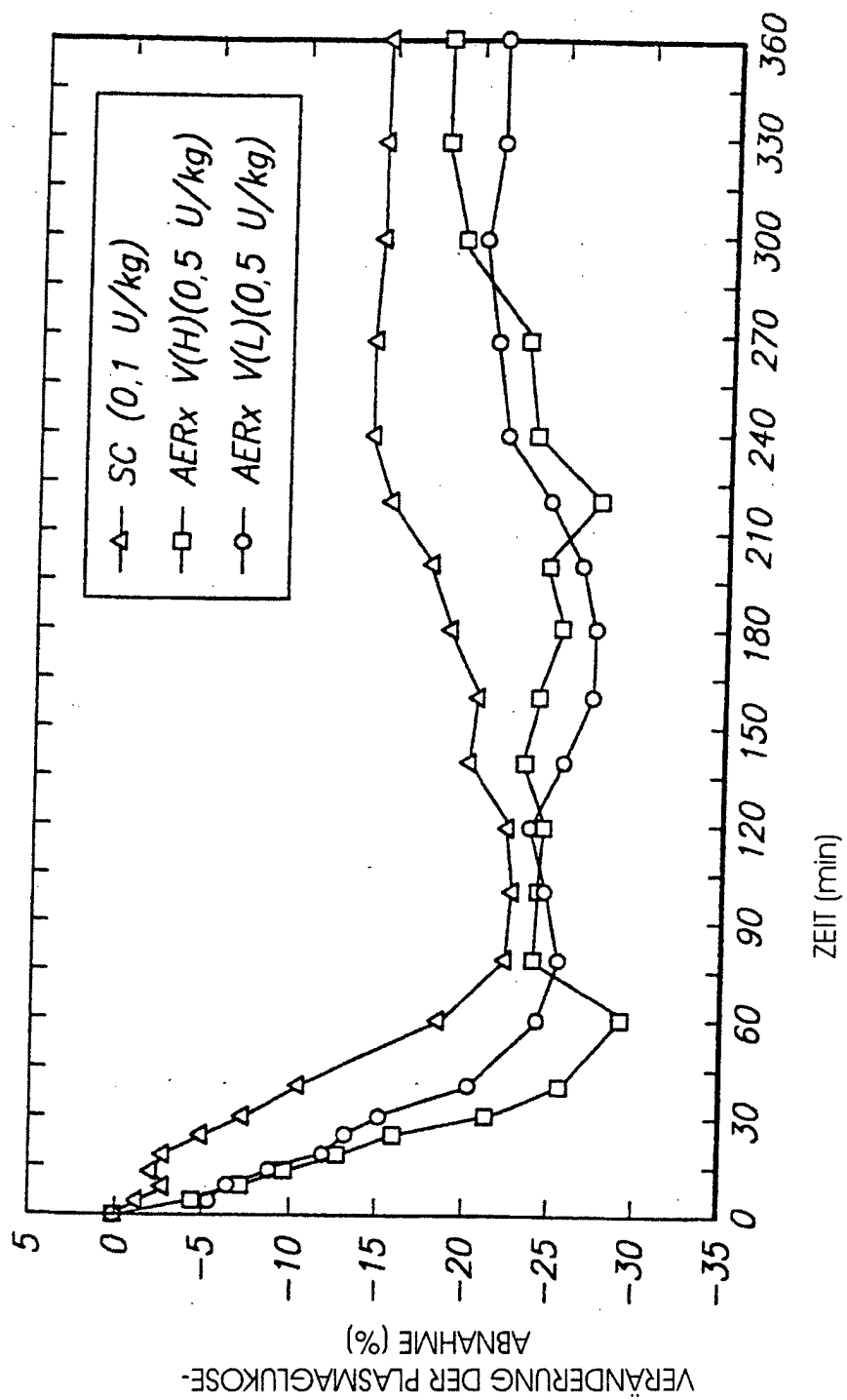
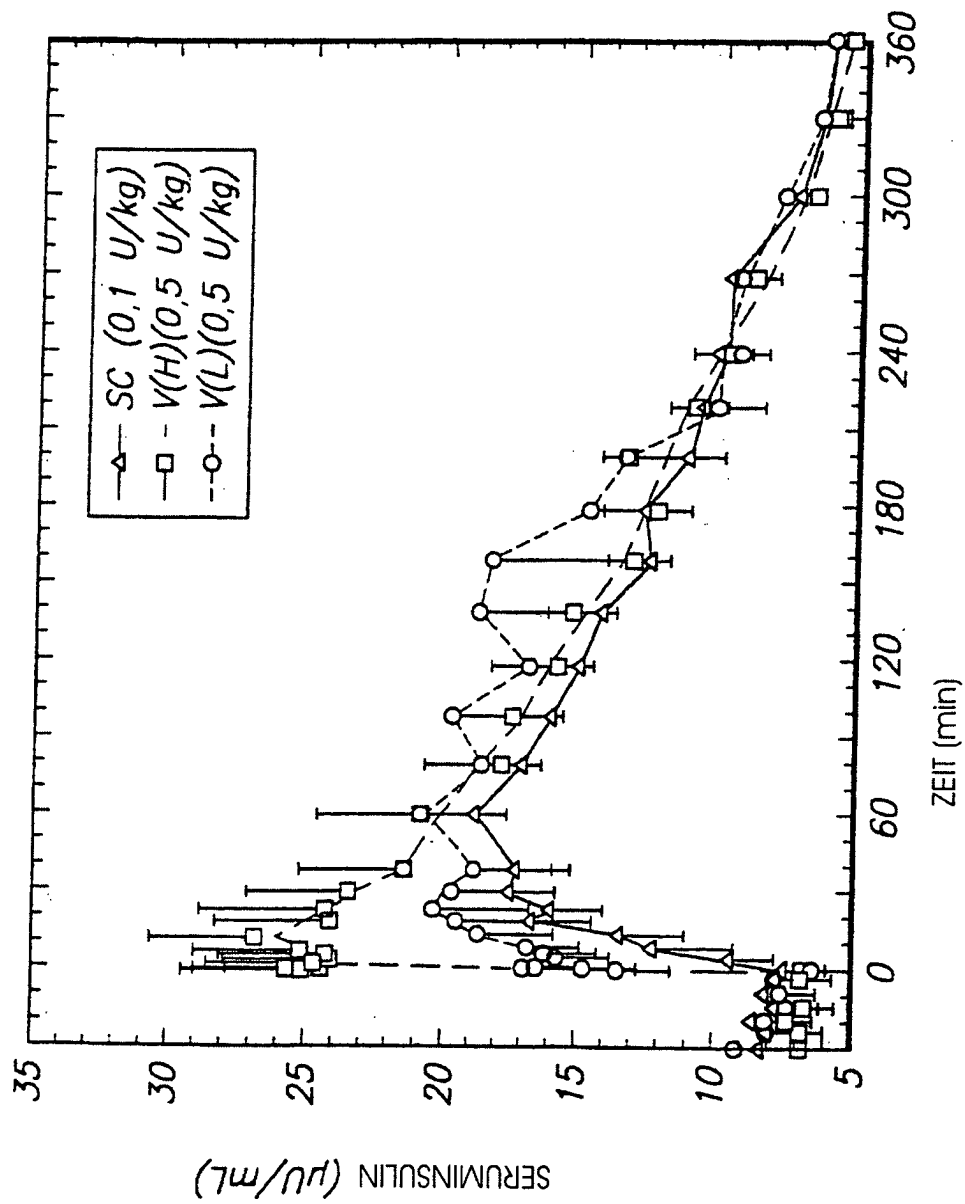


FIG. 9

**FIG. 10**

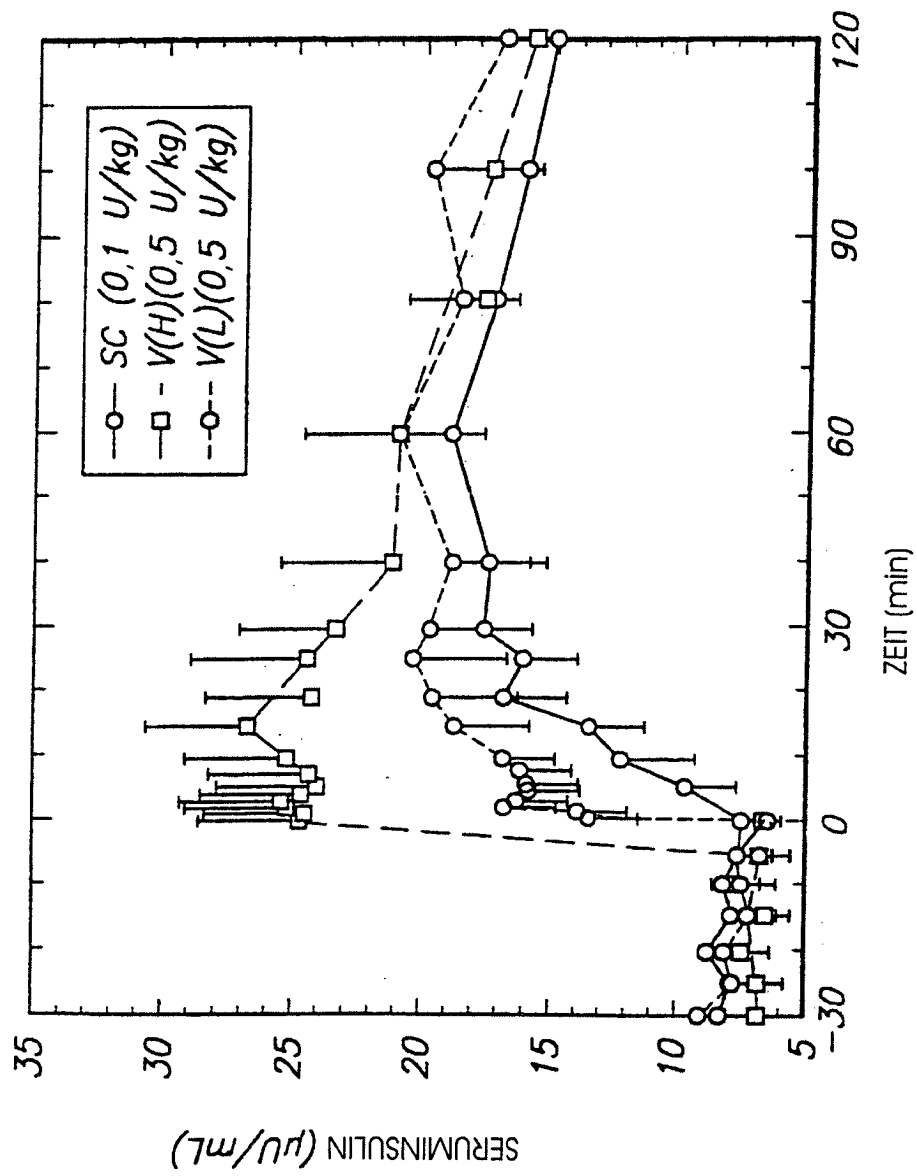


FIG. 11

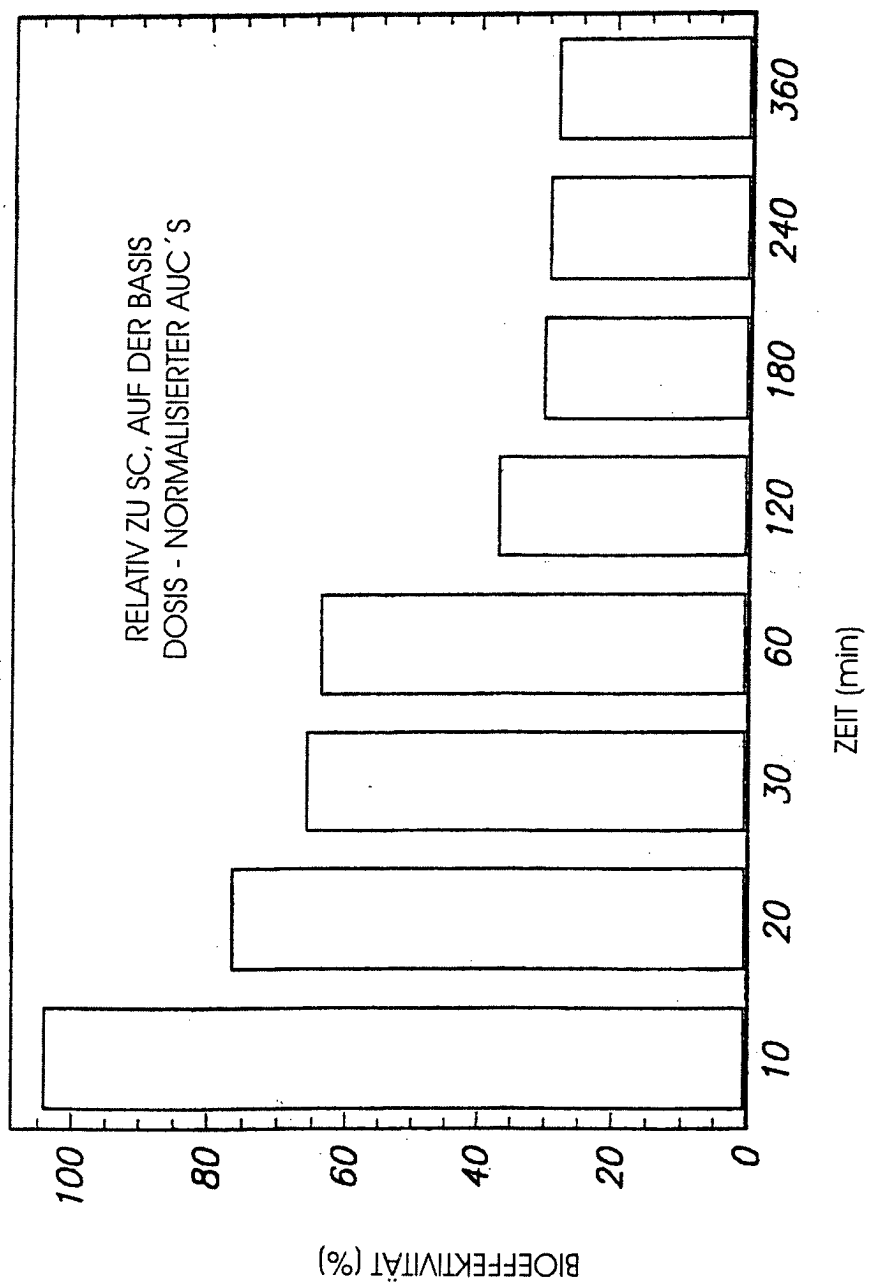


FIG. 12