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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Januar 2018 (18.01.2018)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2018/010733 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61M 11/00 (2006.01) *A61M 15/00* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2017/100581

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Juli 2017 (13.07.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2016 112 986.0
14. Juli 2016 (14.07.2016) DE

(71) Anmelder: **NEBU-TEC MED. PRODUKTE EIKE KERN GMBH** [DE/DE]; Kreuzfeldring 17, 63820 Elsenfeld (DE).

(72) Erfinder: **KERN, Stefan**; Kreuzfeldring 17, 63820 Elsenfeld (DE).

(74) Anwalt: **PÖHNER, Wilfried**; Kaiserstraße 33, 97070 Würzburg (DE).

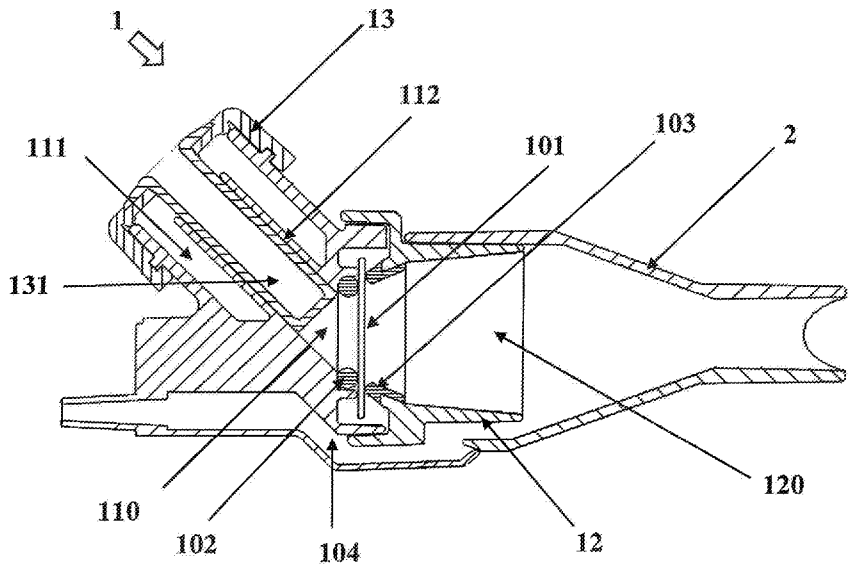
(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR,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

WO 2018/010733 A1

(54) **Title:** INHALATION METHOD WITH CONTROLLED CYCLIC ACTIVATION

(54) **Bezeichnung:** INHALATIONSVERFAHREN MIT GESTEUERTER ZYKLISCHER AKTIVIERUNG

Fig. 1



(57) **Abstract:** The invention relates to a method for carrying out an inhalation, and to a nebuliser for carrying out said method, comprising the following steps: filling a reservoir (11) with liquid medication, or connecting a medication container to a connection piece provided to that effect, if necessary connecting a nebuliser unit (1) to a control unit and/or placing a mouthpiece (2) upon same, at least intermittently activating the nebuliser unit (1) wherein, during activation, the liquid medication is atomised into a fine-droplet aerosol that is dispensed into an aerosol chamber (120) formed by the nebuliser unit and mouthpiece (2), carrying out the inhalation whereby a user encloses said mouthpiece with their lips and draws air from outside into the aerosol chamber (120) as they breathe in, the air mixing with the aerosol in this chamber and then, via the mouthpiece (2), reaching the respiratory tract and, as appropriate,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

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

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)*

the user's lungs, a pressure in, and/or a flow rate (*V*) through, the aerosol chamber (120) or the mouthpiece (2) being monitored by the control unit of the nebuliser, and aerosol production being begun with each breath upon occurrence of an activation criterion and stopped again once a stop criterion is fulfilled.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zum Durchführen einer Inhalation und Vernebier zur Durchführung dieses Verfahrens umfassend die Schritte: Einfüllen von Medikamentenflüssigkeit in ein Reservoir (11) oder Anschließen eines Medikamentenbehälters an ein dafür vorgesehenes Anschlussstück, ggf. Anschließen einer Verneblereinheit (1) an eine Steuereinheit und/oder Aufsetzen eines Mundstücks (2), zumindest zeitweise Aktivierung der Verneblereinheit (1), wobei während der Aktivierung die Medikamentenflüssigkeit zu einem feintropfigen Aerosol zerstäubt wird, welches in eine durch Verneblereinheit und Mundstück (2) gebildete Aerosolkammer (120) abgegeben wird, Durchführen der Inhalation, wobei ein Anwender das Mundstück mit den Lippen umschließt und beim Einatmen Luft von außen in die Aerosolkammer (120) zieht, wo sich die Luft mit dem Aerosol vermischt, und dann weiter durch das Mundstück (2) in die Atemwege und ggf. die Lunge des Anwenders gelangt, wobei durch die Steuereinheit des Vernebiers ein Druck in und/oder ein Durchfluss (*V*) durch die Aerosolkammer (120) oder das Mundstück (2) überwacht und die Aerosolproduktion bei jedem Atemzug bei Eintritt eines Aktivierungskriteriums gestartet wird und bei Erfüllung eines Stopp-Kriteriums wieder gestoppt wird.

Inhalationsverfahren mit gesteuerter zyklischer Aktivierung

Vorliegende Erfindung beschäftigt sich mit einem Verfahren zum Durchführen einer Inhalation unter Verwendung eines Verneblers umfassend die Schritte: Einfüllen von Medikamentenflüssigkeit in ein Reservoir oder Anschließen eines Medikamentenbehälters an ein dafür vorgesehenes Anschlussstück, ggf. Anschließen einer Vernebleinheit an eine Steuereinheit und/oder Aufsetzen eines Mundstücks, zumindest zeitweise Aktivierung der Verneblereinheit, wobei während der Aktivierung die Medikamentenflüssigkeit zu einem feintröpfigen Aerosol zerstäubt wird, welches in eine durch Verneblereinheit und Mundstück gebildete Aerosolkammer abgegeben wird, Durchführen der Inhalation, wobei ein Anwender das Mundstück mit den Lippen umschließt und beim Einatmen Luft von außen in die Aerosolkammer zieht, wo sich die Luft mit dem Aerosol vermischt, und dann weiter durch das Mundstück in die Atemwege und ggf. die Lunge des Anwenders gelangt. Des Weiteren beschreibt die Erfindung einen zur Durchführung des Verfahrens geeigneten Vernebler.

Bei Erkrankungen der Atemwege, insbesondere Kehlkopf, Bronchien, Alveolen oder auch der Lungenbläschen selbst, ist eine Inhalationstherapie häufig die effizienteste und vor allem effektivste Methode, ein Medikament an den gewünschten Einsatzort zu bringen. Zur Durchführung einer solchen Inhalationstherapie werden heutzutage sog. Vernebler eingesetzt, bei welchen eine Medikamentenformulierung, welche in flüssiger Form vorliegt, mittels einer Zerstäubereinheit zu einem feintröpfigen Aerosol zerstäubt wird. Die zu erreichende Tröpfchengröße hängt dabei davon ab, an welcher Stelle der Atemwege die Deponierung des Medikaments erfolgen soll: Bei Erkrankung der Bronchien sind größere Tröpfchendurchmesser zuläs-

sig, bzw. nötig als bei Erkrankungen der Lungenbläschen, welche die Tröpfchen des Aersolols nur erreichen können, falls der Tröpfchenradius im Bereich weniger Mikrometer liegt.

Die in modernen Verneblern eingesetzte Zerstäubungseinheit besteht üblicherweise aus einer sog. Mesh-Membran, das ist eine feine Metallmembran mit mikroskopisch kleinen, trichterförmigen Löchern in einem Zentralbereich der üblicherweise einen kreisförmigen Grundriss aufweisenden Membran, und einem an die Membran mechanisch gekoppelten Schwingungserzeuger, der diese in schnelle, typischerweise im Ultraschallbereich liegende Schwingungen versetzt. Die Medikamentenflüssigkeit ist üblicherweise in einem in der Verneblereinheit integrierten Medikamentenreservoir eingeschlossen und steht in direktem Kontakt mit der Zerstäubungseinheit bzw. der Mesh-Membran, sodass beim Schwingen der Membran Medikamentenflüssigkeit durch die trichterförmigen Perforationen der Membran gedrückt wird, und auf der Ausgangsseite der Membran ein Aerosol in Form eines feintröpfigen Nebels erzeugt wird.

Bei den üblichen heutzutage eingesetzten Verneblern besteht der Nachteil, dass die Zerstäubung der Medikamentenflüssigkeit kontinuierlich über die Gesamte Dauer des Inhalationsvorgangs hinweg erfolgt, d.h. sowohl während der Patient ein- als auch ausatmet. Beim Ausatemvorgang kann jedoch naheliegenderweise kein Medikament in die Lungen gelangen, wodurch sich das zu dieser Zeit zerstäubte Medikament im Mundstück ausgangsseitig der Zerstäubereinheit niederschlägt und somit ungenutzt verloren geht. Ein Sammeln und Wiederverwenden dieses Niederschlags ist aufgrund hygienischer Bedenken ausgeschlossen, denn der ausgangsseitig des Aerosolerzeugers gelegene Raum ist ein nicht-steril.

Um diese Verluste zu vermeiden, wäre es also wünschenswert, wenn der Zerstäubungsvorgang nur während des Einatemvorgangs erfolgte. Eine solche gesteuerte Zerstäubung ist dem Stand der Technik für Beatmungsmaschinen bekannt, welche als stationäre, relativ komplexe und teurere Geräte in Krankenhäusern zur Beatmung von Patienten auf der Intensivstation eingesetzt werden. In solchen Maschinen erfolgt eine detaillierte Überwachung des Atemzyklus inklusive Überwachung von Druck und/oder Durchfluss, wodurch eine entsprechende Steuerung eines an eine solche Beatmungsmaschine steuerungstechnisch angeschlossenen Verneblers möglich ist.

Bei mobilen, d.h. tragbaren, Verneblern ist eine Triggerung oder andersartige Steuerung in der Regel nicht bekannt. D.h. solche Geräte zerstäuben während einer Inhalation kontinuierlich die Medikamentenflüssigkeit, mit den oben beschriebenen nachteiligen Konsequenzen. Dies liegt daran, dass die mit einer Überwachung des Atemverlaufes verbundene Sensoreinrichtung das Gerät sehr komplex und damit auch teuer werden lassen würde.

Eine Möglichkeit, eine gesteuerte Aktivierung des Zerstäubungsvorgangs vorzunehmen, welche aufgrund ihrer relativ einfachen Durchführung auch für tragbare Geräte geeignet ist, wird in der Patentschrift EP 1 304 131 B1 beschrieben. Dort wird gelehrt, dass ein Ausgangssignal der Zerstäubungseinrichtung selbst, d.h. des an die Mesh-Membran mechanisch gekoppelten Schwingungserzeugers, welcher üblicherweise ein elektromechanischer Piezokristall ist, der dazu verwendet werden kann, den Zerstäubungsvorgang zu starten. Der Nachteil hierbei ist, dass dieses Ausgangssignal von der auf die Membran einwirkende Druckänderung in Folge des beginnenden Atemvorgangs variiert, und somit auch empfindlich auf Erschütterun-

gen des Inhalators reagiert. Dies ist insbesondere bei tragbaren und in der Hand gehaltenen Inhalatoren nachteilig, da diese Erschütterungen unregelmäßig und nicht vorhersagbar auftreten. Auch lässt sich der Verlauf des Atemvorgangs anhand dieses Ausgangssignals nur ungefähr nachvollziehen.

Aufgabe vorliegender Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Durchführung einer Inhalation zu finden und einen zur Durchführung dieses Verfahrens geeigneten Vernebler zu entwickeln, welche eine möglichst effiziente und effektive Medikamentennutzung auch bei tragbarer Ausgestaltung des Verneblers erlauben.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Inhalation und einen Vernebler zur Durchführung dieses Verfahrens nach den unabhängigen Ansprüchen.
Der Vernebler ist hierbei so ausgestaltet, dass an der Verneblereinheit, welche als Aerosolerzeuger die Mesh-Membran mit damit gekoppeltem Piezo-Schwingungserzeuger enthält, über einen Luftkanal verfügt, welcher mit einem Ende im Inneren der Verneblereinheit in der ausgangsseitig des Aerosolerzeugers liegenden Aerosolkammer mündet sowie mit seinem zweiten Ende aus der Verneblereinheit herausgeführt ist und an die Steuereinheit anschließbar ist. Dadurch wird erreicht, dass in der Steuereinheit ein geeigneter Sensor zur Messung eines Drucks und/oder eines Durchflusses durch das Mundstück eingebaut werden kann, der in fluider Kommunikation mit dem Inneren der Verneblereinheit steht.

Vorteil eines solchermaßen ausgestalteten Verneblers ist, dass das erste Ende des Verneblers an eine möglichst geeignete Stelle im Inneren der Verneblereinheit ausgangsseitig des Aerosolerzeugers münden kann, an welcher eine Druckdifferenz im Laufe des Atem-

vorgangs maximal ist. Der konkret in der Steuereinheit eingesetzte Sensor zur Überwachung des Drucks und/oder Durchflusses durch das Mundstück ist dann in gewissem Rahmen wählbar. Es kann eine Optimierung hinsichtlich verschiedener Kriterien stattfinden. Zum einen könnte eine technisch möglichst einfache Lösung realisiert werden, bei der ein simpler Drucksensor verwendet wird, welcher auf die Änderung des Gesamtdrucks reagiert. Dieser setzt sich zusammen als Summe des statischem und dynamischen Drucks. Im Laufe eines Atemzuges erniedrigt sich zunächst ersterer, woraufhin sich durch die Aerosolkammer und das Mundstück eine das Aerosol abtransportierende Luftströmung ausbildet, was sich in einem reduzierten dynamischen Druck niederschlägt. Soll nur der eine oder andere Anteil gemessen werden könnte im Inneren der Aerosolkammer eine dem bei Flugzeugen zur Geschwindigkeitsmessung eingesetzten Pitotrohr ähnliche Konstruktion realisiert werden, welche eine automatische Differenzdruckbildung ermöglicht. Für die Zwecke der Aerosolproduktionssteuerung ist aber in der Praxis eine Messung des Geamtdruckes ausreichend.

Ist eine direkte Strömungs- bzw. Druchflussmessung gewünscht, kann ein beheizter Widerstand eingesetzt und die Temperaturänderung aufgrund des Luftstromes durch den Flusskanal gemessen, oder es kann auch ein miniaturisierter Impeller verwendet werden, der durch den Luftstrom betrieben wird und dessen Drehzahl proportional zur Durchflussmenge ist.

Da die Messgenauigkeit eines solchen dedizierten, externen Sensors höher ist als die eines innerhalb der Verneblereinheit sitzenden, insbesondere auch wenn das Ausgangssignal des Aerosolerzeugers selbst als Sensorsignal und Indikator für den Saugdruck interpretiert wird, ist es möglich, eine besser an den Atemverlauf angepasste Steuerung der Aerosolproduktion zu erreichen.

Das erfindungsgemäße Verfahren zum Durchführen einer Inhalation sieht nun vor, dass ein Vernebler, der über einen Druck und/oder Durchflussratensensor verfügt, so angesteuert wird, dass die Zerstäubung/Aerosolproduktion gestartet wird, sobald ein Startkriterium erfüllt ist und gestoppt wird, wenn ein Stoppkriterium erreicht wird. Die möglichen Startkriterien sind hierbei je nach Empfindlichkeit und Möglichkeiten des Sensors wählbar und schließen ein: Aktivierung bei Überschreiten des Schwellenwerts der Durchflussrate (Luftvolumen pro Zeit), Aktivierung bei Unterschreiten eines Schwellendrucks, Aktivierung bei Erreichen einer bestimmten Gesamtdurchflussmenge (Volumen) oder Aktivierung bei Überschreiten eines Schwellenwertes für eine Zielerreichungswahrscheinlichkeit, welche dynamisch von der Steuereinheit anhand des bisher gemessenen Atemverlaufs errechnet wird. Im einfachsten Fall erfolgt die Aktivierung in Form einer Triggerung, bei der die Inhalation von vollständig aus (0% Aerosolproduktion) auf vollständig an (100% der maximalen Aerosolproduktionsrate) geschaltet wird. Anstelle einer einfachen Triggerung kann auch langsames oder kontinuierliches Erhöhen der abgegebenen Aerosolmenge vorgesehen werden, beispielsweise nach der Formel

$$\frac{\dot{m}}{\dot{m}_{max}} = \mathrm{Min}\left[1, \mathrm{Max}\left[0\,\frac{X - X_1}{X_1 - X_2}\right]\right].$$

Hierbei bezeichnet $\dot{m}$ die aktuelle und $\dot{m}_{max}$ die maximale Aerosolproduktionsrate (Masse pro Zeit) und X bzw. X_1, X_2 den aktuellen Wert bzw. Schwellenwerte der jeweils herangezogenen Steuergröße (Druck, Durchflussrate, Durchflussmenge oder Zielerreichungswahrscheinlichkeit).

Die Stoppkriterien, bei denen die Aerosolerzeugung, d.h. die Zerstäubung beendet wird, können umfassen: Ablauf einer vorgegebenen Zeitspanne, Unterschreiten eines zweiten Schwellenwertes für

die Durchflussrate und/oder Überschreiten eines zweiten Schwellenwertes für den Druck und/oder Erreichen eines zweiten Schwellenwertes für die Gesamtdurchflussmenge und/oder Unterschreiten eines zweiten Schwellenwertes für die Wahrscheinlichkeit, dass ein in dem Moment abgegebenes Aerosolpartikel sein Ziel in den Atemwegen des Anwenders erreicht.

Die Schwellenwerte für Aktivierung und Deaktivierung könnten auch identisch gewählt werden, allerdings ist dies in der Praxis meist nicht sinnvoll, da man die Aktivierung für gewöhnlich bei jedem Atemzug so früh wie möglich vornehmen möchte und darum Schwellenwerte wählt, die möglichst nahe am Gleichgewichtswert (ohne Atmung) liegen. Dahingegen sollte das Abschalten/Deaktivieren der Produktion nach Möglichkeit dann erfolgen, wenn das in diesem Moment die Aerosolkammer passierende Luft voraussichtlich nicht mehr ins Zielgebiet gelangen würde, was aufgrund des endlichen Totvolumens in Mundstück, Mundhöhle und ggf. einem Verneblereinheit und Mundstück verbindenden Schlauch, üblicherweise deutlich vor (Wieder)Erreichen des zur Aktivierung verwendeten Schwellenwerts der Fall ist.

Was die Art der Abschaltung betrifft, so ist ebenfalls denkbar, dass neben einem einfachen, sofortigen Ausschalten (Stopp-Triggerung), ein kontinuierliches Absenken der Aerosolproduktion auf Null erfolgt, z.B. indem ähnlich wie oben bei der Aktivierung die Aerosolproduktionsrate proportional zur normierten Differenz einer Steuergröße und einem Schwellenwert gewählt wird. Es können aber auch andere, nicht-proportionale Verläufe vorgesehen werden.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens sind vielfältig. Zum Einen kann in einer einfachen Ausführung eine simple Triggerung erfolgen, welche sehr einfach und zuverlässig funktioniert und zwar

sowohl anhand eines erfassten Drucks oder Durchflusswerts. Der wesentliche Vorteil ist, dass eine Aerosolproduktion nicht stattfindet, wenn ein Aerosolteilchen wahrscheinlich nicht sein Ziel erreicht, d.h. insbesondere während des Ausatemvorgangs. Hierdurch stellt das erfindungsgemäße Verfahren zur Durchführung der Inhalation sicher, dass auf einfache Weise und mit einfachen Mitteln, denn es wird nur ein einzelner Sensor benötigt, sichergestellt wird, dass die Aerosolproduktion nur dann erfolgt, wenn sie auch benötigt bzw. wenn das Medikament wirksam werden kann.

Die vorteilhaften Konsequenzen daraus sind zunächst, dass sich ausgangsseitig des Aerosolerzeugers in der Verneblereinheit sowie im Mundstück kein Kondensat aus nicht abgeatmetem und an den Wänden niedergeschlagener Medikamentenflüssigkeit bildet, was den Reingigungsbedarf verringert und insgesamt hygienischer ist. Zum anderen ist die Dichte des Aerosolnebels zu Beginn des Einatmungsvorgangs verringert, was die Tendenz vermindert, dass der Anwender einen Hustenreiz erleidet, der die Inhalation für einige Zeit unterbrechen könnte und durch vorzeitigen Abtransport des Medikaments auch die Wirkung der Inhalation reduzieren oder ganz in Frage stellen kann. Eine Hustenreiztendenz kann vorteilhafterweise weiter verringert werden, wenn bei Erreichen des Aktivierungs- also Startkriterium keine simple Triggerung der Aerosolproduktion erfolgt, sondern die Produktion wie oben beschreiben kontinuirlich auf den Maximalwert hochgefahren wird.

Da die Aerosolproduktion nur erfolgt, wenn sie benötigt wird, wird vorteilhafterweise unter Umständen teures Medikament gespart und damit die Kosten einer Therapie vorteilhafterweise wesentlich verringert. Der Beginn der Aerosolproduktion sowie ihre Beendigung, d.h. der Deaktivierung, ist entweder vor Durchführung der Inhalation oder auch dynamisch während der Inhalation aufgrund der gemessenen

tatsächlichen Druck- oder Durchflussverhältnisse möglich. Hierbei können die verwendeten Start- sowie die Stoppkriterien angepasst werden, d.h. die Schwellenwerte für Druck und/oder Durchflussrate oder die bisher ermittelte Gesamtdurchflussmenge oder die Zielerreichungswahrscheinlichkeit werden herauf- oder herabgesetzt. Gegebenenfalls kann auch die Rate geändert werden, in der die Aerosolerzeugung nach einer Triggerung bis auf den Maximalwert erhöht und/oder reduziert wird. Bei einer einfachen sofortigen Beendigung der Aerosolproduktion nach Ablauf einer Zeitspanne, kann diese ebenfalls vorab festgelegt oder dynamisch angepasst werden. Die Steuerung erfolgt in jedem Fall über die Steuereinheit des erfindungsgemäßen Verneblers, bei dem entweder der Benutzer seine gewünschten Parameter manuell einstellt oder die Steuereinheit eine automatische, dynamische Anpassung durchführen lässt.

Ein weiterer, bei tragbaren Verneblern nicht zu vernachlässigender Vorteil besteht darin, dass durch die effizientere, nur zeitweilige Aktivierung der Aerosolproduktion auch die Batterie des Geräts geschont wird.

Weitere vorteilhafte Weiterbildungen vorliegender Erfindung, welche einzeln oder in Kombination realisierbar sind, sofern sie sich nicht gegenseitig offensichtlich ausschließen, sind im Folgenden aufgeführt.

Vorliegende Erfindung schlägt vor, dass im Zuge der Überwachung des Atemverlaufes von der Steuereinheit eine Integration der gemessenen Durchflussrate erfolgt, sodass die gesamt bisher eingeatmete Luftmenge, also das Atemvolumen, ebenfalls bekannt ist. Diese kann dann sowohl zur Aktivierung als auch zur Deaktivierung der

Aerosolproduktion herangezogen werden, wobei zum Beispiel eine Aktivierung erfolgt, wenn ein gewisser erster Schwellenwert überschritten wird, und die Deaktivierung erfolgt, wenn ein gewisser zweiter Schwellenwert überschritten wird.

Alternativ kann in der Steuereinheit auch eine ungefähre Zielerreichungswahrscheinlichkeit berechnet werden, welche angibt, wie wahrscheinlich es ist, dass ein zu einer gewissen Zeit produziertes Aerosolpartikel an seinem Zielort in den Atemwegen des Anwenders ankommt. Diese Wahrscheinlichkeit berücksichtigt zum einen den zu erreichenden Zielort, d.h. ob das Aerosol in den Bronchien, den Alveolen oder Lungenbläschen deponiert werden soll, und zum anderen das noch verbleibende Restatemvolumen. Hierbei ist es vorteilhaft, wenn das gesamte Volumen eines Atemzugs bekannt ist. Dieses kann entweder zuvor mit anderen Mitteln gemessenen und der Messwert in Steuereinheit abgelegt werden oder es wird von dem erfindungsgemäßen Vernebler während der Inhalation selbst bestimmt und unter Umständen auch dynamisch an ein sich änderndes Atemverhalten des Anwenders angepasst.

Als Kriterium zum Starten der Aerosolproduktion kommen in Frage: Überschreiten eines Schwellenwertes des Durchflusses, Unterschreiten eines Schwellenwertes des Druckes, Überschreiten einer Gesamtdurchflussmenge, Überschreiten eines Schwellenwertes für die Zielerreichungswahrscheinlichkeit. Als Stoppkriterien kommen in Frage: Ablauf einer Zeitspanne seit Aktivierung der Aerosolproduktion, Unterschreiten eines zweiten Schwellenwertes der Durchflussrate, Überschreiten eines zweiten Schwellenwertes des Druckes, Überschreiten eines zweiten Schwellenwertes der Gesamtdurchflussmenge, und/oder Unterschreiten eines zweiten Schwellenwertes der Zielerreichungswahrscheinlichkeit. Die verwendeten ersten und

zweiten Schwellenwerte können hierbei auch identisch sein. Es soll betont werden, dass vorliegende Erfindung vorsieht, dass Start- und Stoppkriterien beliebig miteinander kombinierbar sind, d.h. es kann zum Starten, d.h. Aktivieren der Aerosolproduktion z.B. das Überschreiten eines Schwellenwertes der Durchflussrate, zur Beendigung der Aerosolproduktion aber das Erreichen eines gewissen Schwellenwertes der Gesamtdurchflussmenge eingesetzt werden.

Alle Schwellenwerte können fest vorgegeben und unveränderlich, oder vor der Inhalation vom Anwender selbst wählbar sein. Darüber hinaus ist es denkbar, dass die Steuereinheit eine dynamische Anpassung an tatsächlich gemessene Werte vornimmt. Wird beispielsweise festgestellt, das eine Gesamtdurchflussmenge, d.h. Atemvolumen, immer weit unter einem Schwellenwert liegt, so kann dieser herabgesetzt werden. Liegt umgekehrt das Atemvolumen deutlich über dem Schwellenwert, so kann dieser heraufgesetzt werden um einen größeren Anteil der Einatemphase auszunutzen.

Schwellenwerte können auch in Kombination angewendet werden, d.h. die Steuereinheit überwacht gleichzeitig mehrere Kriterien und startet oder stoppt die Aerosolproduktion aufgrund des Eintretens aller oder mindestens eines Kriteriums. Dies ist insbesondere bei Verwendung einer Gesamtdurchflussmenge/eines Atemvolumens als Stoppkriterium angebracht. Um zu vermeiden, dass Nichterreichen des Deaktivierungsschwellenwertes, z.B. aufgrund flacher Atmung oder einers kleinen Lungenvolumens, die Aersolproduktion einfach weiterläuft, kann zusätzlich die Abschaltung nach Ablauf einer Zeitspanne erfolgen.

Als Verallgemeinerung hierzu schlägt vorliegende Erfindung vor, dass die Steuereinheit für jedes Kriterium einen Erfüllungsgrad, d.h.

prozentualer Wert, bestimmt, der, je nach Art der Steuergröße und des Vorgangs (Aktivierung/Deaktivierung), im einfachsten Fall beispielsweise das Verhältnis von Steuergröße zu Schwellenwert, oder invers hierzu Schwellenwert zu Steuergröße ist.

Diese Erfüllungsgrade können dann von der Steuereinheit durch seitens des Anwenders oder auch fest vorgegebener oder auch im Laufe der Inhalation anpassbarer Gewichtungsfaktoren zu einem gewichteten mittleren Erfüllungsgrad verrechnet werden. Aktivierung bzw. Deaktivierung der Aerosolproduktion erfolgt dann bei einem solchen Verfahren bei Erreichen von ersten und zweiten Schwellenwerten des Erfüllungsgrades.

Die Druckmessung erfolgt bevorzugt durch einen Drucksensor in der Steuereinheit, welcher durch den Flusskanal des Verneblers vorliegender Erfindung mit der Ausgangsseite des Aerosolerzeugers in fluider Kommunikation steht, sodass die dortigen Druckänderungen von dem Sensor innerhalb der Steuereinheit registriert werden kann. Alternativ kann auch eine direkte Durchflussmessung erfolgen, entweder indem der Staudruck des Luftstroms durch den Flusskanal gemessen wird oder indem eine Temperaturmessung eines Referenzwiderstands erfolgt oder indem die Drehzahl eines durch den Durchfluss im Flusskanal betriebenen Impellers gemessen wird. In diesem Fall müsste das Steuergerät über einen Lufteinlass verfügen, welcher in fluider Kommunikation mit dem Flusskanal steht.

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Vorteile vorliegender Erfindung ergeben sich aus den im Folgenden anhand der Figuren näher erläuterten bevorzugten Ausführungsbeispielen. Diese sollen die Erfindung nur illustrieren und in keiner Weise in ihrer Allgemeinheit einschränken.

Es zeigen im Einzelnen:

Fig. 1: Längsschnitt durch die Verneblereinheit mit aufgesetztem Mundstück einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verneblers mit Flusskanal.

Fig. 2: Beispielgraphen für Durchflussrate und Aerosolproduktion im Verlauf der Zeit bei einer Inhalation gesteuert nach dem erfindungsgemäßen Verfahren.

Fig. 1 zeigt einen Längsschnitt durch die Verneblereinheit 1 mit aufgesetztem Mundstück einer Ausführungsform eines Verneblers mit Flusskanal gemäß vorliegender Erfindung. Das Herzstück der Verneblereinheit 1 bildet der Aerosolerzeuger 101, welcher durch Dichtungsring 102 und Haltestruktur 103 mechanisch gehalten ist. Eingangsseitig des Aerosolerzeugers 101 ist das durch eine Kappe 13 fest verschließbare Medikamentenreservoir 11 zu sehen, in welches das flüssige Medikament eingefüllt wird. Ausgangsseitig des Aerosolerzeugers 101 liegt die Aerosolkammer 120, ein im Wesentlichen zylindrisches Volumen, in welchem sich der Medikamentennebel nach der Zerstäubung sammelt, bevor er mit dem durch den Verwender erzeugten Luftstrom durch das Mundstück 2 abtransportiert wird. Das Mundstück 2 ist zur einfacheren Reinigung abnehmbar gestaltet und im Betrieb auf ein an der Verneblereinheit 1 verhandenes Anschlussstück 12 gesteckt.
An der Unterseite der Verneblereinheit ist der Flusskanal 104 zu sehen, welcher mit seinem vorderem Ende in der ausgangsseitig des Aerosolerzeugers 101 gelegenen Aerosolkammer 120 mündet und mit seinem zweiten Ende nach hinten geführt ist, wo er in einem an die Steuereinheit anschließbaren hervorstehenden kegelstumpfförmigen Stutzen endet.

Die Mündung des Flusskanals 104 bildet den Referenzpunkt der Druckmessung. Sie liegt innerhalb des im Mundstück 2 befindlichen Teils der Aerosolkammer 120, was den entscheidenden Vorteil hat, dass die messbare Gesamtdruckänderung höher ist als bei einem Messpunkt weiter in Richtung Aerosolerzeuger 101. Somit lässt sich einerseits der Atemzyklus des Anwenders genauer überwachen, andererseits ist der dort abgenommene Druck auch kaum von Stößen oder allgemeinen Bewegungen des Verneblers beeinflusst, was die Genauigkeit weiter vorteilhaft erhöht.

Fig. 2 zeigt zwei Graphen als Beispiel für einen zeitlichen Verlauf von Durchflussrate $\dot{V}$ für zwei Einatmungsvorgänge (oberer Graph) sowie drei verschiedene gemäß vorliegender Erfindung gesteuerter Aerosolproduktionsraten $\dot{m}_1, \dot{m}_2, \dot{m}_3$ (unterer Graph).

Wie zu sehen ist, wird bei dem ersten Ansteuerungsverfahren, gepunktete Kurve $\dot{m}_1$, die volle Aerosolproduktion getriggert, sobald ein Schwellenwert $\dot{V}_1$ des Flusses überschritten wird, und gestoppt, wenn ein zweiter Schwellenwert $\dot{V}_2$ unterschritten wird.

Der zweite erfindungsgemäße Aerosolproduktionsverlauf, dargestellt als durchgezogene Line $\dot{m}_2$, sieht vor bei Erreichen des ersten Schwellenwerts $\dot{V}_1$ eine Aktivierung mit verminderter Produktionsrate erfolgt, welche dann bis zu einem Schwellenwert $\dot{V}_3$ hin auf eine maximale Rate erhöht wird, bevor dann bei Unterschreiten dieses Schwellenwertes $\dot{V}_3$ eine Absenkung der Aerosolproduktion beginnt, und diese schließlich bei Erreichen und Unterschreiten des Schwellenwertes $\dot{V}_2$ vollständig deaktiviert wird.

Als Dritte, vielleicht am einfachsten zu realisierende bevorzugte Ansteuerungsart, gestrichelte Kurve $\dot{m}_3$, sieht vorliegende Erfindung vor, nach Triggerung bei erreichen des Durchflussschwellenwertes

V_1 die Deaktivierung vom Ablauf einer Zeitspanne *T* abhängig zu machen.

Bezugszeichenliste

1	Verneblereinheit
11	Medikamentenreservoir
12	Anschlussstück für Mundstück 2
13	Kappe
101	Aerosolerzeuger
102	Dichtring
103	Haltestruktur
104	Flusskanal zum Anschluss an Steuereinheit
2	Mundstück
21	Aerosolkammer
$\dot{V}$	Durchflussrate
$\dot{V}_1$	erster Schwellenwert der Durchflussrate
$\dot{V}_2$	zweiter Schwellenwert der Durchflussrate
$\dot{V}_3$	dritter Schwellenwert der Durchflussrate
$\dot{m}_1$	erste Aerosolproduktionsrate
$\dot{m}_2$	zweite Aerosolproduktionsrate
$\dot{m}_3$	dritte Aerosolproduktionsrate
T	Zeitspanne

Patentansprüche

1. Verfahren zum Durchführen einer Inhalation unter Verwendung eines Verneblers umfassend die Schritte:
- Einfüllen von Medikamentenflüssigkeit in ein Reservoir (11) oder Anschließen eines Medikamentenbehälters an ein dafür vorgesehenes Anschlussstück,
- ggf. Anschließen einer Verneblereinheit (1) an eine Steuereinheit und/oder Aufsetzen eines Mundstücks (2),
- zumindest zeitweise Aktivierung der Verneblereinheit (1), wobei während der Aktivierung die Medikamentenflüssigkeit zu einem feintröpfigen Aerosol zerstäubt wird, welches in eine durch Verneblereinheit und Mundstück (2) gebildete Aerosolkammer (120) abgegeben wird,
- Durchführen der Inhalation, wobei ein Anwender das Mundstück mit den Lippen umschließt und beim Einatmen Luft von außen in die Aerosolkammer (120) zieht, wo sich die Luft mit dem Aerosol vermischt, und dann weiter durch das Mundstück (2) in die Atemwege und ggf. die Lunge des Anwenders gelangt,
dadurch gekennzeichnet, dass
- durch die Steuereinheit des Verneblers ein Druck in und/oder eine Durchflussrate ($\dot{V}$) durch die Aerosolkammer (120) oder das Mundstück (2) überwacht wird,
- die Aerosolproduktion bei jedem Atemzug bei Eintritt eines Aktivierungskriteriums gestartet wird und bei Erfüllung eines Stopp-Kriteriums wieder gestoppt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Startkriterium das Überschreiten eines Schwellenwerts für den Druck und/oder die Durchflussrate ($\dot{V}$) verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** aus einem Erfüllungsgrad der Aktivierungskriterien ein gewichtetes Mittel gebildet wird und die Inhalation gestartet wird, sobald dieser Mittelwert einen vorgegebenen Schwellenwert überschreitet.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Zertäubungsrate ($\dot{m}_2$) von der Differenz zwischen aktuellem Druck und/oder aktueller Durchflussrate ($\dot{V}$) und eines Schwellenwertes für Druck und/oder Durchflussrate ($\dot{V}$) abhängig gesteuert wird.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** durch die Steuereinheit des Verneblers eine Gesamtdurchflussmenge durch zeitliches Aufintegrieren des gemessenen Durchflussrate ($\dot{V}$) errechnet wird.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** durch die Steuereinheit des Verneblers mehrfach eines jeden Atemzugs eine Zielerreichungswahrscheinlichkeit berechnet wird.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Stoppkriterium eines oder mehrere der folgenden Ereignisse
   - Ablauf einer Zeitspanne (*T*), und/oder
   - Überschreiten eines zweiten Schwellendrucks und/oder
   - Unterschreiten eines zweiten Schwellenflusses ($\dot{V}_2$) und/oder
   - Erreichen einer vorgegebenen Gesamtdurchflussmenge, und/oder
   - Unterschreiten einer vorberechneten Zielerreichungswahrscheinlichkeit

   verwendet wird

8. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, **dadurch gekennzeichnet, dass** aus einem Erfüllungsgrad der Stoppkriterien ein gewichtetes Mittel gebildet wird und die Aerosolproduktion gestoppt wird, sobald dieser Mittelwert einen vorgegebenen Schwellenwert überschreitet.

9. Verfahren nach Anspruch 3 oder 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** bei der Mittelung eingesetzte Gewichtungsfaktoren im Laufe der Inhalation angepasst werden.

10. Verfahren nach Anspruch 8 und 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** zu Beginn der Inhalation vorgegebene Stoppkriterien, insbesondere der Ablauf einer Zeitspanne (*T*), stärker gewichtet werden und diese Gewichtung im Laufe der Inhalation zugunsten Anwenderangepasster Stoppkriterien, insbesondere Erreichen einer Gesamtdurchflussmenge oder Unterschreiten einer Zielerreichungswahrscheinlichkeit, verändert wird.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** ein Vernebler mit Drucksensor und/oder Durchflusssensor verwendet wird.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Durchflussmessung mittels
- Messung des dynamischen Drucks im Mundstück (2) oder eines zum Mundstück (2) führenden Luftkanals (104) und/oder
- Temperaturmessung eines dem Luftstrom ausgesetzten Referenzwiderstandes und/oder
- Drehzahlmessung eines mit dem Luftstrom getriebenen Impellers erfolgt.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** ein zum Stoppen der Aerosolproduktion verwendeter Schwellenwert der Gesamtdurchflussmenge im Laufe der Inhalation an die tatsächlich vorkommenden, dem Atemvolumen entsprechenden, Gesamtdurchflussmengenwerte angepasst wird.

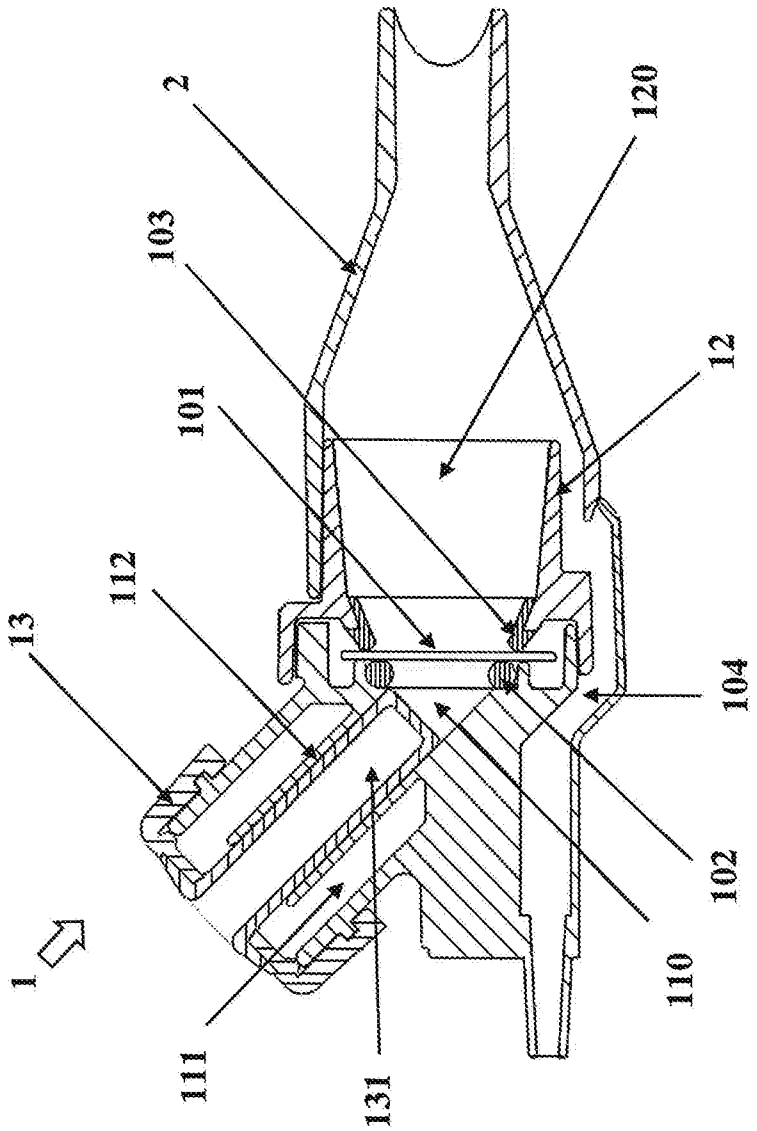
14. Vernebler zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 13, umfassend:
- eine Verneblereinheit (1) mit Medikamentenreservoir (11),
- eine Steuereinheit, an welche die Verneblereinheit anschließbar ist und welche die Ansteuerung eines in der Verneblereinheit (1) eingeschlossenen Aerosolerzeugers (101) steuert,
- ein Mundstück (2) zum Aufsetzen auf ein dafür vorgesehenes An-

schlussstück (12) der Verneblereinheit (1), wobei eine umfänglich durch Anschlussstück (12) und Mundstück (2) sowie Stirnseitig durch den Aerosolerzeuger (101) begrenzte Aerosolkammer (120) gebildet ist,

dadurch gekennzeichnet, dass

an der Verneblereinheit ein Luftkanal (104) vorhanden ist, der mit seinem ersten Ende ausgangsseitig des Aerosolerzeugers (101) in der Aerosolkammer (120) mündet, und mit seinem anderen Ende an die Steuereinheit angeschlossen ist.

Fig. 1



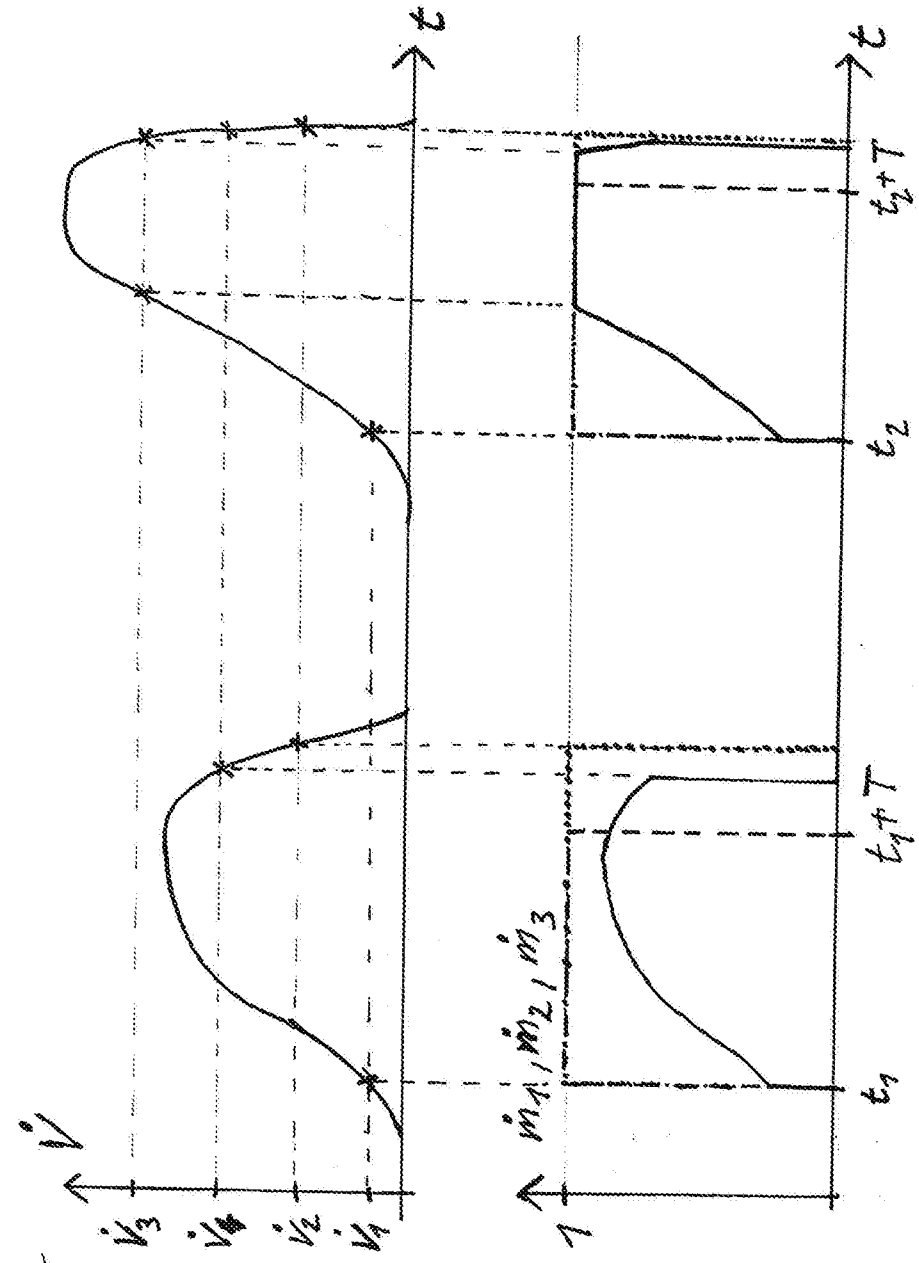


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2017/100581

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61M11/00 A61M15/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/175545 A1 (FINK JAMES B [US] ET AL) 23 June 2016 (2016-06-23) paragraphs [0095], [0096], [0099], [0106], [0120]; figures 1-3	14
X	DE 10 2006 026786 A1 (KERN JOACHIM [DE]) 13 December 2007 (2007-12-13) paragraphs [0049] - [0060]; figure 2	14
X	DE 197 20 701 A1 (GSF FORSCHUNGSZENTRUM UMWELT [DE]) 19 November 1998 (1998-11-19) column 3, lines 3-15; figure 1	14
X	US 2010/282247 A1 (KADRICHU NANI P [US] ET AL) 11 November 2010 (2010-11-11) paragraphs [0103] - [0105], [0129], [0134]; figures 1-4	14

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 December 2017	15/12/2017

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

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE2017/100581

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **1-13**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

PCT Rule 39.1(iv) - methods for treatment of the human or animal body by therapy

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/DE2017/100581

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016175545 A1	23-06-2016	CY 1115213 T1	04-01-2017
		DK 2285439 T3	24-03-2014
		EP 2285439 A2	23-02-2011
		ES 2452935 T3	03-04-2014
		HR P20140256 T1	25-04-2014
		PT 2285439 E	25-03-2014
		RS 53238 B	29-08-2014
		SI 2285439 T1	30-05-2014
		US 2011108025 A1	12-05-2011
		US 2014020680 A1	23-01-2014
		US 2015359980 A1	17-12-2015
		US 2016175545 A1	23-06-2016
		WO 2010008424 A2	21-01-2010
DE 102006026786 A1	13-12-2007	AT 546181 T	15-03-2012
		DE 102006026786 A1	13-12-2007
		DE 112007001840 A5	07-05-2009
		DE 202007019394 U1	28-03-2012
		EP 2023986 A1	18-02-2009
		US 2010236545 A1	23-09-2010
		US 2016256637 A1	08-09-2016
		WO 2007140761 A1	13-12-2007
DE 19720701 A1	19-11-1998	AT 216608 T	15-05-2002
		DE 19720701 A1	19-11-1998
		DK 0983103 T3	19-08-2002
		EP 0983103 A1	08-03-2000
		JP 4037467 B2	23-01-2008
		JP 2001525710 A	11-12-2001
		US 6606989 B1	19-08-2003
		WO 9852633 A1	26-11-1998
US 2010282247 A1	11-11-2010	AU 2008305591 A1	02-04-2009
		BR PI0817311 A2	17-03-2015
		CA 2700534 A1	02-04-2009
		CN 101873851 A	27-10-2010
		EP 2203155 A1	07-07-2010
		JP 2010540526 A	24-12-2010
		KR 20100060004 A	04-06-2010
		US 2010282247 A1	11-11-2010
		WO 2009042187 A1	02-04-2009

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2017/100581

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

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61M

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2016/175545 A1 (FINK JAMES B [US] ET AL) 23. Juni 2016 (2016-06-23) Absätze [0095], [0096], [0099], [0106], [0120]; Abbildungen 1-3	14
X	DE 10 2006 026786 A1 (KERN JOACHIM [DE]) 13. Dezember 2007 (2007-12-13) Absätze [0049] - [0060]; Abbildung 2	14
X	DE 197 20 701 A1 (GSF FORSCHUNGSZENTRUM UMWELT [DE]) 19. November 1998 (1998-11-19) Spalte 3, Zeilen 3-15; Abbildung 1	14
X	US 2010/282247 A1 (KADRICHU NANI P [US] ET AL) 11. November 2010 (2010-11-11) Absätze [0103] - [0105], [0129], [0134]; Abbildungen 1-4	14

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

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. Dezember 2017	15/12/2017

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

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2017/100581

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr. 1-13
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Regel 39.1 iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

2. [ ] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[ ] Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchengebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.

[ ] Die zusätzlichen Recherchengebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.

[ ] Die Zahlung der zusätzlichen Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2017/100581

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2016175545 A1	23-06-2016	CY 1115213 T1	04-01-2017
		DK 2285439 T3	24-03-2014
		EP 2285439 A2	23-02-2011
		ES 2452935 T3	03-04-2014
		HR P20140256 T1	25-04-2014
		PT 2285439 E	25-03-2014
		RS 53238 B	29-08-2014
		SI 2285439 T1	30-05-2014
		US 2011108025 A1	12-05-2011
		US 2014020680 A1	23-01-2014
		US 2015359980 A1	17-12-2015
		US 2016175545 A1	23-06-2016
		WO 2010008424 A2	21-01-2010
DE 102006026786 A1	13-12-2007	AT 546181 T	15-03-2012
		DE 102006026786 A1	13-12-2007
		DE 112007001840 A5	07-05-2009
		DE 202007019394 U1	28-03-2012
		EP 2023986 A1	18-02-2009
		US 2010236545 A1	23-09-2010
		US 2016256637 A1	08-09-2016
		WO 2007140761 A1	13-12-2007
DE 19720701 A1	19-11-1998	AT 216608 T	15-05-2002
		DE 19720701 A1	19-11-1998
		DK 0983103 T3	19-08-2002
		EP 0983103 A1	08-03-2000
		JP 4037467 B2	23-01-2008
		JP 2001525710 A	11-12-2001
		US 6606989 B1	19-08-2003
		WO 9852633 A1	26-11-1998
US 2010282247 A1	11-11-2010	AU 2008305591 A1	02-04-2009
		BR PI0817311 A2	17-03-2015
		CA 2700534 A1	02-04-2009
		CN 101873851 A	27-10-2010
		EP 2203155 A1	07-07-2010
		JP 2010540526 A	24-12-2010
		KR 20100060004 A	04-06-2010
		US 2010282247 A1	11-11-2010
		WO 2009042187 A1	02-04-2009