



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 693 32 910 T2** 2004.05.19

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 675 764 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **693 32 910.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB93/02634**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **94 902 940.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 94/014543**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.12.1993**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **07.07.1994**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.10.1995**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **23.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.05.2004**

(51) Int Cl.⁷: **B05B 5/043**
A61M 15/00

(30) Unionspriorität:

9226717 22.12.1992 GB

(73) Patentinhaber:

Battelle Memorial Institute, Columbus, Ohio, US

(74) Vertreter:

**Anwaltskanzlei Gulde Hengelhaupt Ziebig &
Schneider, 10117 Berlin**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**COFFEE, Ronald Alan, Haslemere, Surrey GU27
1HA, GB**

(54) Bezeichnung: **AUSGABEVORRICHTUNG**

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] Die Erfindung betrifft eine Abgabevorrichtung zum Zerstäuben einer Flüssigkeit und die Verwendung einer solchen Vorrichtung insbesondere in der Medizin.

[0002] Es sind Abgabevorrichtungen bekannt, die einen fein verteilten Sprühnebel von Flüssigkeitströpfchen durch eine elektrostatische (richtiger als 'elektrohydrodynamische' bezeichnete) Einrichtung erzeugen. Der Tröpfchensprühnebel in solchen Vorrichtungen wird durch die Anwendung eines elektrischen Feldes auf eine Flüssigkeit an einem Sprühkopf oder Sprühkante erzeugt. Das Potential des angelegten elektrischen Feldes ist ausreichend hoch, um eine Zerstäubung der Flüssigkeit aus dem Sprühkopf bereitzustellen. Die erzeugten Tröpfchen sind elektrisch geladen und werden so am Gerinnen durch gegenseitige Abstoßung gehindert.

[0003] Elektrohydrodynamische Zerstäuber weisen in vielen Bereichen eine potentielle Verwendung auf, einschließlich der Landwirtschaft und der Automobilindustrie, und auch zu Abgabe von Kosmetika und Medikamenten.

[0004] Das UK-Patent Nr. 1569707 beschreibt einen solchen elektrohydrodynamischen Zerstäuber, der prinzipiell zur Verwendung beim Feldspritzen dient.

[0005] UK-Patent Nr. 2018627B offenbart einen elektrohydrodynamischen Zerstäuber, wobei der geladene Tröpfchensprühnebel vollständig oder teilweise mittels einer geerdeten Elektrode elektrisch entladen wird, die eine scharfe oder spitze Kante aufweist und stromabwärts vom Sprühkopf angeordnet ist. Das europäische Patent Nr. 0234842 verwendet ebenfalls diese Technologie und betrifft einen Inhalationsapparat, in dem ein geladener Tröpfchensprühnebel vor der Inhalation mittels einer scharfen oder spitzen Entladungselektrode entladen wird, die eine zum Tröpfchensprühnebel entgegengesetzte Ladung trägt und stromabwärts vom Sprühkopf angeordnet ist. Die Tröpfchen werden entladen, um den Tröpfchenniederschlag in den Luftwegen zu erleichtern, indem der Niederschlag der geladenen Tröpfchen im Mund und Rachen des Benutzer verhindert wird.

[0006] Ein gemeinsames Merkmal aller bekannten elektrohydrodynamischen Zerstäuber ist es, daß die elektrische Ladung, die verwendet wird, um den Sprühnebel zu erzeugen, direkt an den Sprühkopf angelegt wird. Es ist nun überraschenderweise herausgefunden worden, daß die direkte Anwendung des Feldes nicht wesentlich ist und daß die elektrohydrodynamische Zerstäubung einer Flüssigkeit durchgeführt werden kann, indem die erforderliche elektrische Ladung im Sprühkopf induziert wird. Zusätzlich und vorteilhafterweise ist herausgefunden worden, daß die erzeugte Zerstäubung teilweise oder vollständig vor dem Gebrauch entladen werden kann.

[0007] Es ist herausgefunden worden, daß dieses Verfahren einer induzierten Ladung eine bessere

Zerstäubung von Flüssigkeiten liefert, die einen niedrigeren spezifischen elektrischen Widerstand aufweisen.

[0008] Gemäß einem Aspekt der Erfindung, wie im Anspruch 1 definiert, wird eine Abgabevorrichtung bereitgestellt, die eine elektrohydrodynamische Zerstäubungsstellen-Einrichtung zur Lieferung von Flüssigkeit an die Zerstäubungsstelle und eine Einrichtung aufweist, die von der Zerstäubungsstelle beabstandet ist, zum Bewirken einer Zerstäubung der Flüssigkeit, indem die Zerstäubungsstelle auf ein elektrisches Potential aufgeladen wird, indem eine elektrische Ladung an der Zerstäubungsstelle induziert wird, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie ferner eine Einrichtung zur teilweisen oder vollständigen elektrischen Entladung einer zerstäubten Substanz aufweist, um ein Auftreffen auf die Induktionsladeeinrichtung zu verhindern.

[0009] In einem weiteren Aspekt, wie in Anspruch 17 definiert, wird ein Verfahren zur Abgabe einer zerstäubten Substanz bereitgestellt, das aufweist: Lieferung einer Flüssigkeit an eine Zerstäubungsstelle und Bewirken einer Zerstäubung der Flüssigkeit durch Aufladen der Zerstäubungsstelle auf ein elektrisches Potential durch Induktion, wobei eine Ladeeinrichtung verwendet wird, die von der Zerstäubungsstelle beabstandet ist, gekennzeichnet durch eine teilweise oder vollständige elektrische Entladung der zerstäubten Substanz, um ein Auftreffen auf die Induktionsladeeinrichtung zu verhindern.

[0010] US-A-4044404 repräsentiert den Stand der Technik, wie er im Oberbegriff des Anspruchs 1 und des Anspruchs 17 genannt wird. Die Zerstäubungsstelle kann irgendeine herkömmliche elektrohydrodynamische Zerstäubungsstelle sein, wie eine Oberfläche oder Kante, die im allgemeinen durch eine dünne Kapillare, eine Düse oder einen Schlitz bereitgestellt wird, der durch zwei parallele Platten bereitgestellt wird.

[0011] Geeignete Einrichtungen zur Lieferung einer Flüssigkeit an die Zerstäubungsstelle umfassen mechanisch oder elektrisch angetriebene Pumpen, die in der Lage sind, die erforderliche Strömungsgeschwindigkeit der Flüssigkeit zur Zerstäubungsstelle bereitzustellen, wie eine Spritzenpumpe oder die elektrisch angetriebene Pumpe, die in EP 0029301 beschrieben wird.

[0012] Die Zerstäubungseinrichtung einer Vorrichtung, die die Erfindung ausführt, kann mit einem großen Bereich von Strömungsgeschwindigkeiten verwendet werden, arbeitet jedoch im allgemeinen mit Strömungsgeschwindigkeiten im Bereich zwischen 0,1 und 500 µl pro Sekunde, wie mit 0,5 bis 5 µl pro Sekunde insbesondere zur Inhalationsverabreichung, oder 10 bis 200 µl pro Sekunde insbesondere zur landwirtschaftlichen Verwendung.

[0013] Die Einrichtung zur Induktion der elektrischen Ladung an der Zerstäubungsstelle kann irgendeine herkömmliche Quelle einer elektrischen Ladung sein, die im Gebrauch in der Lage ist, eine

Ladung zu induzieren, die ausreicht, um die Flüssigkeit aus der Zerstäubungseinrichtung zu zerstäuben, wie ein Hochspannungsgenerator oder ein piezoelektrischer Generator. Die Ladespannung, die üblicherweise erforderlich ist, liegt in der Größenordnung von 1–20 Kilovolt, zum Beispiel bei 10 Kilovolt.

[0014] Eine geeignete Einrichtung zur teilweisen oder vollständigen elektrischen Entladung einer zerstäubten Substanz ist eine scharfe oder spitze Entladungselektrode, die stromabwärts der zerstäubten Substanz angeordnet ist.

[0015] Die scharfe oder spitze Entladungselektrode kann geerdet sein, oder sie kann durch Verbindung mit einer geeigneten Ladeeinrichtung auf einer Polarität gehalten werden, die entgegengesetzt zu jener der Induktionsladeeinrichtung ist. Auf jeden Fall wird die Zerstäubung im Gebrauch durch eine Wolke geladener Ionen teilweise oder vollständig entladen, die aus der umgebenden Luft erzeugt werden und eine zum zerstäubten Sprühnebel entgegengesetzte elektrische Ladung aufweisen. Die Ionenwolke wird an den Sprühnebel angezogen, kollidiert mit ihm und entlädt in dadurch teilweise oder vollständig.

[0016] In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist die Einrichtung zur teilweisen oder vollständigen Entladung der Zerstäubung mit einer Kombination der scharfen oder spitzen Entladungselektrode und mindestens einem Kondensator versehen, wobei der Kondensator dazu dient, die Ladung von den Gasionen aus der scharfen oder spitzen Entladungselektrode zu absorbieren, bis die induzierte Zerstäubung der Flüssigkeit hergestellt ist, und um die Ionen zu absorbieren, bis er ein vorbestimmtes Potential erreicht, bei dem der Kondensator aufhört, die Ionen zu absorbieren, wodurch zugelassen wird, daß sie die Zerstäubung teilweise oder vollständig entladen.

[0017] Im allgemeinen wird der Kondensator so gewählt, daß er eine Zeitkonstante aufweist, die dieselbe Größenordnung wie die Zeit aufweist, die erforderlich ist, die Zerstäubungssprühnebelwolke aufzubauen. Folglich wird die Zeitkonstante einen Wert in Sekunden aufweisen, der das Produkt der Kapazität C und des Widerstandes R des Kondensators ist.

[0018] Der Wert für $C \times R$ für den Kondensator wird so gewählt, daß der Kondensator sich aufladen wird, bis er ein vorbestimmtes Potential erreicht, das ausreicht, das elektrische Feld zu modifizieren, wobei sich der Kondensator dann zur aufgebauten Sprühnebelwolke entlädt. Im allgemeinen wird die erforderliche Zeitkonstante in der Größenordnung von Sekunden oder einer Anzahl von Millisekunden liegen. Zum Beispiel wird ein Kondensator von 0,1 Mikrofarad mit einem Widerstand von 10 Megaohm eine Zeitkonstante von einer Sekunde erzeugen.

[0019] In einer weiteren Ausführungsform weist die Induktionsladeeinrichtung eine Elektrode und eine Einrichtung zur Bereitstellung eines elektrischen Potentials an der Elektrode auf, wobei die Elektrode eine erste Oberfläche aufweist, um als Reaktion auf

das elektrische Potential, das im Gebrauch durch die Einrichtung zum Anlegen eines elektrischen Potentials angelegt wird, ein elektrisches Feld zu erzeugen zur Induktion des elektrischen Potentials zum Bewirken einer Flüssigkeitszerstäubung an der Zerstäubungsstelle und zum Bewirken, daß die zerstäubte Substanz die erste Oberfläche im wesentlichen vermeidet, und wobei die elektrische Entladungseinrichtung eine zweite Oberfläche der Elektrode aufweist, um als Reaktion auf das elektrische Potential, das im Gebrauch durch die Einrichtung zum Anlegen eines elektrischen Potentials angelegt wird, eine ionische elektrische Entladung zu erzeugen, um teilweise oder vollständig die zerstäubte Substanz zu entladen.

[0020] Die Elektrode kann eine ringförmige Elektrode sein, die bezüglich des Weges der zerstäubten Substanz von der Zerstäubungsstelle coaxial angeordnet ist, wobei eine Oberfläche der ringförmigen Elektrode, die der Zerstäubungsstelle am nächsten ist, die erste Oberfläche bildet, und eine Oberfläche der ringförmigen Elektrode, die von der Zerstäubungsstelle entfernt ist, so geformt ist, daß sie die zweite Oberfläche bildet.

[0021] Im Betrieb ist das elektrische Feldmuster, das durch die obere Oberfläche der ringförmigen Elektrode bereitgestellt wird, so gestaltet, daß die Zerstäubung auf einem axialen Flugweg bezüglich der ringförmigen Elektrode gerichtet ist und mit genügend Trägheitskraft versehen ist, um die erste Oberfläche im wesentlichen zu umgehen, wobei die Zerstäubung dann teilweise oder vollständig durch die Gasionen entladen wird, die durch die zweite Oberfläche erzeugt werden.

[0022] Eine Vorrichtung, die die Erfindung ausführt, kann verwendet werden, um Flüssigkeiten abzugeben, die Komponenten, die zu menschlichen oder tierischen Gesundheitsfürsorge nützlich sind, wie Medikamente zur Verwendung in der pharmazeutischen oder öffentlichen Gesundheitsfürsorge, oder medizinisch nützliche Verbindungen, wie Betäubungsmittel enthalten.

[0023] Geeignete Flüssigkeiten umfassen Flüssigkeiten, die Komponenten zur landwirtschaftlichen Verwendung, wie Pestizide oder Biozide enthalten.

[0024] Geeignete Flüssigkeiten umfassen flüssige Kosmetikformulierungen.

[0025] Andere geeignete Flüssigkeiten umfassen Farben und Tinten. Flüssigkeiten zur Bereitstellung von Aromen sind ebenfalls enthalten.

[0026] Bevorzugte Flüssigkeiten sind pharmazeutisch aktive Flüssigkeiten.

[0027] In einer Ausführungsform kann die Zerstäubungseinrichtung der Abgabevorrichtung im Betrieb Tröpfchen im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 500 Mikrometer im Durchmesser liefern; üblicherweise von 0,1 bis 200 Mikrometer, wie 1,0 bis 200 Mikrometer; Beispiele umfassen Tröpfchen im Bereich von 5,0 bis 100, 0,1 bis 25, 0,5 bis 10 oder 10 bis 20 Mikrometer. Ein bevorzugter Bereich zur Inhalationsverabrei-

chung liegt bei 0,1 bis 25 oder 0,5 bis 10 Mikrometer insbesondere zur Verabreichung in den unteren Luftwegen, und 10 bis 25 Mikrometer insbesondere zur Verabreichung in den oberen Luftwegen.

[0028] Für eine gegebene Flüssigkeit kann der Durchmesser der Tröpfchen gesteuert werden, indem die angelegte Spannung und die Flüssigkeitsströmungsgeschwindigkeit variiert werden, wobei routinemäßige experimentelle Prozeduren verwendet werden.

[0029] Flüssigkeiten mit Viskositäten im Bereich von 1 bis 500 Zentipoise und spezifischen Widerständen im Bereich von 10^2 - 10^8 Ohmmeter können durch die vorliegende Erfindung zerstäubt werden.

[0030] Wie oben angegeben, ist herausgefunden worden, daß eine Aufladung der Zerstäubungsstelle durch Induktion eine bessere Zerstäubung einer Flüssigkeit liefert, die einen niedrigen spezifischen elektrischen Widerstand aufweist, wie im Fall wässriger Lösungsmittel, einschließlich Lösungsmittelmischungen und deren Lösungen und organischen Lösungsmitteln mit niedrigem spezifischen Widerstand, wie Alkohole.

[0031] Eine bevorzugte Verwendung einer Vorrichtung, die die Erfindung ausführt, liegt in der Abgabe einer zerstäubten Flüssigkeit zur Inhalation.

[0032] Eine Vorrichtung, die die Erfindung ausführt, kann für irgendeine Form angepaßt werden, die eine zerstäubte Flüssigkeit zur Inhalation sowohl für den medizinischen und als auch nicht medizinischen Gebrauch abgibt.

[0033] Nicht medizinische Inhalationsanwendungen umfassen die Abgabe von Parfümen und Aromen.

[0034] Vorzugsweise liegt die Vorrichtung für die Inhalationsabgabe eines Medikaments in der Form eines Inhalationsapparats vor. Eine bevorzugte Flüssigkeit für eine solche Vorrichtung ist daher eine flüssige Medikamentenformulierung, die zur Inhalationsverabreichung angepaßt ist.

[0035] Medikamente, die zur Anpassung an die Inhalationsverabreichung geeignet sind, umfassen jene, die für die Behandlung von Erkrankungen der Luftwege verwendet werden, wie einer reversiblen Atemwegsobstruktion und Asthma, und jene, die bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, die mit einer pulmonaren Hypertonie verbunden sind, und von Erkrankungen, die mit einer Rechtsherzinsuffizienz verbunden sind, durch Inhalationsabgabe verwendet werden.

[0036] Ein Problem, das mit Inhalationsapparaten verbunden ist, ist die Koordination mit der Abgabe des zerstäubten Sprühnebels mit der Inhalation durch den Benutzer. Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sieht ein Klappenventil vor, und die Entladungselektrode steht aus der Ebene des Klappenventils vor, wobei das Klappenventil schwenkbar angebracht ist, so daß es als Reaktion auf eine Inhalation durch einen Benutzer zwischen geschlossenen und offenen Stellungen beweglich ist, so daß wenn das Klappenventil in die offene Stellung

schwenkt, die Entladungselektrode in den Weg der Tröpfchen der zerstäubten Substanz geschwenkt wird, was die Koordination der Freisetzung des Sprühnebels mit der Inhalation erleichtert.

[0037] Die Entladungseinrichtung kann eine elektrische Entladungselektrode, eine Einrichtung zur Bereitstellung eines elektrischen Entladungspotentials an der elektrischen Entladungselektrode und mindestens einen Kondensator zur Absorption einer Ladung von Gasionen, die durch die elektrische Entladungselektrode erzeugt werden, bis durch die Zerstäubungsstelle eine Zerstäubung hergestellt worden ist, und zur Einstellung der Absorption von Gasionen nach dem Aufbau einer Flüssigkeitszerstäubung aufweisen, um eine teilweise oder vollständige Entladung der Zerstäubung durch Gasionen zuzulassen.

[0038] In einer Ausführungsform ist eine Ventileinrichtung, die geeignet in dem Kanal angeordnet ist, um den Kanal zu öffnen und zu schließen, so angeordnet, daß sie durch die Inhalation des Benutzers geöffnet wird und dann die Entladungseinrichtung aktiviert.

[0039] Die Entladungseinrichtung kann eine Entladungselektrode aufweisen, die mit der Ventileinrichtung so gekoppelt ist, daß wenn die Ventileinrichtung als Reaktion auf eine Inhalation durch einen Benutzer geöffnet wird, die Entladungselektrode freigelegt wird, um Tröpfchen teilweise oder vollständig elektrisch zu entladen, die durch die Zerstäubungsstelle gebildet werden.

[0040] Wenn die Entladungseinrichtung eine scharfkantige oder spitze Elektrode ist, ist die Entladungseinrichtung vorzugsweise betriebsfähig an der Ventileinrichtung angebracht, so daß wenn sich die Ventileinrichtung öffnet, die Entladungselektrode dadurch zur Zerstäubung freigelegt wird. Eine geeignete Ventileinrichtung ist ein Klappenventil.

[0041] In einer Ausführungsform ist die scharfkantige oder spitze Elektrode so befestigt, daß sie sich von der Ebene des Klappenventils nach oben erstreckt, wobei das Klappenventil schwenkbar befestigt ist, um den Kanal zu öffnen und zu schließen, so daß wenn das Klappenventil in eine offene Stellung schwenkt, die Entladungselektrode in den Flugweg der zerstäubten Flüssigkeit schwenkt.

[0042] In einer Ausführungsform stellt die Erfindung einen Inhalationsapparat bereit, wobei der Inhalationsapparat aufweist: eine elektrohydrodynamische Zerstäubungsstelle, eine Einrichtung zur Lieferung einer Flüssigkeit an die Zerstäubungsstelle, eine Einrichtung zur Ladung der Zerstäubungsstelle, eine scharfkantige oder spitze Elektrode zur teilweisen oder vollständigen Entladung der Flüssigkeitszerstäubung und einen Kanal, durch den die Flüssigkeitszerstäubung verabreicht wird, wobei der Kanal eine Ventileinrichtung aufweist, die durch eine Inhalation des Benutzers aktiviert wird, wobei die Ventileinrichtung eine Klappe aufweist, die so geformt ist, daß sie den Kanal abdichtet, wobei die Klappe schwenkbar angebracht ist, um den Kanal zu öffnen und zu

schließen, und sich die scharfkantige oder spitze Elektrode von der Ebene der Klappenventil nach oben erstreckt, so daß bei einer Inhalation durch den Benutzer das Klappenventil im Gebrauch in eine offene Stellung schwenkt und die Entladungseinrichtung in den Flugweg der zerstäubten Flüssigkeit schwenkt.

[0043] Wenn eine Vorrichtung, die die Erfindung ausführt, eine scharfkantige oder spitze Elektrode aufweist, sorgt die Anordnung geeignet dafür, daß die scharfkantige oder spitze Elektrode elektrisch von der Zerstäubung abgeschirmt ist, wenn die Ventileinrichtung geschlossen ist. Ein besonderes Verfahren, dies zu erreichen, ist es, daß die scharfkantige oder spitze Elektrode in eine Aussparung schwenkt, die in der Ladeeinrichtung ausgebildet ist, wenn sich die Ventileinrichtung schließt.

[0044] Wenn es hierin verwendet wird, umfaßt eine „Zerstäubung“ einen Flüssigkeitströpfchensprühnebel.

[0045] Wenn es hierin verwendet wird, umfaßt ein „Medikament“ nicht rezeptpflichtige Medikamente, pharmazeutische Medikamente und Veterinärmedikamente.

[0046] Wenn es hierin verwendet wird, es sei denn, es wird hierin genauer definiert, umfaßt eine Inhalationsverabreichung eine Verabreichung in und über die oberen Luftwege, einschließlich der Nasenschleimhaut, und die unteren Luftwege.

[0047] Die Beschreibung „scharfkantig oder spitz“, wenn sie hierin in Beziehung zu Funktionsteilen der Vorrichtung, wie einer Entladungselektrode verwendet wird, schließt auch elektrische Äquivalente derselben ein und schließt folglich Formen, wie Rippen und dergleichen ein, wobei es die wesentliche Anforderung ist, daß in der Ausführungsform das Funktionsteil der Vorrichtung oder eine Komponente oder Merkmal der Vorrichtung Abmessungen aufweist, die Anlaß zu einer ausreichend hohen elektrischen Feldstärke geben, die die Durchschlagsfeldstärke der Luft überschreitet. Dieses Thema wird theoretisch in „Depositional Control of Macroscopic Particles by High Strength Electric Field Propulsion“ von R A Coffee, in „Transactions of the Institution of Electrical and Electronic Engineers, Industry Applications, USA“, B. IA-10 S. 511 bis 519, Juli/August 1974 beschrieben. Ein Beispiel ist eine elektrische Feldstärke von annähernd 3 Millionen Volt pro Meter.

[0048] Flüssige medizinische Formulierungen zur Verwendung in einer Vorrichtung, die die Erfindung ausführt, können gemäß herkömmlichen Verfahren formuliert werden, wie jenen, die in US Pharmacopoeia, European Pharmacopoeia, 2. Auflage, Martindale The Extra Pharmacopoeia, 29. Auflage, Pharmaceutical Press und Veterinary Pharmacopoeia offenbart werden.

[0049] Flüssige kosmetische Formulierungen zur Verwendung in einer Vorrichtung, die die Erfindung ausführt, können gemäß herkömmlichen Verfahren formuliert werden, wie jenen, die Harry's cosmetico-

logy, 9. Auflage, 1982, George Goodwin, London offenbart werden.

[0050] Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden nun beispielhaft unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben. Es zeigen:

[0051] Die **Fig. 1** und **2** eine erste Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung und die **Fig. 3** bis **5** weitere Ausführungsformen einer erfindungsgemäßen Vorrichtung.

[0052] In den **Fig. 1** und **2** wird eine Vorrichtung dargestellt, die die Erfindung ausführt, in der eine Druckminderung, die durch die Wirkung des Atmens durch einen geeigneten Kanal (**1**) erzeugt wird, bewirkt, daß sich eine leichte Klappe (**2**), die mit einem zweiten Glied (**3**) im Gleichgewicht steht, an einem Drehpunkt (**4**) gelagert ist und mit einer Gleichstrom-Hochspannungsversorgung beider Polaritäten (**5**) verbunden ist, um ein ausreichendes Bogenmaß dreht, um es zuzulassen, daß das zweite Glied der Klappe dem elektrischen Feld ausgesetzt wird und dann Gasionen erzeugt.

[0053] Das Klappenventil weist folglich zwei Funktionen auf: (a) es öffnet einen Luftkanal (**1**), um einen Strom von Tröpfchen zu erleichtern; und (b) es dreht gleichzeitig ein Ausgleichsglied (**3**), das an der Klappe (**2**) befestigt ist, um ein ausreichendes Bogenmaß, um eine Rippe oder einen Nippel (**6**) freizulegen, die oder der eine Abmessung von weniger als etwa 1,0 mm Krümmungsradius aufweist.

[0054] Die Rippe oder der Nippel (**6**) kann aus irgendeinem leitenden oder halbleitenden Material, wie Metall oder kohlenstoffhaltigem Kunststoff bestehen und ist mit einer Hochspannungsquelle (**5**) verbunden. Wenn sie nicht durch die Atmung betätigt wird, wird die Rippe durch die Oberfläche der flachen Elektrode (**7**) elektrisch abgeschirmt, die ebenfalls mit der Hochspannungsquelle (**5**) verbunden ist. In dieser Position kann die Elektrode (**7**) durch einen einfachen Schalter (**8**) ein oder ausgeschaltet werden.

[0055] Wenn sie eingeschaltet ist, induziert die Elektrode ein Potential mit entgegengesetzter Polarität an der Spitze der naheliegenden Düse (**9**). Dieses induzierte Potential bewirkt, daß Flüssigkeit an der Spitze der Düse als ein schneller Strahl austritt, der in geladene Tröpfchen zerfällt. Die Düse (**9**) ist mit Masse verbunden.

[0056] In dieser Vorrichtung (a) läßt es das flache Ventil (**2**) zu, daß Tröpfchen nur dann inhaliert werden, wenn das Ventil durch den Vorgang des Atmens betätigt wird; (b) verbessert das Prinzip der eher induktiven als direkten Aufladung der Düse die Steuerung der Tröpfchengröße und der maximalen Strömungsgeschwindigkeit für jene Flüssigkeiten, die andernfalls elektrodynamisch schwer zu zerstäuben wären; und (c) vermeidet die entgegengesetzte Polarität Tröpfchen, die andernfalls so stark an die Quelle der induzierten Spannung (**7**) angezogen würden, daß die Tröpfchen nicht zur Abgabe durch die Inhala-

tion zur Verfügung stehen würden, oder andere Formen eines Niederschlags auf Auftreffflächen.

[0057] **Fig. 3** zeigt eine weitere Vorrichtung, die die Erfindung ausführt, in der eine oder mehrere elektrisch erdfreie leitende oder halbleitende Oberflächen (10), die an einen oder mehreren Kondensatoren (11) angebracht sind, verwendet werden, um Gasionen anzuziehen und einzufangen, so daß das elektrische Feld, das durch die Elektrode (6) erzeugt wird, ohne einen Aufprall von Gasionen direkt auf die Düse (8) wirkt. Es ist zu erwarten, daß solche Gasionen, falls es zugelassen würde, daß sie die Düse ungehindert erreichen, das elektrische Feld modifizieren würden, das die Düse umgibt, um zu verhindern, daß die austretende Flüssigkeit den notwendigen Flüssigkeitsstrahl zur Zerstäubung durch das elektrohydrodynamische Verfahren bildet. Der Kondensator(en) wird so gewählt, daß er eine Zeitkonstante derselben Größenordnung wie die Zeit aufweist, die erforderlich ist, eine Sprühnebelwolke aufzubauen. Diese Zeitkonstante wird einen Wert in Sekunden aufweisen, der das Produkt der Kapazität C und des Widerstands R des Kondensators ist. Der Wert von $C \times R$ wird folglich so gewählt, daß sich der Kondensator durch einen Beschuß von Gasionen aufladen wird, bis er ein ausreichendes Potential erreicht, um das elektrische Feld zu modifizieren und die Ionen zur hergestellten Sprühnebelwolke umzuleiten. Im allgemeinen wird die erforderliche Zeitkonstante in der Größenordnung von Sekunden oder einer Anzahl von Millisekunden liegen. Zum Beispiel wird ein Kondensator von 0,1 Mikrofarad mit einem Widerstand von 10 Megaohm eine Zeitkonstante von einer Sekunde erzeugen. **Fig. 3** zeigt eine Anordnung, die das erforderliche Induktionspotential an der Düse erzeugen wird, wenn die Elektrode (7) erregt wird, und nach einer geeigneten Zeitspanne, die von der Position und der Zeitkonstante des (der) Kondensator(en) abhängt, dann das Feld so umstellen wird, daß es zugelassen wird, daß Gasionen in die Sprühnebelwolke wandern, um die Ladungen auf allen Tröpfchen auf einen niedrigeren (optimalen) oder einen Wert von annähernd null zu modifizieren. Solche Tröpfchen können dann leicht inhaliert werden.

[0058] Es wird durch die Wirkung der sich schnell bewegenden Gasionen verhindert, daß die geladenen Tröpfchen auf die Hochspannungselektrode (7) auftreffen. Diese Ionen werden durch die Kombination der Elektrodenspannung von etwa einem bis zehn Kilovolt Gleichspannung und dem Krümmungsradius der kurzen Abmessung der Rippe oder des Nippels (6) auf dem Ausgleichsglied (3) und der Nebeneinanderstellung der Düse (9), der Elektrode (7) und des (der) Kondensator(en) (11) erzeugt, wobei der letztere verwendet werden kann, um das Ausmaß der Steuerung der Form des Feldes und des Timings des wesentlichen Umformungsprozesses zu erhöhen.

[0059] Eine Flüssigkeit wird an die Düse (9) entweder aus einem Behälter (13) durch Schwerkraftzuführung oder durch mechanisches Pumpen oder durch

eine elektrokinetische Pumpvorrichtung zugeführt.

[0060] Die Flüssigkeit wird der Düse zugeführt, und die induzierte Spannung durch die Elektrode (7) angelegt, bevor das elektrische Feld modifiziert wird, um durch die Betätigung des Klappenventils (2) und/oder des (der) Kondensator(en) (11) Gasionen zu erzeugen. Dann wird zu irgendeiner Zeit, nachdem die Sprühnebelwolke entwickelt ist, das atembetätigte Ventil und/oder der (die) Kondensator(en) betätigt, woraufhin die Tröpfchenflugbahnen modifiziert werden, wobei sie sich von ihrem direkten Flug zur Elektrode (7) um einen erforderlichen Winkel wegbeugen, um durch viskosen Luftwiderstand etwa in der Luftbewegung zu fließen, die durch die normale Atmung verursacht wird. Diese Wirkung ist infolge der äußerst niedrigen Trägheitskräfte auf die Tröpfchen praktisch verzögerungsfrei, die zur Inhalationstherapie verwendet werden, die im allgemeinen zur Arzneimittelinhalation im Durchmesser kleiner als etwa 10,0 μm sind.

[0061] Ein alternatives Verfahren zur Erzeugung des erforderlichen Induktionspotentials, um die Flüssigkeit zu zerstäuben und anschließend die Tröpfchen vor dem Aufprall auf die Induktionselektrode zu entladen, ist es, eine Induktionselektrode (14), wie zum Beispiel einen Ring, mit zwei unterschiedlichen Querschnittskrümmungsradien zu verwenden, wie in **Fig. 4** gezeigt. Dieses Verfahren kann mit oder ohne ein Klappenventil (2) oder feldmodifizierenden Kondensator(en) (11) verwendet werden. Der größere Radius weist zur Düsen Spitze, während der kleinere Radius (etwa weniger als 1,0 mm) von der Düse (9) weg weist. Es ist durch sehr sorgfältige Gestaltung des Feldmusters herausgefunden worden, daß geladene Tröpfchen eine ausreichende Trägheitskraft aufweisen können, um durch eine Lücke in der Elektrode (14) ohne einen unmittelbaren Aufprall zu gehen. Obwohl diese Tröpfchen dann fast sofort zurückgedrängt werden, um auf die Elektrode aufzutreffen, können sie durch die neutralisierende Wirkung der sich schnell bewegenden Gasionen daran gehindert werden, das zu tun. Es ist ferner entdeckt worden, daß die Erzeugung von Gasionen durch einen Gasdurchschlag am kleineren Krümmungsradius verzögert werden kann, indem die Feldstärke an der Elektrode unter dem kritischen Wert gehalten wird, bis die geladenen Tröpfchen in das Feld eintreten, woraufhin sie die Feldstärke auf den kritischen Wert erhöhen und den Tröpfchenentladungsprozeß unmittelbar auslösen.

[0062] Die kritische Feldstärke und die Form ist eine Funktion von: Elektrodenposition, Form und Spannung; relative Positionen und Potentiale der Düse und Kondensatoroberflächen und dem Maß und der Position des Raumladungspotential, das durch die geladenen Tröpfchen erzeugt wird.

[0063] Es ist auch herausgefunden worden, daß die Verfahren einer gesteuerten Feldmodifikation (mit der Zeit), die hierin offenbart werden, so eingestellt werden können, daß sie die Tröpfchen sowohl auf ei-

nen optimalen Wert entladen und, falls erforderlich, neu laden. Dies könnte etwa beim Sicherstellen eines genauen Niederschlags der Tröpfchen in einer menschlichen Lunge von Wichtigkeit sein, wo sowohl die Masse des Tröpfchens als auch seine Ladung einen steuernden Einfluß auf die Niederschlagszonen im Luftwegesystem haben, durch das die Tröpfchen während der Inhalation gehen.

[0064] Ein besonderes Beispiel der Vorrichtung und ihrer Arbeitsweise wird in **Fig. 5** gezeigt: Eine geerdete Nadel (**15**), die konzentrisch in einer nicht leitenden Hülse (**16**) angeordnet war, ließ es zu, daß Flüssigkeit (durch die Schwerkraft oder einem anderen leichten Druck) zu einer Auslaßdüse (**17**) floß, wo die Flüssigkeit einem starken konvergenten elektrischen Feld ausgesetzt wurde, das durch ein hohes Potential bereitgestellt wurde, das an die ebene, glatte Oberfläche der Elektrode (**18**) geliefert wurde. Dies führte zu einer induzierten elektrohydrodynamischen (EHD) Zerstäubung der Flüssigkeit, die aus der Kapillardüse (**17**) austrat.

[0065] Nachdem die Zerstäubung hergestellt war (und innerhalb weniger als einer Sekunde) wurde ein scharfes Element (**19**) der Induktionselektrode (**18**) freigelegt.

[0066] Die Freilegung des Elements (**19**) über der glatten Oberfläche der Elektrode (**18**) erzeugte Gasionen der Polarität des Gleichstrom-Hochspannungsgenerators (**20**). Da die EHD-Sprühnebelwolke von einer geerdeten Elektrodendüse (**17**) induziert wurde, wiesen die Gasionen und die Sprühnebeltröpfchen entgegengesetzte Polaritäten auf. Und da die Gasionen eine sehr viel größere Mobilität im elektrischen Feld aufweisen, das sowohl Tröpfchen als auch Ionen enthält, wurden die Tröpfchen beschossen und folglich elektrisch entladen.

[0067] Im beschriebenen Experiment betrug der Abstand zwischen der Spitze der Düse (**17**) und der ebenen Elektrode 30 mm. Als die scharfe Elektrode (**19**) angeordnet wurde, um die Tröpfchen zu entladen, betrug der Abstand zwischen der Spitze der Düse (**17**) und der Nadelspitze (**19**) 23 mm. Die Flüssigkeitsströmungsgeschwindigkeit betrug 1,34 µl/s. Die Hochspannungsquelle wurde auf ein negatives Potential von 10,7 Kilovolt eingestellt.

[0068] Die verwendete Flüssigkeit war 80% Ethanol und 20% Polyethylenglykol (200) mit einer Viskosität von 2,2 Zentipoise, einer Oberflächenspannung von 25,0 m N/m, einem spezifischen Widerstand von $1,7 \times 10^3$ Ohm-m und einer Dichte von 0,86 kg/l.

[0069] Die Entladungswirkung wurde im wesentlichen als 100 Prozent gemessen.

Patentansprüche

1. Abgabevorrichtung, die eine elektrohydrodynamische Zerstäubungsstelle (**9**; **15**, **17**), eine Einrichtung (**13**; **16**) zur Lieferung einer Flüssigkeit an die Zerstäubungsstelle und eine Einrichtung (**5**, **2**; **5**, **14**; **18**) aufweist, die von der Zerstäubungsstelle be-

abstandet ist, zum Bewirken einer Zerstäubung der Flüssigkeit durch Aufladen der Zerstäubungsstelle auf ein elektrisches Potential, indem eine elektrische Ladung an der Zerstäubungsstelle induziert wird, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie ferner eine Einrichtung (**5**, **6**; **5**, **14**; **19**) zur teilweisen oder vollständigen elektrischen Entladung der zerstäubten Substanz aufweist, um ein Auftreffen auf die Induktionsladeeinrichtung zu verhindern.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Induktionsladeeinrichtung einen Hochspannungs- oder piezoelektrischen Generator (**5**) aufweist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Einrichtung zur teilweisen oder vollständigen elektrischen Entladung eine elektrische Entladungselektrode (**6**, **19**) aufweist, die stromabwärts von der Zerstäubungsstelle angeordnet ist.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3, die eine Einrichtung aufweist, die die elektrische Entladungselektrode auf Massepotential oder auf einer Polarität hält, die entgegengesetzt zu jener ist, für die die Induktionsladeeinrichtung eingerichtet ist, um die Zerstäubungsstelle zu laden.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Induktionsladeeinrichtung eine Elektrode (**114**) und eine Einrichtung (**5**) zur Bereitstellung eines elektrischen Potentials an der Elektrode aufweist, wobei die Elektrode eine erste Oberfläche aufweist, um als Reaktion auf das elektrische Potential, das im Gebrauch durch die Einrichtung zum Anlegen eines elektrischen Potentials angelegt wird, ein elektrisches Feld zu erzeugen, zur Induktion des elektrischen Potentials zum Bewirken einer Flüssigkeitszerstäubung an der Zerstäubungsstelle (**9**) und zum Bewirken, daß eine zerstäubte Substanz die erste Oberfläche im wesentlichen vermeidet, und die elektrische Entladungseinrichtung eine zweite Oberfläche der Elektrode aufweist, um als Reaktion auf das elektrische Potential, das im Gebrauch durch die Einrichtung zum Anlegen eines elektrischen Potentials angelegt wird, eine ionische elektrische Entladung zur teilweisen oder vollständigen Entladung der zerstäubten Substanz zu erzeugen.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, wobei die Elektrode eine ringförmige Elektrode (**14**) ist, die bezüglich des Weges der zerstäubten Substanz von der Zerstäubungsstelle (**9**) koaxial angeordnet ist, wobei eine Oberfläche der ringförmigen Elektrode, die der Zerstäubungsstelle (**9**) am nächsten ist, die erste Oberfläche bildet, und eine Oberfläche der ringförmigen Elektrode, die von der Zerstäubungsstelle entfernt ist, so geformt ist, daß sie die zweite Oberfläche bildet.

7. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die

Einrichtung zur teilweisen oder vollständigen elektrischen Entladung von Tröpfchen, bevor irgendeine zerstäubte Substanz auf die Induktionsladeeinrichtung auftrifft, eine elektrische Entladungselektrode (6), eine Einrichtung (5) zur Bereitstellung eines elektrischen Entladungspotentials an der elektrischen Entladungselektrode und mindestens einen Kondensator (11) zur Absorption einer Ladung von Gasionen, die durch die elektrische Entladungselektrode erzeugt werden, bis eine Zerstäubung durch die Zerstäubungsstelle (9) hergestellt worden ist, und zur Einstellung der Absorption von Gasionen nach dem Aufbau der Zerstäubung aufweist, um eine teilweise oder vollständige Entladung der Zerstäubung durch Gasionen zuzulassen.

8. Inhalationsapparat, der eine Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2 aufweist, wobei die Einrichtung zur teilweisen oder vollständigen elektrischen Entladung einer zerstäubten Substanz betriebsfähig ist, die zerstäubte Substanz als Reaktion auf eine Inhalation durch einen Benutzer teilweise oder vollständig zu entladen, und ein Kanal zur Lieferung der teilweise oder vollständig elektrisch entladenen zerstäubten Substanz an den Benutzer vorgesehen ist.

9. Inhalationsapparat nach Anspruch 8, der ferner eine Ventileinrichtung (2) zum Schließen des Kanals aufweist, wobei die Ventileinrichtung eingerichtet ist, durch eine Inhalation durch einen Benutzer geöffnet zu werden und damit die elektrische Entladungseinrichtung (5, 6) beim Öffnen zu aktivieren.

10. Inhalationsapparat nach Anspruch 9, wobei die elektrische Entladungseinrichtung (5, 6) zur teilweisen oder vollständigen Entladung der zerstäubten Substanz eine Entladungselektrode (6) aufweist, die mit der Ventileinrichtung (2) so gekoppelt ist, daß wenn die Ventileinrichtung als Reaktion auf eine Inhalation durch einen Benutzer geöffnet wird, die Entladungselektrode zur teilweisen oder vollständigen elektrischen Entladung der zerstäubten Substanz freigelegt wird, die durch die Zerstäubungsstelle (9) gebildet wird.

11. Inhalationsapparat nach Anspruch 10, wobei die Ventileinrichtung ein Klappenventil (2) ist und die Entladungselektrode (6) aus der Ebene des Klappenventils vorsteht, wobei das Klappenventil schwenkbar angebracht ist (4), so daß es als Reaktion auf eine Inhalation durch einen Benutzer zwischen geschlossenen und offenen Stellungen beweglich ist, so daß wenn das Klappenventil in die offene Stellung schwenkt, die Entladungselektrode (6) in den Weg der zerstäubten Substanz geschwenkt wird.

12. Inhalationsapparat nach Anspruch 10 oder 11, wobei die Entladungselektrode (6) so angeordnet ist, daß sie sich in eine Aussparung bewegt, die in der Ladeeinrichtung ausgebildet ist, wenn sich die Ventileinrichtung in ihren geschlossenen Zustand bewegt.

leinrichtung in ihren geschlossenen Zustand bewegt.

13. Inhalationsapparat, der eine Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 aufweist, zur Abgabe einer zerstäubten Substanz zur Inhalation.

14. Inhalationsapparat nach einem der Ansprüche 8 bis 13, der angepaßt ist, eine zerstäubte Substanz zur Abgabe an die oberen Luftwege abzugeben.

15. Inhalationsapparat nach Anspruch 14, der angepaßt ist, Tröpfchen mit einem Durchmesser von etwa 10 bis etwa 25 Mikrometern an die oberen Luftwege abzugeben.

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, die angepaßt ist, Parfüme und Aromen abzugeben oder die Inhalationsabgabe eines Medikaments zu ermöglichen.

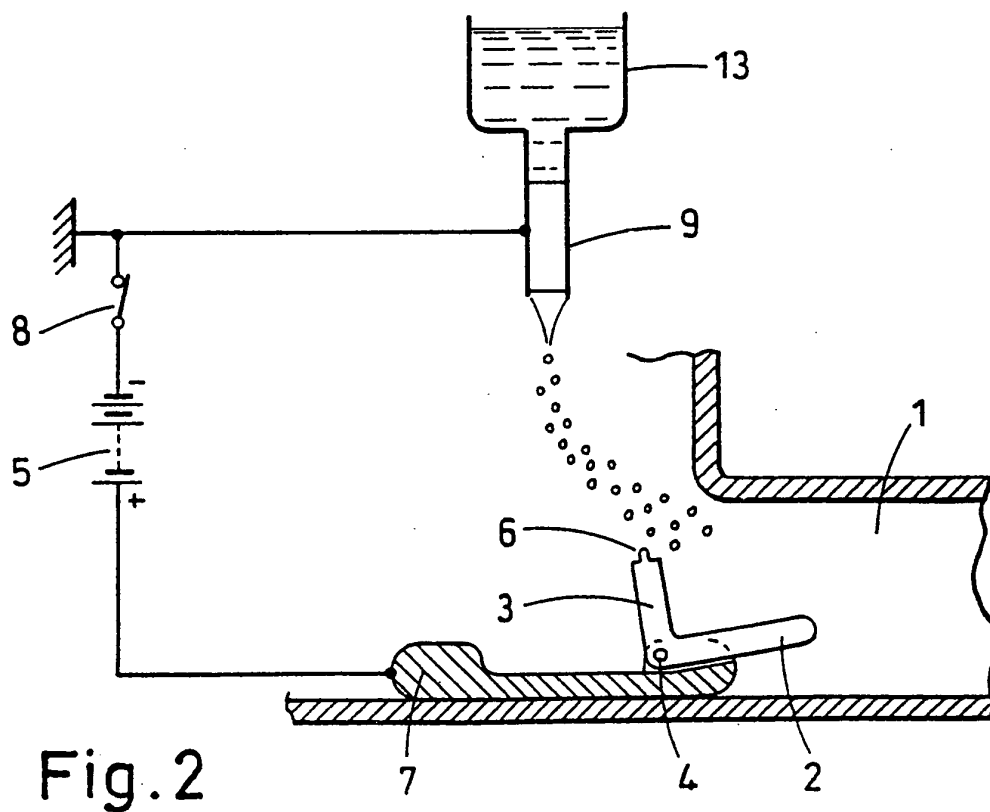
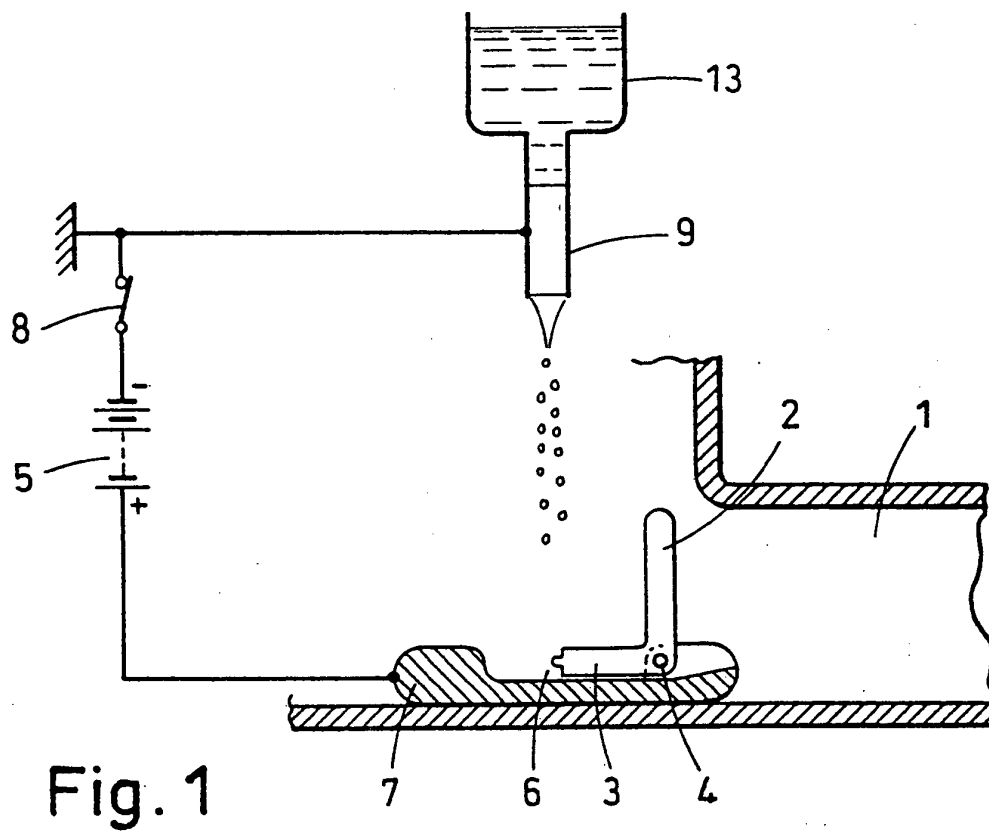
17. Verfahren zur Abgabe einer zerstäubten Substanz, das aufweist: Lieferung einer Flüssigkeit an eine Zerstäubungsstelle und Bewirken einer Zerstäubung der Flüssigkeit durch Aufladen der Zerstäubungsstelle auf ein elektrisches Potential durch Induktion, wobei eine Ladeeinrichtung verwendet wird, die von der Zerstäubungsstelle beabstandet ist, gekennzeichnet durch eine teilweise oder vollständige elektrische Entladung der zerstäubten Substanz, um ein Auftreffen auf die Induktionsladeeinrichtung zu verhindern.

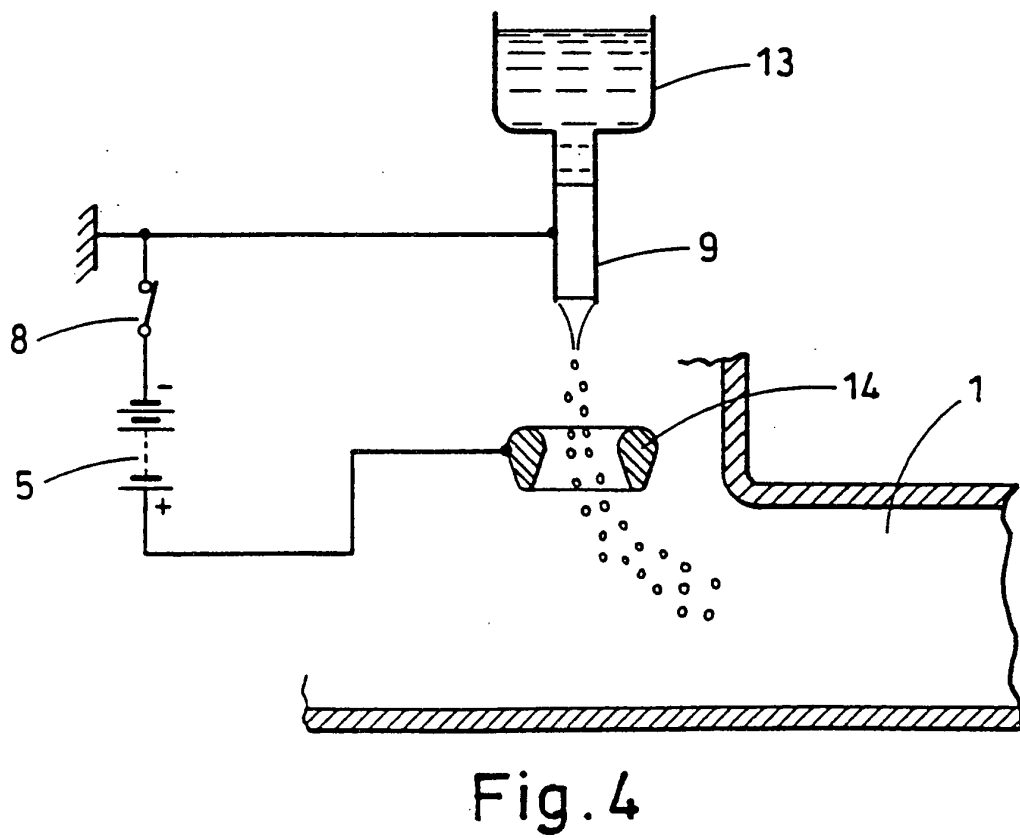
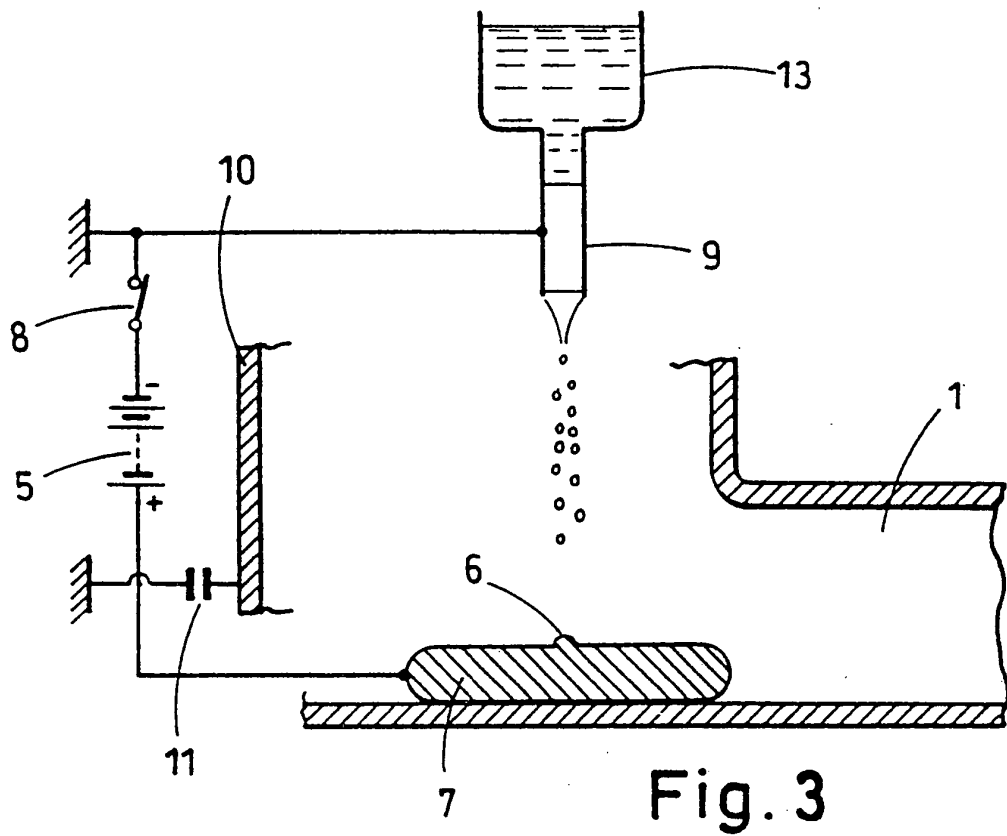
18. Verfahren nach Anspruch 17, das eine Lieferung der Flüssigkeit, die zerstäubt werden soll, und eine Induktion des elektrischen Potentials an der Zerstäubungsstelle aufweist, um Tröpfchen zur Abgabe an die oberen Luftwege bereitzustellen.

19. Verfahren nach Anspruch 17, das eine Lieferung der Flüssigkeit, die zerstäubt werden soll und eine Induktion des elektrischen Potentials an der Zerstäubungsstelle aufweist, um Tröpfchen mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 10 bis etwa 25 Mikrometern zur Abgabe an die oberen Luftwege bereitzustellen.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen





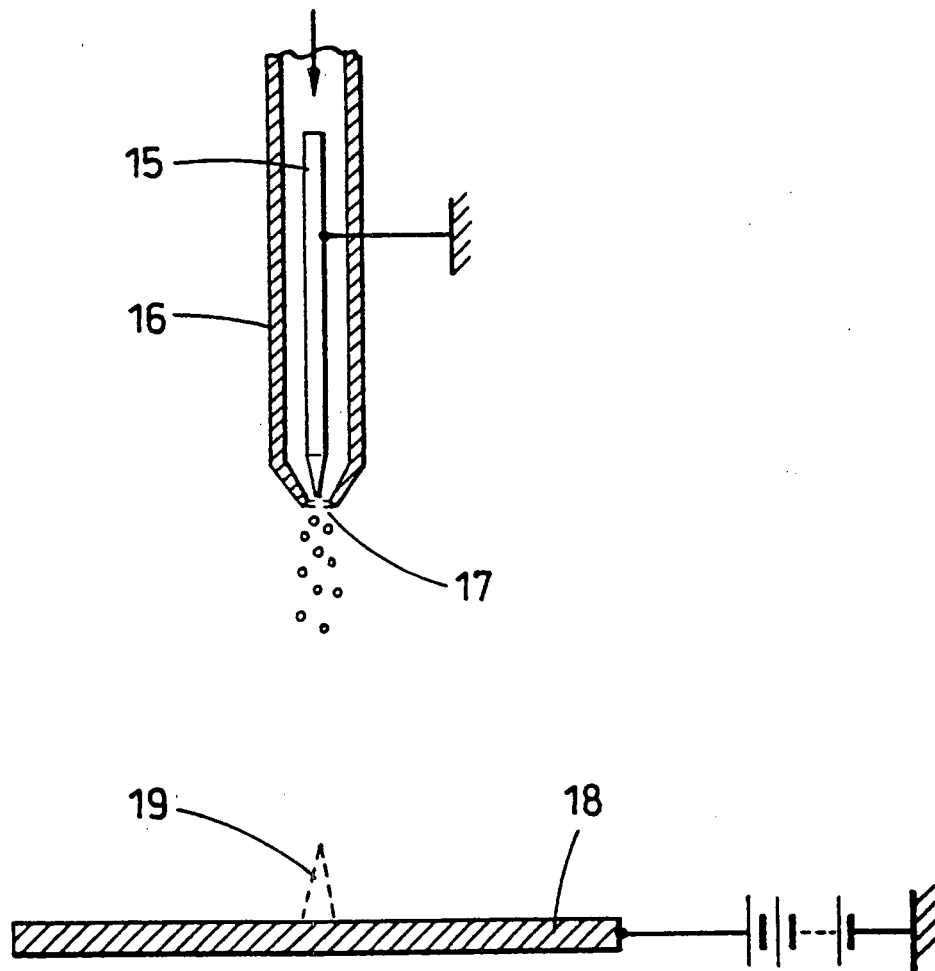


Fig. 5