(19) **Bundesrepublik Deutschland**
**Deutsches Patent- und Markenamt**

(10) **DE 695 34 450 T2** 2006.06.22

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 843 564 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 34 450.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/13910**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 938 937.0**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/013291**
(86) PCT-Anmeldetag: **27.10.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **09.05.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.05.1998**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **14.09.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.06.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***A61M 11/00*** (2006.01)
***A61M 15/00*** (2006.01)
***B65D 47/10*** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

| | | |
|---|---|---|
| **331047** | **28.10.1994** | **US** |
| **508982** | **28.07.1995** | **US** |

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**CH, DE, ES, FR, GB, IT, LI**

(73) Patentinhaber:
**Aradigm Corp., Hayward, Calif., US**

(72) Erfinder:
**LLOYD, J., Lester, Orinda, US; LLOYD, M., Peter, Oakland, US; RUBSAMEN, M., Reid, Berkeley, US; SCHUSTER, A., Jeffrey, Berkeley, US**

(74) Vertreter:
**KRAMER - BARSKE - SCHMIDTCHEN, 81245 München**

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG ZUR VERNEBELUNG VON BETÄUBUNGSMITTELN**

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

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

## Beschreibung

**[0001]** Diese Erfindung betrifft allgemein eine Vorrichtung zur Abgabe eines analgetischen Arzneistoffs und insbesondere, jedoch nicht ausschließlich, eine handgehaltene, in sich geschlossene Vorrichtung, die eine gesteuerte Menge von Narkotika an einen Patienten an einem optimalen Punkt im Atemzyklus des Patienten automatisch freisetzen kann.

**[0002]** Eine Narkotikumtherapie bildet die Hauptstütze der Schmerzkontrolle. Diese Arzneistoffe können in vielen Formen an Patienten mit nachoperativen Formen und anderen Formen akuter und chronischer Schmerzen verabreicht werden. Morphin, eines der ältesten Narkotika, ist zur Verabreichung in Tablettenform oder in injizierbarer Form verfügbar. Fentanyl, ein synthetisches Narkotikum, wurde erstmals 1960 von Paul Janssen synthetisiert und es stellte sich heraus, dass es 150 Mal wirksamer ist als Morphin [Theodore Stanley, „The History and Development of the Fentanyl Series", Journal of Pain and Symptom Management 7, 3 (Ergänzung), S3 bis S7 (1992)]. Fentanyl und die damit verwandten Stoffe Sufentanil und Alfentanil sind für die Abgabe durch Injektion verfügbar. Darüber hinaus ist Fentanyl zur Verabreichung durch ein transdermales Abgabesystem in Form eines Hautpflasters verfügbar [Duragesic™ (Fentanyl-Transdermalsystem) Packungseinsatz, Janssen Pharmaceutica, Piscataway, NJ 08855, Jan. bis Jun. 1991].

**[0003]** Ein Merkmal des synthetischen Narkotikums Fentanyl besteht darin, dass es eine kürzere Zeit bis zum Wirkungsbeginn und eine kürzere Wirkdauer als Morphin aufweist. Dies macht Fentanyl zu einem nützlichen Arzneistoff für die Kontrolle akuter Schmerzen. Gegenwärtig wird Fentanyl für die Kontrolle von akuten Schmerzen typischerweise durch eine intravenöse Injektion verabreicht. Obwohl Fentanyl mit einem Transdermalpflaster verabreicht werden kann, ist die transdermale Abgabe von Fentanyl für eine Langzeitverabreichung des Arzneistoffs gestaltet und kann für einen Kurzzeiteffekt eine Konzentrationsspitze nicht schnell erreichen.

**[0004]** Eine Alternative zur Abgabe von Narkotika durch Injektion ist die Abgabe durch Einatmen. Es wurde gezeigt, dass Morphin [J. Chrusbasik et al, „Absorption and Bioavailability of Nebulized Morphine", Br. J. Anaesth. 61, 228-30 (1988)], Fentanyl [M.H. Worsley et al., „Inhaled Fentanyl as a Method of Analgesia", Anaesthesia 45, 449-51 (1990)] und Sufentanil [A.B. Jaffe et al., "Rats Self-administer Sufentanil in Aerosol Form", Psychopharmacology 99, 289-93 (1989)] als Aerosole in die Lunge abgegeben werden können. Die von Worsley beschriebene Pilotstudie legte nahe, dass „eingeatmetes Fentanyl ein effektives, sicheres und bequemes Analgesieverfahren ist, das einer weiteren Untersuchung lohnt".

**[0005]** Das Einatmen eines stark wirksamen synthetischen narkotischen Aerosols stellt einen Mechanismus für die nicht-invasive Abgabe schnell wirkender Bolusportionen eines Narkotikums dar. Die Verabreichung von mehreren Bolusportionen eines Narkotikums nach Bedarf, die mit einer gesteuerten intravenösen Basisinfusion eines Narkotikums gekoppelt ist, wird als „patientengesteuerte Analgesie" (PCA) bezeichnet und es wurde gefunden, dass es sich dabei um ein sehr wirksames Mittel der postoperativen Schmerzkontrolle handelt.

**[0006]** Die Analgesie nach Bedarf wurde erstmals 1968 durch Schetzer eingeführt, der zeigte, dass es sich dabei um einen wirksamen Mechanismus zur Behandlung postoperativer Patienten handelte [Maureen Smythe, „Patient-Controlled Analgesia: A Review", Pharmacotherapy, 12, 2, 132-43 (1992)]. Vor der Verfügbarkeit einer patientengesteuerten Analgesie bestand das Paradigma für die postoperative Schmerzkontrolle aus periodischen intramuskulären Injektionen eines Narkotikums. Der Zyklus, der darin besteht, dass der Patient, der einen Schmerz empfindet, die Krankenschwester ruft, die den Arzneistoff finden und dann an das Bett zur Verabreichung bringen muss, führt zu einer suboptimalen postoperativen Schmerzkontrolle [Philip Shade, „Patient-controlled Analgesia: Can Client Education Improve Outcomes?", Journal of Advanced Nursing 17, 408-13 (1992)]. Es wurde gezeigt, dass die postoperative Schmerzkontrolle durch eine periodische Verarbreichung eines Narkotikums für viele der Patienten, die mit den mehr als 21 Millionen chirurgischen Eingriffen in den Vereinigten Staaten jedes Jahr behandelt werden, ein größtenteils uneffektives Verfahren der Schmerzkontrolle darstellt [John Camp, „Patient Controlled Analgesia", AFP, 2145-2150 (1991)]. Studien pharmakokinetischer Daten therapeutischer Narkotika haben gezeigt, dass selbst dann, wenn jeder Patient zuverlässig postoperativ eine konstante Dosis eines Narkotikums erhält, die Variabilität bei den Patienten einen solchen Ansatz fundamental schwach und potenziell gefährlich macht [L.E. Mather, „Pharmacokinetics and Patient-Controlled Analgesia", Acta Anaesthesiologica Belgica, 43, 1, 5-20 (1992)].

**[0007]** Die erste kommerzielle Vorrichtung zur automatischen Bereitstellung einer intravenösen patientengesteuerten Analgesie wurde in der Mitte der 1970'er Jahre in Wales entwickelt. Diese Vorrichtung, der Cardiff-Palliator (Graesby Medical Limited, Vereinigtes Königreich), ist der Vorgänger zahlreicher gegenwärtig erhältlicher computergesteuerter und patientengesteuerter intravenöser Analgesiepumpen [Elizabeth Ryder, „All about Patient-Controlled Analgesia", Journal of Intravenous Nursing 14, 372-81 (1991)]. Studien unter Verwendung dieser computergesteuerten intravenösen Narkotikainfusionspumpen haben gezeigt, dass kleine Dosierungen von Narkoti-

ka, die nach Bedarf vom Patienten gegeben werden, im Vergleich zu einer periodischen intramuskulären Verabreichung dieser Arzneistoffe eine überlegene Schmerzlinderung bereitstellten [Morton Rosenburg, „Patient-Controlled Analgesia", J. Oral Maxillofac. Surg. 50, 386-89 (1992)].

**[0008]** Diese computergesteuerten Pumpen ermöglichten typischerweise die Programmierung vier verschiedener Parameter: 1) Die intravenöse Grundinfusionsgeschwindigkeit an Narkotikum; 2) der Bolus des Narkotikums, der bei jedem Bedarf des Patienten abgegeben wird; 3) die maximal zulässige stündliche Gesamtdosis an Narkotikum; und 4) der Sperrzeitraum zwischen den Dosierungen. Eine typische Programmierung für eine postoperative Schmerzkontrolle mit intravenösem Fentanyl könnte eine Grundinfusionsgeschwindigkeit von 20 µg/Stunde, eine Bolusbedarfsdosis von 20 µg, eine maximale stündliche Dosierung von 180 µg und ein Sperrzeitraum zwischen den Dosierungen von 5 min sein. In einer Studie von 30 Patienten, die bezüglich postoperativer Schmerzen mit einer intravenösen patientengesteuerten Fentanylanalgesie behandelt wurden, wurde gefunden, dass die minimale wirksame Konzentration (MEC) von Fentanyl im Blut, die erforderlich war, um eine Schmerzlinderung in der Gruppe der Patientenstudien zu erreichen, im Bereich von 0,23 bis 1,18 ng/ml lag. Eine klinisch signifikante Atemdepression wurde in dieser Studie nicht beobachtet, was mit veröffentlichten Daten konsistent ist, die zeigen, dass typischerweise eine Fentanylkonzentration im Blut von 2 ng/ml erforderlich ist, um die Atemgeschwindigkeit zu vermindern [Geoffrey Gourlay et al., „Fentanyl Blood Concentration – Analgesic Response Relationship in the Treatment of Postoperative Pain", Anesth. Analg. 67, 329-37 (1988)].

**[0009]** Die Verabreichung eines Narkotikums zur Schmerzkontrolle ist potenziell gefährlich, da Überdosierungen von Narkotika Komplikationen wie z.B. eine Atemdepression verursachen. Die Atemgeschwindigkeit des Patienten wird durch die Verabreichung von Narkotika vermindert. Diese Verminderung der Atemgeschwindigkeit kann nicht mit einer Änderung des Atemvolumens in Zusammenhang gebracht werden [Miller, Anesthesia (2. Auflage), Churchill Livingston, I, 762]. Die vier programmierbaren Parameter, die bei computergesteuerten intravenösen patientengesteuerten Analgesie-Infusionspumpen verfügbar sind, müssen so ausgewählt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Überdosierung des Narkotikums minimiert wird. Die bevorzugte Technik besteht darin, die Grundinfusionsgeschwindigkeit relativ niedrig einzustellen und diese Geschwindigkeit auf der Basis der Häufigkeit zu erhöhen, mit welcher der Patient den Bolus-Anforderungsknopf drückt, um sich selbst zusätzlichen Arzneistoff zu verabreichen.

**[0010]** Solange der Patient der oder die einzige ist, der bzw. die den Anforderungsknopf drückt, ist eine Atemdepression unwahrscheinlich. Es gab jedoch dokumentierte Fälle aus der Familie und von Freunden des Patienten, die den Narkotikum-Anforderungsknopf gedrückt haben, z.B. während der Patient schlief [Robert Rapp et al., „Patient-controlled Analgesia: A Review of the Effectiveness of Therapy and an Evaluation of Currently Available Devices", DICP, The Annals of Pharmacotherapy, 23, 899-9040 (1989)].

**[0011]** Bei der patientengesteuerten Analgesie besteht das Problem, dass sie gegenwärtig unter Verwendung einer intravenösen Infusionspumpe durchgeführt werden muss. Dies erfordert, dass ein Dauerkatheter in der Vene des Patienten angeordnet werden muss, und dass der Patient immer ein relativ raumgreifendes System mit sich führen muss, um eine Grundinfusion eines intravenösen Narkotikums zu erhalten, und um je nach Bedarf eine periodische Selbstverabreichung eines Bolus von zusätzlichem Narkotikum zu ermöglichen, um den sich ändernden Bedarf des Patienten bezüglich des Arzneistoffs zu berücksichtigen. Es wurde eine tragbare PCA-Vorrichtung beschrieben, die eine armbanduhrenartige Schnittstelle umfasst [D.J. Rowbotham, „A Disposable Device for Patient-Controlled Analgesia with Fentanyl", Anaesthesia 44, 922-24 (1989)]. Dieses System umfasst einige der Merkmale der computergesteuerten programmierbaren PCA-Infusionspumpen, wie z. B. die Grundinfusionsgeschwindigkeit und die Menge jedes Bolus. Dieses System, dass die Verwendung eines intravenösen Katheters umfasste, wie er in größeren Infusionspumpen verwendet wird, umfasste jedoch keine Vorkehrungen, um die tatsächliche Dosis des an den Patienten im Laufe der Zeit verabreichten Fentanyls genau aufzuzeichnen.

**[0012]** Obwohl Fentanyl mit einem Transdermalpflaster verabreicht werden kann, wurde gefunden, dass dieses Verfahren für eine postoperative Schmerzkontrolle suboptimal ist [K.A. Lehmann et al., „Transdermal Fentanyl for the Treatment of Pain alter Major Urological Operations, Eur. J. Clin. Pharmacol. 21, 17–21 (1991)]. Lehmann hat gefunden, dass die niedrige Dosis eines Narkotikums, das durch transdermales Fentanyl bereitgestellt wird, unzureichend war, um die Schmerzen bei vielen dieser Patienten zu erleichtern, und dass die Erhöhung der Grundinfusionsgeschwindigkeit des Pflasters bei einigen Patienten das Risiko einer signifikanten Atemdepression hervorrufen würde. Darüber hinaus betont Lehmann, dass dann, wenn eine solche Komplikation im Zusammenhang mit der Abgabe eines Narkotikums durch ein Transdermalpflaster auftreten würde, die Infusion nicht schnell gestoppt werden könnte, da das durch das Transdermalpflaster erzeugte „kutane Fentanyldepot" zu einer Fortsetzung der Narkotikuminfusion selbst nach der Entfernung

des Pflasters führen würde.

**[0013]** Die Abgabe von Fentanyl durch ein Aerosol, das im Zusammenhang mit einem nicht invasiv abgegebenen lange wirkenden Präparat eines Narkotikums, wie z. B. von oralem Morphin mit langsamer Freisetzung oder einem Fentanyl-Transdermalpflaster verwendet wird, stellt ein Mittel für einen nicht invasive Verabreichung einer Grundrate eines Narkotikums und von schnell wirkenden Bolusportionen eines Narkotikums an einen ambulanten Patienten bereit.

**[0014]** Bei der Aerosolabgabe von Fentanyl, die vorstehend beschrieben worden ist, besteht das Problem, dass zur Verabreichung des Arzneistoffs ineffiziente und raumerfüllende Vernebelungsvorrichtungen verwendet werden müssen. Darüber hinaus funktionieren diese Vernebelungsvorrichtungen dadurch, dass der Arzneistoff in wässriger Lösung von einem offenen Vorrat verabreicht wird und dass sich der Dampf allgemein verteilen und das Potenzial einer Überdosierung erzeugen kann, und zwar aufgrund eines Mangels einer reproduzierbaren Aerosolabgabe. Darüber hinaus sind ein Missbrauch durch Diebstahl des Fentanyls in wässriger Phase und ein anschließendes unautorisiertes Umverpacken dieser von Vorschriften betroffenen Substanz in einer wässrigen injizierbaren Form möglich.

**[0015]** Da in der heutigen Zeit der größte Teil der Chirurgie bei ambulanten Patienten durchgeführt wird und da diese Patienten häufig schnell aus dem Krankenhaus entlassen werden, und da die patientengesteuerte Analgesie als bevorzugtes Verfahren der postoperativen Schmerzkontrolle identifiziert worden ist, ist es erwünscht, ein sicheres und effizientes Verfahren zur nicht-invasiven ambulanten patientengesteuerten Analgesie zur Verfügung zu haben.

**[0016]** Die WO-A-95/01137, bei der es sich um ein Dokument gemäß Art. 54(3) EPÜ handelt, beschreibt eine Abgabevorrichtung, die einen Vorrat an physiologisch aktiver Substanz und eine Tröpfchenausstoßvorrichtung umfasst, wie z.B. eine Blasenstrahlvorrichtung oder eine piezoelektrische Vorrichtung. Die Tröpfchenausstoßvorrichtung wird so gesteuert, dass sie bei der Betätigung eine vorgegebene Anzahl diskreter Tröpfchen der Substanz aus Ausstoßöffnungen abgibt. Die Vorrichtung kann durch einen Druckwandler betätigt werden, der auf das Einatmen reagiert und die Tröpfchen in einen Luftstrom abgibt. Die Vorrichtung umfasst einen zigarettenförmigen hohlen röhrenförmigen Körper, der Lufteinlassschlitze umfasst, die entlang eines Kanals eines Mundstücks angeordnet sind. Der Tröpfchen-enthaltende Luftstrom ist so angeordnet, dass er vor dem Verlassen der Vorrichtung über das Mundstück eine Heizeinrichtung passiert.

**[0017]** Die US-A-5,261,601 beschreibt eine Vorrichtung gemäß dem Oberbegriff von Anspruch 1.

**[0018]** Es werden Vorrichtungen, Verpackungen und Verfahren zum effizienten und wiederholbaren Erzeugen vernebelter Sprühstöße einer Analgetikum-enthaltenden Formulierung (z.B. einer Narkotikum-enthaltenden Formulierung) beschrieben. Die Vorrichtungen sind handgehaltene, in sich geschlossene Einheiten, die an dem gleichen Freisetzungspunkt in dem Einatemströmungszyklus eines Patienten automatisch betätigt werden. Der Freisetzungspunkt wird entweder mechanisch automatisch festgelegt oder mehr bevorzugt durch einen Mikroprozessor berechnet, der Daten von einem Sensor empfängt, der es ermöglicht, die Einatemströmungsgeschwindigkeit und das Einatemvolumen zu bestimmen. Die Vorrichtung wird mit einer Kassette befüllt, die ein äußeres Gehäuse umfasst, das eine Packung einzelner zusammendrückbarer Einmalbehälter mit einer Analgetikum-enthaltenden Formulierung für eine systemische Abgabe enthält. Die Betätigung der Vorrichtung drückt eine analgetische Formulierung durch eine poröse Membran des Behälters, wobei die Membran Poren mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 0,25 bis 3,0 μm, vorzugsweise von 0,25 bis 1,5 μm aufweist. Die poröse Membran ist in Ausrichtung mit einer Oberfläche eines Kanals angeordnet, durch den ein Patient Luft einatmet. Das Strömungsprofil der Luft, die sich durch den Kanal bewegt, ist derart, dass die Strömung an der Oberfläche des Kanals geringer ist als die Strömungsgeschwindigkeit in der Mitte des Kanals. Die Membran ist so gestaltet, dass sie immer nach außen vorgewölbt, ist oder sie ist flexibel gemacht, so dass die flexible Membran dann, wenn eine analgetische Formulierung gegen und durch die Membran gedrückt wird, nach außen über die Strömungsgrenzschicht des Kanals hinaus in sich schneller bewegende Luft vorgewölbt wird. Da die Membran in die sich schneller bewegende Luft des Kanals vorgewölbt ist, ist es weniger wahrscheinlich, dass die Teilchen des gebildeten Aerosols zusammenstoßen, wodurch ein Sprühstoß eines feinen Aerosolnebels mit einer einheitlichen Teilchengröße gebildet werden kann.

**[0019]** Zur Erzeugung einer systemischen Abgabe eines Analgetikums sind Teilchen mit einer geringeren Größe bevorzugt. Folglich wird in einer Ausführungsform nach der Freisetzung des aerosolisierten Nebels in den Kanal den Teilchen Energie in einer Menge aktiv zugeführt, die ausreichend ist, um den Träger zu verdampfen und dadurch die Teilchengröße zu vermindern. Die in die Vorrichtung gezogene Luft wird durch Bewegen der Luft durch ein Heizmaterial, das vor dem Beginn des Einatmens eines Patienten vorgeheizt wird, aktiv erwärmt. Die Menge der zugeführten Energie kann abhängig von Faktoren wie z.B. der gewünschten Teilchengröße, der Menge des zu verdampfenden Trägers, des Wasserdampf-

gehalts der umgebenden Luft und der Zusammensetzung des Trägers eingestellt werden.

**[0020]** Um eine systemische Abgabe zu erhalten, ist es bevorzugt, dass die vernebelte analgetische Formulierung tief in die Lunge gebracht wird. Dies wird teilweise durch Einstellen der Teilchengrößen erreicht. Die Größe des Teilchendurchmessers beträgt im Allgemeinen etwa das Doppelte des Durchmessers der Pore, aus der das Teilchen ausgestoßen wird. Da es technisch schwierig ist, Poren mit einem Durchmesser von 2,0 μm oder weniger herzustellen, kann die Nutzung einer Verdampfung selbst bei Porengrößen, die weit über 1,5 μm liegen, die Teilchengröße auf 3,0 μm oder weniger vermindern. Die Energie kann in einer Menge zugeführt werden, die ausreichend ist, um den gesamten oder im Wesentlichen den gesamten Träger zu verdampfen, und dadurch Teilchen eines trockenen pulverförmigen Analgetikums oder einer hochkonzentrierten analgetischen Formulierung an einen Patienten abzugeben, wobei die Teilchen unabhängig von der umgebenden Feuchtigkeit eine einheitliche Größe aufweisen und aufgrund der Verdampfung des Trägers kleiner sind. Luft, die durch den Patienten in die Vorrichtung gezogen wird, kann durch eine Trocknungseinrichtung gezogen werden, die ein Trocknungsmittel enthält, das Feuchtigkeit aus der Luft entfernt, wodurch die Verdampfungseffizienz verbessert wird, wenn der Träger Wasser ist. Alternativ kann Wasserdampf oder vernebeltes Wasser in den Kanal eingeführt werden, um die eingeatmete Luft zu sättigen, wodurch ein Verdampfen des Trägers verhindert und die Teilchengröße aufrechterhalten wird. Durch Zuführen von Energie kann ein Teil des Trägers oder der gesamte Träger verdampft werden. Alternativ kann durch Zusetzen von Wasser eine Verdampfung verhindert werden. Jedes Verfahren stellt dahingehend ein gewünschtes Ergebnis bereit, dass die Größe der Teilchen ungeachtet der umgebenden Feuchtigkeit der Luft, in der die Vorrichtung verwendet wird, modifiziert oder aufrechterhalten werden kann.

**[0021]** Zusätzlich zur Einstellung der Teilchengröße wird eine systemische Abgabe eines Analgetikums durch Freisetzen einer vernebelten Dosis an einem gewünschten Punkt erhalten. Wenn eine systemische Abgabe bereitgestellt wird, ist es wichtig, dass die Abgabe reproduzierbar ist.

**[0022]** Eine reproduzierbare Dosierung wird durch Bereitstellen einer automatischen Freisetzung als Reaktion auf Bestimmungen sowohl der Einatemgeschwindigkeit als auch des Einatemvolumens in Echtzeit erhalten. Das Verfahren umfasst das Messen zur Bestimmung und/oder Berechnung eines Auslösepunkts oder einer Arzneistoffabgabeentscheidung auf der Basis von momentan (oder in Echtzeit) berechneten, gemessenen und/oder bestimmten Punkten der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens. Um eine Wiederholbarkeit der Dosierung zu erreichen, wird die narkotische Formulierung wiederholt bei der gleichen gemessenen (1) Einatemströmungsgeschwindigkeit und dem gleichen gemessenen (2) Einatemvolumen freigesetzt. Um die Effizienz der Abgabe zu maximieren, wird die narkotische Formulierung (1) bei einer gemessenen Einatemströmungsgeschwindigkeit im Bereich von etwa 0,10 bis etwa 2,0 Liter/s und (2) bei einem gemessenen Einatemvolumen im Bereich von etwa 0,15 bis etwa 1,5 Liter freigesetzt. Ein Missbrauch narkotischer Formulierungen wird durch die Bereitstellung einer beeinflussungsbeständigen Vorrichtung vermieden, die verschiedene Sicherheitsmerkmale umfasst, einschließlich eines vorprogrammierten Mikroprozessors, der so aufgebaut ist, dass er eine Überdosierung vermeidet.

**[0023]** Erfindungsgemäß wird eine Vorrichtung zum Abgeben eines analgetischen Arzneistoffs bereitgestellt, wobei die Vorrichtung umfasst:
einen Kanal mit einer ersten Öffnung, in die Luft eingeatmet werden kann, und einer zweiten Öffnung, aus der ein Patient Luft ziehen kann,
einen Einmalbehälter mit einer Öffnung, wobei die Öffnung mindestens teilweise mit einer porösen Membran bedeckt ist, die Poren mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 0,25 bis etwa 6,0 μm aufweist, und
eine Formulierung, die einen pharmazeutisch aktiven Arzneistoff umfasst, wobei die Formulierung durch ihre Fähigkeit gekennzeichnet ist, ein Aerosol von Teilchen zu bilden, das in die Lunge eines Patienten eingeatmet werden kann, wenn die Formulierung durch die Poren der Membran bewegt wird,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Vorrichtung ferner einen Mechanismus zum Ausüben einer physikalischen Kraft auf die Arzneistoffformulierung bei der Betätigung, eine Einrichtung zum Messen der Luftströmung durch den Kanal und zur Bestimmung der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens, und eine Luftheizvorrichtung umfasst, die der in den Kanal gezogenen Luft Energie zuführt,
wobei die Membran ausreichend flexibel ist, so dass sie nach außen in einer konvexen Konfiguration in den Kanal vorgewölbt ist, wenn die Kraft darauf ausgeübt wird, und
die Vorrichtung eine handgehaltene, in sich geschlossene Vorrichtung mit einem Gesamtgewicht von 1 kg oder weniger ist.

**[0024]** In vorteilhafter Weise wird der Mechanismus zum Ausüben einer physikalischen Kraft auf die Formulierung aus der Gruppe bestehend aus einem Kolben und einer Schwingungsvorrichtung ausgewählt.

**[0025]** Vorzugsweise umfasst der Einmalbehälter eine Wand, die beim Ausüben einer Kraft zusammendrückbar ist.

**[0026]** Fig. 1 ist eine Querschnittsansicht eines Behälters, der zur Verwendung mit einer erfindungsgemäßen Arzneistoffabgabevorrichtung geeignet ist;

**[0027]** Fig. 2 ist eine Querschnittsansicht einer bevorzugten Ausführungsform eines Behälters, der zur Verwendung mit einer erfindungsgemäßen Arzneistoffabgabevorrichtung geeignet ist;

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

**[0029]** Fig. 4 ist eine Draufsicht einer erfindungsgemäßen Arzneistoffabgabevorrichtung;

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

**[0031]** Fig. 6 ist ein Graph, bei dem die Dichte von Ethanoldampf in Luft gegen die Temperatur aufgetragen ist;

**[0032]** Fig. 7 ist eine perspektivische Ansicht der Verpackung, die zur Verwendung mit einer erfindungsgemäßen Arzneistoffabgabevorrichtung geeignet ist;

**[0033]** Fig. 8 ist eine perspektivische Ansicht eines Behälters, der zur Verwendung mit einer erfindungsgemäßen Arzneistoffabgabevorrichtung geeignet ist;

**[0034]** Fig. 9 ist ein Graph, der Datenpunkte zeigt, die in vier allgemeine Bereiche aufgetragen worden sind, wobei die Punkte relativ zu der Einatemströmungsgeschwindigkeit (auf der Abszisse) und dem Einatemvolumen (auf der Ordinate) in zwei Dimensionen aufgetragen worden sind;

**[0035]** Fig. 10 ist ein Graph, der die in der Fig. 9 aufgetragenen vier allgemeinen Bereiche zeigt, die nun in einer dritten Dimension aufgetragen worden sind, um den prozentualen Anteil an Arzneistoff bezogen auf eine konstante Menge an freigesetztem Arzneistoff zu zeigen, der die Lunge erreicht.

**[0036]** Fig. 11 ist ein dreidimensionaler Graph, der die therapeutischen Werfe für die Einatemströmungsgeschwindigkeit und das Einatemvolumen zeigt, die eine bessere Arzneistoffabgabeeffizienz bereitstellen;

**[0037]** Fig. 12 zeigt einen bevorzugten Bereich der in der Fig. 11 gezeigten Werfe; und

**[0038]** Fig. 13 zeigt einen besonders bevorzugten Bereich der Werte von Fig. 11.

## Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

**[0039]** Bevor das vorliegende Verfahren zur Schmerzkontrolle und die in Verbindung mit dieser Therapie verwendeten Behälter, Vorrichtungen und Formulierungen beschrieben werden, sollte beachtet werden, dass diese Erfindung nicht auf die beschriebenen speziellen Vorrichtungen beschränkt ist, da solche Vorrichtungen natürlich variieren können. Es sollte auch beachtet werden, dass die hier verwendete Terminologie lediglich der Beschreibung bestimmter Ausführungsformen dient und den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung nicht beschränken soll, der lediglich durch die beigefügten Patentansprüche beschränkt ist.

**[0040]** Es sollte beachtet werden, dass hier und in den beigefügten Patentansprüchen die Singularformen „eine", „ein" und „der", „die", „das" auch den jeweiligen Plural umfassen, es sei denn, aus dem Zusammenhang ergibt sich deutlich etwas anderes. Folglich umfasst beispielsweise eine Bezugnahme auf „eine Formulierung" Gemische verschiedener Formulierungen, eine Bezugnahme auf „einen Antagonisten" umfasst eine Mehrzahl solcher Verbindungen und eine Bezugnahme auf „das Behandlungsverfahren" umfasst äquivalente Schritte und Verfahren, die dem Fachmann bekannt sind, usw.

**[0041]** Falls nichts anderes definiert ist, haben alle hier verwendeten technischen und wissenschaftlichen Begriffe die gleiche Bedeutung, wie sie vom einschlägigen Fachmann verstanden werden. Obwohl zur Durchführung oder dem Testen der Erfindung beliebige Verfahren und Materialien eingesetzt werden können, die den hier beschriebenen Verfahren und Materialien ähnlich oder äquivalent sind, werden nachstehend die bevorzugten Verfahren und Materialien beschrieben. Alle in dieser Beschreibung genannten Dokumente werden bezüglich ihrer Beschreibung und Offenbarung der spezifischen Information, aufgrund derer das Dokument zitiert worden ist, in diese Beschreibung einbezogen.

**[0042]** Der Begriff „Geschwindigkeit des Arzneistoffs" oder „Geschwindigkeit der Teilchen" soll für die Durchschnittsgeschwindigkeit der Teilchen der Atemwegsarzneistoffformulierung stehen, die sich von einem Freisetzungspunkt wie z.B. einer porösen Membran oder einem Ventil zu dem Mund eines Patienten bewegt. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Geschwindigkeit der Teilchen ohne die Strömung, die durch das Einatmen des Patienten erzeugt wird, 0 oder im Wesentlichen 0.

**[0043]** Der Begriff „Massenströmungsgeschwindigkeit" soll für die durchschnittliche Geschwindigkeit stehen, mit der sich Luft durch einen Kanal bewegt, wobei berücksichtigt wird, dass die Strömungsge-

schwindigkeit im Zentrum des Kanals maximal und an der Innenfläche des Kanals minimal ist.

**[0044]** Der Begriff „Strömungsgrenzschicht" soll für einen Satz von Punkten stehen, die eine Schicht über der Innenfläche eines Kanals definieren, durch die Luft strömt, wobei die Luftströmungsgeschwindigkeit unterhalb der Grenzschicht wesentlich unter der Massenströmungsgeschwindigkeit liegt und z.B. 50% oder weniger als die Massenströmungsgeschwindigkeit beträgt.

**[0045]** Der Begriff „Träger" soll für ein flüssiges, fließfähiges pharmazeutisch verträgliches Trägermaterial stehen, in dem das Analgetikum suspendiert oder mehr bevorzugt gelöst ist. Geeignete Träger treten mit dem Analgetikum nicht nachteilig in Wechselwirkung und weisen Eigenschaften auf, welche die Bildung von vernebelten Teilchen ermöglichen, vorzugsweise von Teilchen mit einem Durchmesser im Bereich von 0,5 bis 3,0 μm, wenn die Formulierung, die den Träger und den Atemarzneistoff umfasst, durch Poren mit einem Durchmesser von 0,25 bis 3,0 μm gedrückt wird. Bevorzugte Träger umfassen Wasser, Ethanol und Gemische davon. Es können auch andere Träger verwendet werden, mit der Maßgabe, dass diese so formuliert werden können, dass sie ein geeignetes Aerosol erzeugen und das Analgetikum auf dem menschlichen Lungengewebe nicht nachteilig beeinflussen.

**[0046]** Der Begriff „Messung" beschreibt ein Ereignis, wodurch entweder die Einatemströmungsgeschwindigkeit oder das Einatemvolumen des Patienten gemessen wird, um einen optimalen Punkt in dem Einatemzyklus zu bestimmen, bei dem der vernebelte Arzneistoff freigesetzt werden soll. Es kann eine tatsächliche Messung der Geschwindigkeit und des Volumens durchgeführt werden oder die Geschwindigkeit kann direkt gemessen werden und das Volumen kann auf der Basis der gemessenen Geschwindigkeit berechnet werden. Es ist auch bevorzugt, die Messung der Einatemströmung während und nach einer Arzneistoffabgabe zu messen und die Einatemströmungsgeschwindigkeit und das Volumen vor, während und nach der Arzneistofffreisetzung aufzuzeichnen. Eine solche Aufzeichnung ermöglicht die Bestimmung, ob der Arzneistoff richtig an den Patienten abgegeben worden ist.

**[0047]** Der Begriff „Dosierereignis" soll so interpretiert werden, dass er die Verabreichung eines Analgetikums an einen Patienten umfasst, der dessen Bedarf, und zwar über den intrapulmonalen Verabreichungsweg, wobei das Ereignis eine oder mehrere Freisetzungen des analgetischen Arzneistoffs aus einer Abgabevorrichtung für einen analgetischen Arzneistoff über einen Zeitraum von 15 min oder weniger, vorzugsweise 10 min oder weniger und insbesondere 5 min oder weniger umfasst, wobei während dieses Zeitraums durch den Patienten mehrere Einatmungsvorgänge durchgeführt werden und mehrere Dosen des analgetischen Arzneistoffs freigesetzt und eingeatmet werden. Ein Dosierereignis umfasst im Allgemeinen die Verabreichung eines analgetischen Arzneistoffs an den Patienten in einer Menge von etwa 1 μg bis etwa 100 mg in einem einzelnen Dosierereignis, das die Freisetzung von etwa 10 μl bis etwa 1000 ml einer analgetischen Arzneistoffformulierung aus der Vorrichtung umfasst. In bestimmten Situationen mit sehr stark wirksamen Analgetika kann der Arzneistoff in Nanogrammmengen vorliegen.

**[0048]** Der Begriff „Überwachungsereignis" soll für die Messung der Lungenfunktionen wie der Einatemströmung, der Einatemströmungsgeschwindigkeit und/oder des Einatemvolumens stehen, so dass die Lungenfunktion eines Patienten, wie sie hier definiert ist, vor und/oder nach der Arzneistoffabgabe bewertet werden kann, wodurch es möglich wird, den Effekt einer Narkotikumabgabe auf die Lungenfunktion des Patienten zu bewerten.

**[0049]** Der Begriff „Einatemströmungsgeschwindigkeit" soll für einen Wert der Luftströmung stehen, der auf der Basis der Geschwindigkeit der Luft, die einen gegebenen Punkt in einer Messvorrichtung passiert, unter der Annahme von Atmosphärendruck ± 5% und einer Temperatur im Bereich von etwa 10°C bis 40°C bestimmt, berechnet und/oder gemessen worden ist.

**[0050]** Der Begriff „Einatemströmung" soll so interpretiert werden, dass er für einen Wert eines Luftstroms steht, der auf der Basis der Geschwindigkeit der Luft, die einen gegebenen Punkt passiert, zusammen mit dem Volumen der Luft, die diesen Punkt passiert hat, berechnet wird, wobei die Volumenberechnung auf der Integration der Strömungsgeschwindigkeitsdaten und der Annahme von Atmosphärendruck ± 5% und einer Temperatur im Bereich von etwa 10°C bis etwa 40°C beruht.

**[0051]** Der Begriff „Einatemvolumen" soll für ein bestimmtes, gemessenes und/oder berechnetes Luftvolumen stehen, das einen gegebenen Punkt in der Lunge eines Patienten unter der Annahme von Atmosphärendruck ± 5% und einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 40°C passiert.

**[0052]** Der Begriff „Einatemströmungsprofil" soll so interpretiert werden, dass er für Daten steht, die in einem oder mehreren Messereignissen der Einatemströmung und des kumulierten Volumens berechnet worden sind, wobei das Profil zur Bestimmung eines Punkts innerhalb des Einatemzyklus des Patienten verwendet werden kann, der für die Freisetzung des Arzneistoffs, der an einen Patienten abgegeben werden soll, optimal ist. Ein optimaler Punkt innerhalb des Einatemzyklus zur Freisetzung von Arzneistoff beruht zum Teil auf einem Punkt innerhalb des Eina-

temzyklus, der wahrscheinlich zu einer maximalen Abgabe des Arzneistoffs führt, und zum Teil auf einem Punkt in dem Zyklus, der am wahrscheinlichsten zu der Abgabe einer reproduzierbaren Menge an Arzneistoff an den Patienten bei jeder Arzneistofffreisetzung führt. Die Wiederholbarkeit der abgegebenen Menge ist das primäre Kriterium und die Maximierung der abgegebenen Menge ist ein wichtiges, aber sekundäres Kriterium. Folglich kann eine große Zahl von verschiedenen Arzneistofffreisetzungspunkten ausgewählt werden, welche die Wiederholbarkeit der Dosierung gewährleisten, mit der Maßgabe, dass der ausgewählte Punkt für nachfolgende Freisetzungen erneut ausgewählt wird. Um eine maximale Arzneistoffabgabe sicherzustellen, wird der Punkt innerhalb gegebener Parameter ausgewählt.

**[0053]** Der Ausdruck „analgetischer Arzneistoff' soll so interpretiert werden, dass er für einen Arzneistoff zur Behandlung von Schmerzsymptomen steht. Analgetische Arzneistoffe können einen von Narkotika, nicht-steroiden entzündungshemmenden Arzneistoffen und gemischten agonistisch-antagonistischen Arzneistoffen, wie z.B. Butorphanol umfassen. Beispiele für geeignete narkotische Arzneistoffe sind in "Physicians Desk Reference" und in "Drug Evaluations Annual 1993" beschrieben, die von der American Medical Association veröffentlicht worden sind und unter Bezugnahme einbezogen werden. Die Erfindung umfasst die freien Säuren, freien Basen, Salze und Hydrate in verschiedenen Formulierungen analgetischer Arzneistoffe, die zur Schmerzkontrolle geeignet sind.

**[0054]** Die Begriffe „Formulierung" und „flüssige Formulierung" und dergleichen werden hier austauschbar verwendet, um einen beliebigen pharmazeutisch wirksamen analgetischen Arzneistoff mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger in fließfähiger flüssiger Form zu bezeichnen, der Eigenschaften aufweist, die derart sind, dass die Formulierung zu Teilchen mit einem Durchmesser von 0,5 bis 12,0 µm vernebelt werden kann. Solche Formulierungen sind vorzugsweise Lösungen, z.B. wässrige Lösungen, ethanolische Lösungen, wässrig/ethanolische Lösungen, Kochsalzlösungen, kolloidale Suspensionen oder mikrokristalline Suspensionen. Formulierungen können Lösungen oder Suspensionen des Arzneistoffs in einem Treibmittel mit niedrigem Siedepunkt sein. Bevorzugte Formulierungen umfassen einen oder mehrere Arzneistoff(e), der bzw. die in Wasser gelöst ist bzw. sind.

**[0055]** Der Begriff „therapeutischer Index" bezieht sich auf den therapeutischen Index eines Arzneistoffs, der als $LD_{50}/ED_{50}$ definiert ist. Der $LD_{50}$-Wert (lethale Dosis, 50%) ist als diejenige Dosis eines Arzneistoffs definiert, bei der 50% der getesteten Tiere getötet werden und der $ED_{50}$-Wert ist als die effektive Dosis des Arzneistoffs für 50% der behandelten Lebewesen definiert. Arzneistoffe mit einem therapeutischen Index nahe 1 (d.h. $LD_{50}/ED_{50}$ beträgt ungefähr 1) erreichen ihren therapeutischen Effekt bei Dosierungen, die sehr nahe an der toxischen Konzentration liegen und haben daher ein sehr schmales therapeutisches Fenster, d.h. einen schmalen Dosierungsbereich, bei dem sie verabreicht werden können.

**[0056]** Der Begriff „im Wesentlichen trocken" soll bedeuten, dass Formulierungsteilchen eine Menge eines Trägers (z.B. Wasser oder Ethanol) umfassen, die gleich (gewichtsbezogen) oder geringer ist als die Menge des Arzneistoffs in dem Teilchen. Vorzugsweise besteht jedes Teilchen im Wesentlichen nur aus dem analgetischen Arzneistoff ohne freien Träger, wie z.B. ohne freies Wasser.

**[0057]** Die Begriffe „vernebelte Teilchen" und „vernebelte Formulierungsteilchen" sollen für Formulierungsteilchen stehen, die aus pharmazeutisch wirksamem analgetischen Arzneistoff und Träger bestehen und die ausgebildet werden, wenn die Formulierung durch eine Düse gedrückt wird, wobei die Düse vorzugsweise in Form einer flexiblen porösen Membran vorliegt. Die Teilchen haben eine Größe, die ausreichend gering ist, so dass dann, wenn die Teilchen gebildet werden, sie in der Luft für einen Zeitraum suspendiert bleiben, der ausreichend ist, dass der Patient die Teilchen in seine Lunge einatmen kann. Vorzugsweise haben die Teilchen eine Größe im Bereich von 0,5 µm bis etwa 12 µm, die durch Drücken durch die Poren einer flexiblen porösen Membran erzeugt worden sind, wobei die Poren einen Durchmesser im Bereich von etwa 0,25 µm bis etwa 6,0 µm aufweisen und auf der Membran in einer Menge von etwa 10 bis 10000 Poren über einem Bereich mit einer Größe von etwa 1 $mm^2$ bis etwa 1 $cm^2$ vorliegen.

**[0058]** Die Begriffe „Lungenfunktion" und „Pulmonalfunktion" werden austauschbar verwendet und sollen so interpretiert werden, dass sie für physikalisch messbare Vorgänge in einer Lunge stehen, einschließlich unter anderem (1) Einatem- und (2) Ausatemströmungsgeschwindigkeiten sowie (3) das Lungenvolumen. Zur Messung der Lungenfunktion werden Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Pulmonalfunktion eingesetzt. Die quantitative Bestimmung der Pulmonalfunktion kann wichtig sein, wenn analgetische Arzneistoffe abgegeben werden, da durch eine Überdosierung solcher Arzneistoffe die Atmung behindert oder gestoppt werden kann. Verfahren zur Messung der Pulmonalfunktion, die in der klinischen Praxis am häufigsten verwendet werden, umfassen die zeitgesteuerte Messung der Einatem- und Ausatemvorgänge zur Messung spezifischer Parameter. Beispielsweise wird mit der forcierten Vitalkapazität (FVC) das von einem Patienten kräftig von einer tiefen anfänglichen Einatmung ausgeatmete Gesamtvolumen in Litern gemessen. Dieser Parameter, wenn er im Zusammenhang mit der Sekundenka-

pazität ($FEV_1$) bewertet wird, ermöglicht die quantitative Bewertung der Bronchokonstriktion. Ein Problem bei der Bestimmung der forcierten Vitalkapazität besteht darin, dass der Vorgang der forcierten Vitalkapazität (d.h. das kräftige Ausatmen ausgehend von einer maximalen Einatmung zu einer maximalen Ausatmung) in hohem Maß von der Technik abhängig ist. Mit anderen Worten kann ein gegebener Patient während einer Abfolge von aufeinander folgenden FVC-Vorgängen verschiedene FVC-Werte erzeugen. Die FEF 25-75 oder die Sekundenkapazitätsströmung, die über dem Mittelabschnitt eines forcierten Ausatemvorgangs bestimmt worden ist, tendiert dazu, weniger von der Technik abhängig zu sein, als die FVC. Entsprechend neigt die $FEV_1$ dazu, weniger von der Technik abhängig zu sein als die FVC. Zusätzlich zur Messung von Volumina der ausgeatmeten Luft als Indizes der Pulmonalfunktion kann die Strömung in Liter/min, die über unterschiedliche Abschnitte des Ausatemzyklus gemessen wird, bei der Bestimmung des Zustands der Pulmonalfunktion eines Patienten geeignet sein. Insbesondere korreliert die Peak-Ausatemströmung, welche die höchste Luftströmungsgeschwindigkeit in Liter/min während einer forcierten maximalen Ausatmung ist, gut mit der gesamten Pulmonalfunktion in einem Patienten mit Asthma und anderen Atmungserkrankungen. Mit der vorliegenden Erfindung wird die Behandlung durch die Verabreichung eines Arzneistoffs in einem Arzneistoffabgabeereignis und Überwachen der Lungenfunktion in einem Überwachungsereignis durchgeführt. Eine Reihe solcher Ereignisse kann durchgeführt und im Zeitverlauf wiederholt werden, um zu bestimmen, ob die Lungenfunktion verbessert worden ist.

**[0059]** Jeder der vorstehend diskutierten Parameter wird während der quantitativen Spirometrie gemessen. Die individuelle Leistung eines Patienten kann mit seiner persönlichen Bestleistung verglichen werden, einzelne Indizes können für einen einzelnen Patienten miteinander verglichen werden (z.B. $FEV_1$, dividiert durch FVC, wobei ein dimensionsloser Index erhalten wird, der bei der Bewertung der Schwere von akuten Asthma-Symptomen nützlich ist) oder jeder dieser Indizes kann mit einem erwarteten Wert verglichen werden. Erwartete Werte für Indizes, die von der quantitativen Spirometrie abgeleitet sind, werden als Funktion des Geschlechts, der Größe, des Gewichts und des Alters des Patienten berechnet. Beispielsweise gibt es Standards für die Berechnung von erwarteten Indizes und diese werden häufig zusammen mit den tatsächlichen Parametern wiedergegeben, die für einen einzelnen Patienten während eines Überwachungsereignisses wie z.B. dem quantitativen Spirometrietest abgeleitet werden.

Abgabeparameter

**[0060]** Zusätzlich zur Einstellung der Abgabe eines vernebelten Sprühstoßes eines analgetischen Arzneistoffs auf der Basis einer spezifischen Information bezüglich des Patienten, wie z.B. das Geschlecht, die Größe, das Gewicht und das Alter des Patienten, sollte eine Anzahl von spezifischen Faktoren berücksichtigt werden. Bei der Festlegung des Freisetzungspunkts sollte insbesondere eingestellt werden:

(1) Der Freisetzungspunkt innerhalb der Einatemströmungsgeschwindigkeit eines Patienten in einem Bereich von etwa 0,10 bis etwa 2,0 Liter/s, vorzugsweise etwa 0,2 bis etwa 1,8 Liter/s und insbesondere 0,15 bis 1,7 Liter/s;

(2) der Freisetzungspunkt innerhalb des Einatemvolumens eines Patienten von etwa 0,15 bis etwa 2,0 Liter, vorzugsweise 0,15 bis 0,8 Liter und insbesondere 0,15 bis etwa 0,4 Liter;

(3) die Teilchengröße für die systemische Abgabe in einem Bereich von etwa 0,5 bis 6 µm und mehr bevorzugt von 0,5 bis etwa 3 µm;

(4) die Konzentration des Arzneistoffs in dem Träger im Bereich von etwa 0,01% bis etwa 12,5%;

(5) die der Luft zugeführte Wärmemenge auf etwa 20 J bis etwa 100 J und vorzugsweise auf 20 J bis etwa 50 J pro 10 µl der Formulierung;

(6) das relative Volumen der Luft, das durch die Einatmung des Patienten pro 10 µl der Formulierung zugeführt wird, auf etwa 100 ml bis 2 Liter und vorzugsweise auf etwa 200 ml bis 1 Liter für die Verdampfung und ohne Verdampfung auf 50 bis 750 ml, vorzugsweise auf 200 bis 400 ml;

(7) die Schwingungsgeschwindigkeit der porösen Membran auf 575 bis 17000 kHz;

(8) die Porengröße auf einen Durchmesser im Bereich von etwa 0,25 bis etwa 6,0 µm, vorzugsweise 0,5 bis 3 µm und insbesondere 1 bis 2 µm;

(9) die Viskosität der Formulierung in einem Bereich von etwa 25% bis 1000% der Viskosität von Wasser;

(10) den Ausstoßdruck in einem Bereich von etwa 345 kPa bis 4,1 MPa (50 bis 600 psi) und vorzugsweise 690 kPa bis 3,5 MPa (100 bis 500 psi);

(11) die Umgebungstemperatur auf 15°C bis 30°C und den Umgebungsdruck zwischen 1 Atmosphäre und 75% von einer Atmosphäre;

(12) das Verhältnis von flüssigen Trägern zueinander derart, dass es konsistent ist;

(13) die Löslichkeit von Arzneistoff zu Träger derart, dass eine hohe Konzentration eines Analgetikums in dem Träger erhalten wird;

(14) die Trocknungseinrichtung derart, dass die Entfernung von Wasserdampf aus der Luft maximiert wird;

(15) die Gestalt der Porenöffnung derart, dass sie einen kreisförmigen Durchmesser und einen konischen Querschnitt aufweist, wobei das Verhältnis des Durchmessers des kleinen zu dem Durchmesser des großen Endes des Konus etwa ½ bis 1/20 beträgt, und die Gestalt der porösen Membran zu einem länglichen Oval;

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

(17) die Membran derart, dass sie eine konvexe Gestalt aufweist oder dass sie flexibel ist, so dass sie dann, wenn Formulierung durch die Membran gedrückt wird, in einer konvexen Gestalt über die Strömungsgrenzschicht vorgewölbt ist; und
(18) den Auslösepunkt derart, dass er bei jeder Freisetzung für die Parameter (1 bis 17) im Wesentlichen an dem gleichen Punkt liegt, d.h. jede Arzneistofffreisetzung findet im Wesentlichen an dem gleichen Punkt statt, um so die Wiederholbarkeit der Dosierung zu erhalten.

Allgemeines Verfahren

**[0061]** Es wird ein nicht-invasives Mittel zur Schmerzkontrolle in einer Weise bereitgestellt, die es ermöglicht, dass eine genaue Kontrolle bezüglich der Menge des an einen Patienten, der an Schmerzen leidet, verabreichten Arzneistoffs aufrechterhalten wird, um eine schnelle und wirksame Schmerzlinderung bereitzustellen. Ein wesentliches Merkmal der Erfindung ist die intrapulmonale Abgabe eines analgetischen Arzneistoffs an den Patienten in einer kontrollierten bzw. gesteuerten und wiederholbaren Weise. Die erfindungsgemäße Vorrichtung stellt eine Anzahl von Merkmalen bereit, die es ermöglichen, das für die Schmerzkontrolle kontrollierte bzw. gesteuerte und wiederholbare Dosierungsverfahren zu erreichen. Spezielle Parameter wurden vorstehend genannt und es wird angemerkt, dass die Vorrichtung nicht in dem Sinn direkt durch den Patienten betätigt wird, dass durch den Patienten, der einen physischen Druck ausübt, ein Knopf gedrückt oder ein Ventil freigegeben wird. Das Verfahren sorgt vorzugsweise dafür, dass ein analgetischer Arzneistoff nach dem Empfang eines Signals von einem Mikroprozessor, der so programmiert ist, dass er ein Signal sendet, wenn Daten von einer Überwachungsvorrichtung, wie z.B. einer Luftströmungsgeschwindigkeitsüberwachungsvorrichtung, empfangen werden, automatisch freigesetzt wird. Ein Patient, der die Vorrichtung verwendet, zieht Luft aus einem Mundstück und die Einatemgeschwindigkeit und das berechnete Einatemvolumen des Patienten werden einmal oder mehrere Male in einem Überwachungsereignis gemessen, wodurch ein bevorzugter Punkt in einem Einatemzyklus für die Freisetzung einer Dosis des analgetischen Arzneistoffs bestimmt wird. Die Einatemströmung für einen gegebenen Patienten wird in einem oder mehreren Überwachungsereignissen gemessen und aufgezeichnet, um ein Einatemströmungsprofil für den Patienten zu entwickeln. Die aufgezeichnete Information wird durch den Mikroprozessor analysiert, um einen bevorzugten Punkt innerhalb des Einatemzyklus des Patienten für die Freisetzung des analgetischen Arzneistoffs abzuleiten, wobei der bevorzugte Punkt auf der Basis des Punkts berechnet wird, der am wahrscheinlichsten zu einem reproduzierbaren Abgabeereignis führt.

**[0062]** Es wird betont, dass die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Verbesserung der Effizienz der Arzneistoffabgabe verwendet werden kann und diese auch tatsächlich erreicht. Dies ist jedoch nur ein sekundäres Merkmal. Das primäre Merkmal ist die Reproduzierbarkeit der Freisetzung einer genau gesteuerten Menge eines analgetischen Arzneistoffs an einem bestimmten Punkt in dem Atemzyklus, um die Abgabe einer gesteuerten und wiederholbaren Menge an Analgetikum an die Lunge jedes einzelnen Patienten in einer Weise sicherzustellen, die eine systemische Abgabe ermöglicht.

**[0063]** Die Kombination der automatischen Steuerung der Ventilfreigabe kombiniert mit häufigen Überwachungsereignissen zur Berechnung der optimalen Strömungsgeschwindigkeit und der Zeit für die Freisetzung des analgetischen Arzneistoffs wirkt zusammen, um ein wiederholbares Mittel zur Abgabe von analgetischem Arzneistoff an einen Patienten bereitzustellen. Da das Ventil automatisch und nicht manuell freigegeben wird, kann es jedes Mal vorhersagbar und wiederholt für den gleichen Zeitraum oder für die vorprogrammierte gemessene Zeit geöffnet werden, der bzw. die bei dem jeweiligen Dosierereignis erwünscht ist. Da vor den Dosierereignissen vorzugsweise Überwachungsereignisse stattfinden, kann die Menge des freigesetzten analgetischen Arzneistoffs und/oder der Punkt der Freisetzung in dem Einatemzyklus auf der Basis des jeweiligen Zustands des Patienten erneut eingestellt werden. Wenn beispielsweise der Patient unter einem Zustand leidet, der zu einem gewissen Ausmaß an Pulmonalinsuffizienz führt, wird dies bei dem Überwachungsereignis durch den Mikroprozessor berücksichtigt, der die Menge des freigesetzten analgetischen Arzneistoffs und/oder den Punkt der Freisetzung des analgetischen Arzneistoffs in einer Weise erneut einstellt, die so berechnet ist, dass bei jedem Dosierereignis die gleiche Menge des analgetischen Arzneistoffs an den Patienten verabreicht wird.

Arzneistoffabgabe mit Einmal-Behälter

**[0064]** Fig. 1 ist eine Querschnittsansicht eines Behälters **1** der Erfindung, der mit einer zusammendrückbaren Wand **2** ausgebildet ist. Der Behälter **1** weist eine Öffnung auf, die durch eine flexible poröse Membran **3** abgedeckt ist, die von einer entfernbaren Schicht **4** abgedeckt ist. Die Membran **3** kann starr sein und in einer konvexen Konfiguration von der Formulierung **5** weg nach oben vorgewölbt sein. Wenn die Schicht **4** entfernt wird, kann die Wand **2** zusammengedrückt werden, wodurch die analgetische Formulierung **5** gegen die flexible poröse Membran **3** gedrückt wird, die dann in einer konvexen Gestalt vorgewölbt ist.

**[0065]** Fig. 2 ist eine Querschnittsansicht einer mehr bevorzugten Ausführungsform eines Behälters

**1** der Erfindung. Der Behälter ist mit einer zusammendrückbaren Wand **2** ausgebildet. Der Behälter **1** umfasst eine Öffnung, die zu einem offenen Kanal **6** führt, wobei der Kanal **6** eine Barriere **7** umfasst, die bei der Anwendung von Kraft zerbrochen wird, die durch die Formulierung **5** erzeugt wird, die aus dem Behälter gedrückt wird. Wenn die Barriere **7** zerbrochen wird, fließt die Formulierung **5** zu einem Bereich, der an die flexible poröse Membran **3** angrenzt und wird am weiteren Fließen in dem Kanal **6** durch eine nicht-zerbrechbare Barriere **8** gehindert.

**[0066]** Fig. 3 ist eine Querschnittsansicht des Behälters **1** von Fig. 2 im Gebrauch. Die Wand **2** wird durch eine mechanische Komponente wie z.B. den in der Fig. 3 gezeigten Kolben **9** zusammengedrückt. Der Kolben kann durch eine Feder, komprimiertes Gas oder einen Motor angetrieben werden, der mit Zahnrädern verbunden ist, welche die Kreisbewegung des Elektromotors in eine Linearbewegung umwandeln. Die Formulierung **5** wird in den offenen Kanal **6** (wobei die in der Fig. 2 gezeigte Barriere **7** zerbrochen wird) und gegen und durch die Membran **3** gedrückt, was dazu führt, dass die Membran **3** nach außen in einer konvexen Konfiguration vorgewölbt ist, wie es in der Fig. 3 gezeigt ist.

**[0067]** Der Kolben **9** wurde gegen die Behälterwand **2** gedrückt, nachdem ein Patient **10** mit dem Einatmen in Richtung des Pfeils „I" begonnen hat. Der Patient **10** atmet durch den Mund von einem röhrenförmigen Kanal **11** ein. Die Geschwindigkeit der Luft, die sich durch den Strömungsweg **29** des Kanals **11** bewegt, kann über den Durchmesser des Kanals gemessen werden, um ein Strömungsprofil **12** zu bestimmen, d.h. die Luft, die durch den Kanal **11** fließt, weist weiter weg von der Innenfläche des Kanals eine höhere Geschwindigkeit auf. Die Luftgeschwindigkeit unmittelbar an der Innenfläche des Kanals **11** (d.h. infinitesimal nahe an der Oberfläche) ist sehr niedrig (d.h. nähert sich dem Wert 0). Eine Strömungsgrenzschicht **13** definiert einen Satz von Punkten, unterhalb derer (in einer Richtung von der Mitte des Kanals in Richtung der Innenfläche des Kanals) die Luftströmung wesentlich unter der Massenströmungsgeschwindigkeit liegt, d.h. einen Wert von 50% oder weniger der Massenströmungsgeschwindigkeit aufweist.

**[0068]** Um eine freie Strömung der Luft durch den Kanal **11** zu ermöglichen, ist die obere Fläche der flexiblen porösen Membran **3** im Wesentlichen mit der Innenfläche des Kanals **1** bündig (d.h. sie liegt im Wesentlichen in der gleichen Ebene). Wenn folglich die Membran **3** in Position bleiben würde, wenn sich die Formulierung **5** durch die Poren bewegt, würde die Formulierung in die sich langsam bewegende oder im Wesentlichen „tote Luft" unterhalb der Grenzschicht **13** freigesetzt werden. Die Membran **3** ist jedoch nach außen durch die Grenzschicht **13** in die sich schneller bewegende Luft vorgewölbt. Dies ist erwünscht, da sie dabei unterstützt, eine Agglomeration von Teilchen zu vermeiden. Insbesondere bildet die Formulierung dann, wenn sie aus den Poren austritt, natürlicherweise kugelförmige Teilchen. Diese Teilchen verlangsamen sich aufgrund des Reibungswiderstands, der durch die Luft erzeugt wird, durch die sich die Teilchen bewegen müssen. Die Teilchen, die hinter diesen vorliegen, erfahren eine geringere Luftreibung, da die vorhergehenden Teilchen die Luft zur Seite gedrängt haben. Folglich schließen die später freigesetzten Teilchen zu den früher freigesetzten Teilchen auf und vermischen sich mit diesen. Dies kann zu einer Kettenreaktion führen, die zur Bildung von großen Teilchen führt, die nicht einfach in die Lunge eingeatmet werden können, z.B. zur Bildung von Teilchen mit einem Durchmesser von mehr als etwa 12,0 µm.

**[0069]** Eine Draufsicht auf eine einfache Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Arzneistoffabgabevorrichtung **40** ist in der Fig. 4 gezeigt. Die Vorrichtung **40** wird mit einer Mehrzahl von miteinander verbundenen Einweg-Behältern **1** befüllt und betrieben, die eine Verpackung **46** ausbilden. Bevor die Details der einzelnen Komponenten der Vorrichtung **40** beschrieben werden, folgt eine allgemeine Beschreibung der Vorrichtung und deren Betrieb.

**[0070]** Herkömmliche Dosierinhalatoren und Vernebelungseinrichtungen weisen eine Anzahl von Nachteilen auf. Diese Nachteile führen dazu, dass diese Vorrichtungen nicht in der Lage sind, die gleiche Arzneistoffmenge wiederholt an einen Patienten abzugeben. Die Nachteile sind teilweise auf die Unfähigkeit zur Steuerung der Teilchengröße zurückzuführen, und zwar insbesondere dann, wenn die Vorrichtung in verschiedenen Umgebungen mit stark unterschiedlichen Feuchtigkeitsbedingungen eingesetzt wird oder wenn verschiedene Arzneistoffmengen in eine festgelegte Luftmenge abgegeben werden oder wenn ähnliche Arzneistoffmengen in verschiedene Luftmengen abgegeben werden. Durch Zuführen einer ausreichenden Energie zu den Teilchen, um jeglichen Träger zu verdampfen, wird die Teilchengröße auf ein einheitliches Minimum vermindert und beliebige Feuchtigkeitsschwankungen beeinflussen nicht die Variabilität der Teilchen. Ferner umfasst die erfindungsgemäße Arzneistoffabgabevorrichtung vorzugsweise elektronische und/oder mechanische Komponenten, die eine direkte, durch den Anwender ausgelöste Freisetzung des Arzneistoffs ausschließen. Insbesondere umfasst die Vorrichtung vorzugsweise eine Einrichtung zur Messung der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens und zum Senden eines elektrischen Signals als Ergebnis der gleichzeitigen Messung der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens (so dass der Arzneistoff jedes Mal an dem gleichen Punkt freigesetzt werden kann) und auch vor-

zugsweise einen Mikroprozessor, der so programmiert ist, dass er das elektrische Signal der Einrichtung zur Messung der Strömung empfängt, verarbeitet, analysiert und speichert, und zum Senden eines Betätigungssignals nach dem Empfang von Signalwerten innerhalb der geeigneten Grenzen zu der mechanischen Einrichtung, die einen Ausstoß des Arzneistoffs von den Poren der porösen Membran verursacht.

**[0071]** Die in der Fig. 4 gezeigte Vorrichtung **40** wird mit einer Einmal-Verpackung **46** befüllt. Um die Vorrichtung **40** einzusetzen, atmet ein Patient (siehe Fig. 3) Luft von dem Mundstück **30** ein. Die durch die Öffnung **38** (und gegebenenfalls durch die Trocknungseinrichtung **41**) eingezogene Luft fließt durch den Strömungsweg **29** des Kanals **11**. Die Einweg-Verpackung **46** umfasst eine Mehrzahl von Einmal-Behältern **1**. Jeder Behälter **1** umfasst eine Arzneistoffformulierung **5** und ist von der porösen Membran **3** abgedeckt. Ein Luftheizmechanismus **14** ist in dem Strömungsweg **29** angeordnet. Der Luftheizmechanismus **14** ist vorzugsweise so angeordnet, dass die gesamte Luft oder nur ein Teil der Luft, die durch den Weg **29** strömt, den Heizmechanismus passieren wird, z.B. können Strömungsbelüftungsklappen jeglichen gewünschten Luftanteil durch die Heizeinrichtung **14** leiten. Die Wärme wird vorzugsweise 30 s oder weniger vor dem Einatmen angestellt und nach der Abgabe des Arzneistoffs abgestellt, um Energie zu sparen.

**[0072]** Die Vorrichtung **40** ist eine handgehaltene, tragbare Vorrichtung, die (a) eine Vorrichtung zum Halten einer Einmal-Verpackung, die mindestens einen und vorzugsweise eine Anzahl von Arzneistoffbehälter(n) umfasst, und (b) eine mechanische Einrichtung zum Drücken des Inhalts eines Behälters (auf der Verpackung) durch eine poröse Membran. Die Vorrichtung umfasst ferner vorzugsweise (c) einen Heizmechanismus zum Zuführen von Energie zu dem Luftstrom, in welchen die Teilchen freigesetzt werden, (d) eine Überwachungseinrichtung zur Analyse der Einatemströmung eines Patienten, (e) einen Schalter zur automatischen Freigabe oder Auslösung der mechanischen Einrichtung, nachdem die Einatemströmungsgeschwindigkeit und/oder das Einatemvolumen einen vorgegebenen Punkt erreicht hat, (f) eine Einrichtung zur Messung der Umgebungstemperatur und -feuchtigkeit und (g) eine Energiequelle wie z.B. herkömmliche Batterien.

**[0073]** Die Vorrichtung zum Halten der Einmal-Verpackung kann nicht mehr als eine schmale Öffnung zwischen zwei sich nach außen erstreckenden Stangen **42** und **82** sein oder sie kann zusätzliche Komponenten umfassen, wie ein oder mehrere Räder, Kettenräder oder Rollen, die an dem Ende (den Enden) solcher Stangen montiert sind. Die Rollen können mit Federn montiert sein, so dass sie einen konstanten Druck gegen die Oberfläche(n) der Verpackung ausüben. Die Vorrichtung kann auch einen Transportmechanismus umfassen, der eine Antriebskraft auf die Rolle(n) bereitstellt, so dass sie dann, wenn sie gedreht werden, die Verpackung von einem Behälter zum nächsten Behälter bewegen. Die Energiequelle **43**, welche die Rolle(n) antreibt, ist über den Mikroprozessor **26** so programmiert, dass sie die Rollen nur soweit dreht, dass die Verpackung **39** von einem Behälter **1** zum nächsten bewegt wird. Um die Vorrichtung **40** einzusetzen, muss die Vorrichtung **40** „befüllt" werden, d.h. mit einer Verpackung **39** verbunden werden, die Arzneistoffdosierungseinheiten umfasst, in denen sich flüssige, fließfähige Formulierungen eines pharmazeutisch aktiven Analgetikums befinden. Die gesamte Vorrichtung **40** ist in sich geschlossen, weist ein geringes Gewicht auf (befüllt weniger als 1 kg, vorzugsweise weniger als 0,5 kg) und ist tragbar. Die Energiequelle **43** liegt vorzugsweise in Form von Standard-Alkalibatterien vor. Zwei 9V-Batterien könnten die Wärme liefern, die erforderlich ist, um die Luft, die mit den Teilchen in Kontakt kommt, für etwa 100 Dosierungen um etwa 20°C zu erwärmen (vgl. die Fig. 5 und Fig. 6 bezüglich der erforderlichen Energie).

**[0074]** Die Formulierung wird vorzugsweise erhitzt, nachdem die Formulierung durch die Poren der Membran **3** gedrückt und vernebelt worden ist, d.h. die Energie wird vorzugsweise durch Erwärmen der Umgebungsluft mit dem Luftheizmechanismus **14** zugeführt, die sich irgendwo innerhalb des Strömungswegs **29** befindet. Die Menge der durch den Formulierungsheizmechanismus **45** oder den Luftheizmechanismus **5** zugeführten Energie wird von dem Mikroprozessor **26** auf der Basis der Menge der Formulierung in dem Behälter **1** und anderen Faktoren wie der Konzentration des Analgetikums in der Formulierung und der Umgebungsfeuchtigkeit gesteuert. Ein Hygrometer **50** und ein Thermometer **51** sind elektrisch mit dem Mikroprozessor **26** verbunden, wodurch die zuzuführende Wärmemenge auf der Basis der Feuchtigkeit und der Temperatur der Umgebung eingestellt werden kann.

**[0075]** Wirksame Arzneistoffe, die in Wasser, Ethanol und/oder Gemischen davon sehr gut löslich sind, sind in der vorliegenden Erfindung besonders gut geeignet, da solche Arzneistoffe verwendet werden können. Der Träger kann so ausgewählt werden, dass er eine größere Löslichkeit des Analgetikums in dem Träger bewirkt, so dass eine höhere Konzentration des Analgetikums erhalten wird, wodurch weniger Energie erforderlich ist, um den Träger zu verdampfen. Beispielsweise ist eine vorgegebene Dosis von Fentanyl (ein sehr starkes Narkotikum) 100 µg und eine solche Dosis kann in 10 µl Wasser gelöst werden. Teilchen mit einem Durchmesser von 6,3 µm können ausgebildet und einer Verdampfung unterworfen werden, um Teilchen mit einem Durchmesser

von 1 µm zu erhalten. Es wird erwartet, dass diese Teilchen mit einem Durchmesser von 1 µm im Atmungstrakt zu Teilchen mit einem Durchmesser von 3 µm anwachsen, und zwar aufgrund der Feuchtigkeit von der sehr feuchten Umgebung des Atmungstrakts.

Energie für die Verdampfung

**[0076]** Die Fig. 5 ist ein Graph, der zur Berechnung der Energiemenge verwendet werden kann, die zur Steuerung der Größe der abgegebenen Tröpfchen erforderlich ist, und zwar durch Steuern des Ausmaßes der Trägerverdampfung von den vernebelten Tröpfchen. Der Graph von Fig. 5 enthält zwei Arten von Informationen, nämlich die Dichte des verdampften Wassers gegen die Temperatur und die relative Feuchtigkeit und die Abkühlung der Luft beim Verdampfen des Wassers. Die vier Linien, die eine rasche Zunahme mit der Temperatur zeigen, stellen die Dichte von Wasserdampf in Luft bei einer relativen Feuchtigkeit von 25, 50, 75 und 100% dar. Die Kurve bei 100% relativer Feuchtigkeit stellt die maximale Anzahl von Milligramm Wasser dar, die pro Liter Luft verdampft werden kann. Die diagonalen Linien zeigen die Temperaturänderung der Luft, wenn die Wassertröpfchen verdampfen (nachstehend als Luftmassentrajektorien bezeichnet). Mit fortschreitender Verdampfung werden sich die Dichte und die Temperatur dahingehend ändern, dass sie sich parallel zu diesen Kurven bewegen. Um diese Kurven zu berechnen, wurden eine Luftdichte von 1,185 g/Liter, eine spezifische Wärme der Luft von 0,2401 Kalorien/g und eine latente Verdampfungswärme des Wassers von 0,583 Kalorien/mg angenommen. Diese Werte implizieren, dass ein Liter Luft pro Milligramm verdampftes Wasser um 2°C abkühlen wird, d.h. die Verdampfung von 10 µl wird einen Liter Luft um 20°C abkühlen.

**[0077]** Die Fig. 5 kann verwendet werden, um das Ausmaß des Vorheizens zu berechnen, das erforderlich ist, um den gesamten oder im Wesentlichen den gesamten Träger in den vernebelten Teilchen zu verdampfen. Als Beispiel wird angenommen, dass die anfänglichen Umgebungsbedingungen 25°C und 50% relative Feuchtigkeit betragen. Ferner wird angenommen, dass 10 µl (10 mg) Wasser von einer wässrigen Arzneistofflösung verdampfen gelassen werden sollen. Schließlich wird angenommen, dass die relative Endfeuchtigkeit 75% beträgt. Unter diesen Bedingungen würde der wässrige Träger nicht vollständig verdampfen. Insbesondere würden die schließlich erhaltenen Teilchen etwa gleiche Mengen an Arzneistoff und Wasser enthalten. Um die zuzuführende Energiemenge für diesen Abgabevorgang zu berechnen, wird Fig. 5 verwendet. Zunächst wird der Punkt ermittelt, der 25°C und 50% relativer Feuchtigkeit entspricht. Dann wird um 10 mg nach oben gegangen, wobei es sich um die Wassermenge handelt, die verdampft werden soll. Dann wird nach links gegangen, bis die Kurve mit 75% relative Feuchtigkeit gekreuzt wird. Dies findet bei etwa 29°C statt. Diese Bedingungen (75% relative Feuchtigkeit und 29°C) repräsentieren die Bedingungen der Luft, wie sie an den Patienten abgegeben wird. Es muss jedoch noch mehr Energie zugeführt werden, um die Abkühlung der Luft beim Verdampfen des Wassers auszugleichen. Um diese Wärmemenge zu berechnen, wird parallel zu den Luftmassentrajektorien (nach unten und nach rechts) vorgegangen, bis die ursprüngliche Umgebungswasserdampfdichte bei etwa 47°C erreicht ist. Um eine nahezu vollständige Verdampfung zu erreichen, muss deshalb ausreichend Wärme zugeführt werden, um die Luft um 22°C zu erwärmen.

**[0078]** Fig. 6 enthält entsprechende Informationen bezüglich Ethanol, das in entsprechender Weise verwendet werden können. Die Fig. 5 zeigt die Dichte von Wasserdampf in Luft bei einer Sättigung von 25, 50, 75 und 100%, wobei die Luftmassentrajektorie während der Verdampfung ebenfalls gezeigt ist. Das gleiche ist in der Fig. 6 für die Dichte von Ethanol in Luft gezeigt.

**[0079]** Die Verdampfungs- und Wachstumsgeschwindigkeiten von wässrigen Tröpfchen sind eine Funktion ihres ursprünglichen Durchmessers, der Menge an darin gelöstem Arzneistoff (Konzentration) und der relativen Feuchtigkeit der Umgebung. Der bestimmende Faktor ist, ob die Wasserdampfkonzentration an der Oberfläche der Tröpfchen höher oder niedriger ist als die der Umgebungsluft. Da die relative Feuchtigkeit an der Oberfläche eines Teilchens (d.h. eines Tröpfchens der vernebelten Formulierung) bei allen Formulierungen mit hoher Konzentration nahe bei 100% liegt, wird ein 5 µm-Tröpfchen in weniger als 20 ms zu einem trockenen 1 µm-Teilchen mit 0% Feuchtigkeit verdampfen. Wenn jedoch ein Arzneistoffteilchen mit einem Durchmesser von 1 µm in die Lunge (99,5% Feuchtigkeit) eingeatmet wird, wird es innerhalb von etwa 1 s durch Aufnahme von Wasser von der feuchten Lungenumgebung auf einen Durchmesser von etwa 3 µm anwachsen.

Trocknungseinrichtung

**[0080]** Die Öffnung **38** kann eine darin angeordnete Trocknungseinrichtung **41** aufweisen, wobei die Trocknungseinrichtung ein Material umfasst, das den Wasserdampf aus der Luft entfernt, die in den Strömungsweg **29** gezogen wird. Durch Vermindern oder mehr bevorzugt Ausschließen von Wasserdampf aus der Luft kann jegliches Wasser in Formulierungsteilchen effizienter verdampft werden. Ferner werden die an den Patienten abgegebenen Teilchen selbst dann eine geringere und einheitlichere Größe aufweisen, wenn die Energie zur Verdampfung des Wassers von den Formulierungsteilchen nicht zugeführt

wird.

**[0081]** Die Vorrichtung kann ein Mundstück **30** am Ende des Strömungswegs **29** umfassen. Der Patient atmet von dem Mundstück **30** ein, was zu einer Einatemströmung führt, die durch den Strömungssensor **31** innerhalb des Strömungswegs gemessen wird, wobei sich der Weg in einer nicht-linearen Strömungs-Druck-Beziehung befinden kann und dies vorzugsweise auch der Fall ist. Die Einatemströmung führt dazu, dass ein Luftströmungswandler **37** ein Signal erzeugt. Dieses Signal wird an einen Mikroprozessor weitergegeben, der in der Lage ist, das Signal von dem Wandler **37** in dem Einatemströmungsweg **29** kontinuierlich in eine Strömungsgeschwindigkeit in Liter/min umzuwandeln. Der Mikroprozessor **26** kann ferner dieses kontinuierliche Luftströmungsgeschwindigkeitssignal weiter zu einer Darstellung des kumulativen Einatemvolumens integrieren. An einem geeigneten Punkt in dem Einatemzyklus kann der Mikroprozessor ein Signal senden, um Energie von der Energiequelle **43** an den Luftheizmechanismus **14** zu liefern, der die Informationen von dem Hygrometer **50**, dem Thermometer **51** und bezüglich der Teilchengröße und der Menge der Formulierung nutzt. Der Mikroprozessor sendet auch ein Signal zu einer Betätigungseinrichtung, welche die mechanische Einrichtung betätigt (z.B. den Kolben **24**), um Arzneistoff aus einem Behälter der Verpackung in den Einatemströmungsweg **29** der Vorrichtung und schließlich in die Lunge des Patienten zu fördern. Nach der Freisetzung treten der Arzneistoff und der Träger durch eine poröse Membran **3**, um die Formulierung zu vernebeln, und dann in die Lunge des Patienten ein.

**[0082]** Wenn die Formulierung **5** Wasser als Teil des Trägers oder als gesamter Träger umfasst, ist es auch vorgesehen, innerhalb des Strömungswegs **29** eine Trocknungseinrichtung **41** anzuordnen. Die Trocknungseinrichtung **41** ist vorzugsweise an der Anfangsöffnung **38** angeordnet. Sie kann jedoch auch an anderer Stelle in dem Strömungsweg **29** vor einem Punkt in dem Strömungsweg angeordnet sein, an dem die Formulierung in den Strömungsweg in Form von vernebelten Teilchen eingebracht wird. Durch Ziehen von Luft durch die Trocknungseinrichtung **41** wird Wasserdampf in der Luft teilweise oder vollständig entfernt. Daher wird nur getrocknete Luft in den restlichen Strömungsweg gezogen. Da die Luft vollständig getrocknet ist, wird der Wasserträger in den vernebelten Teilchen leichter verdampfen. Dies vermindert den Energiebedarf bezüglich der Heizvorrichtungen **14**. Das Material der Trocknungseinrichtung kann eine beliebige Verbindung sein, die Wasserdampf aus der Luft absorbiert. Beispielsweise kann es eine Verbindung sein, die aus der Gruppe bestehend aus $P_2O_5$, $Mg(ClO_4)$, KOH, $H_2SO_4$, NaOH, CaO, $CaCl_2$, $ZnCl_2$ und $CaSO_4$ ausgewählt ist.

Strömungs/Volumenparameter

**[0083]** Fig. 9 ist eine zweidimensionale Auftragung, bei der die Einatemströmungsgeschwindigkeit gegen das Einatemvolumen aufgetragen ist. Die Einatemströmungsgeschwindigkeit und das Einatemvolumen des Patienten können gleichzeitig und getrennt bestimmt werden, wie z.B. gemessen werden. Die Messung wird verwendet und die aus der Messung erhaltenen Informationen werden einem Mikroprozessor zugeführt, wobei der Mikroprozessor programmiert ist, analgetischen Arzneistoff (1) an dem gleichen Punkt relativ zu der Einatemströmung und dem Einatemvolumen bei jeder Freisetzung des Arzneistoffs freizusetzen und (2) diesen Punkt innerhalb vorgeschriebener Parameter der Einatemströmungsgeschwindigkeiten und der Einatemvolumina auszuwählen. Bei den jeweiligen Ergebnissen, die in der Fig. 9 aufgetragen sind, wurde der Mikroprozessor so programmiert, den Arzneistoff in vier allgemeinen Bereichen bezogen auf die Parameter der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens freizusetzen. Dies führte zu Datenpunkten, die in vier allgemeinen Bereichen auf der zweidimensionalen Auftragung von Fig. 9 aufgetragen wurden. Die vier Bereiche werden mit A, B, C und D bezeichnet. Im Bereich A (ausgefüllte Dreiecke) wurde der Arzneistoff freigesetzt, wenn die Einatemströmungsgeschwindigkeit des Patienten „gering bis mittel" war (0,10 bis 2,0 Liter/s), bei einem „frühen" Einatemvolumen von 0,15 bis 0,8 Liter. Im Bereich B (nicht-ausgefüllte Dreiecke) wurde der Arzneistoff bei einer „geringen" Einatemgeschwindigkeit (0,10 bis 1,0 Liter/s) und einem „späten" Volumen (1,6 bis 2,8 Liter) freigesetzt. Im Bereich C (ausgefüllte Rauten) wurde der Arzneistoff mit einer „hohen" Einatemströmungsgeschwindigkeit (3,5 bis 4,5 Liter/s) und einem „späten" Volumen freigesetzt. Im Bereich D (ausgefüllte Kreise) wurde der Arzneistoff mit einer „hohen" Einatemströmungsgeschwindigkeit und einem „frühen" Einatemvolumen freigesetzt.

**[0084]** Die in der Fig. 9 gezeigten Ergebnisse wurden erhalten, während einem Menschen ein radioaktiv markierter Arzneistoff verabreicht wurde. Nach der Verabreichung des Arzneistoffs war es möglich, nicht nur die Menge des Arzneistoffs zu bestimmen, sondern auch das Muster des Arzneistoffs, der innerhalb der Lunge des Patienten abgelagert worden ist. Unter Verwendung dieser Information wurden zwei Schlüsse gezogen. Erstens wurde bestimmt, dass es wichtig ist, gleichzeitig und getrennt (in Echtzeit) sowohl die Einatemströmungsgeschwindigkeit als auch das Einatemvolumen zu berücksichtigen, wenn der Punkt für die Arzneistofffreisetzung für die intrapulmonale Arzneistoffabgabe bestimmt wird. Änderungen von jedem Parameter können die Menge des abgelagerten Arzneistoffs stark beeinflussen. Wenn folglich ein Patient behandelt wird, sollte der Arzneistoff jedes Mal mit etwa (± 10%, vorzugsweise ± 5% und insbe-

sondere möglichst nahe an dem ersten Freisetzungspunkt) mit der gleichen Einatemströmungsgeschwindigkeit und dem gleichen Einatemvolumen freigesetzt werden, wobei das Zurückkehren bei dem gleichen Patienten jedes Mal zu dem gleichen Punkt eine wiederholbare Dosierung sichergestellt ist. In der Praxis ist die Wiederholbarkeit der Dosierung umso größer, je genauer der Punkt definiert ist. Wenn jedoch der Punkt zu genau definiert ist, kann es für den Patienten schwierig sein, diesen Geschwindigkeits/Volumenpunkt erneut zu erreichen. Folglich wird im Allgemeinen ein gewisses Toleranzmaß eingesetzt. Zweitens wurde gefunden, dass es innerhalb bestimmter Bereiche bezüglich der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens möglich war, einen beständig hohen prozentualen Anteil an Arzneistoff zu erhalten, der in der Lunge abgelagert wird. Solche Ergebnisse sind graphisch innerhalb des in der Fig. 10 gezeigten dreidimensionalen Graphen gezeigt.

**[0085]** Die in der Fig. 10 gezeigte dritte Dimension (die Höhe der vier Säulen) zeigt den prozentualen Anteil des abgelagerten Arzneistoffs bezogen auf die Gesamtmenge des an den Patienten freigesetzten Arzneistoffs. Der mit A bezeichnete Bereich zeigte deutlich den höchsten prozentualen Anteil an Arzneistoff, der an den Patienten abgegeben worden ist, bezogen auf die Menge des freigesetzten Arzneistoffs. Unter Verwendung dieser Information war es möglich, einen spezifischen Bereich bezüglich der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens zu berechnen, bei dem es möglich ist, nicht nur einen hohes Maß an Wiederholbarkeit der Dosierung zu erhalten, sondern auch einen höheren prozentualen Anteil an abgegebenem Arzneistoff bezogen auf den prozentualen Anteil des freigesetzten Arzneistoffs. Insbesondere wurde bestimmt, dass der Arzneistoff innerhalb eines Einatemströmungsgeschwindigkeitsbereichs von 0,10 bis 2,0 Liter/s und eines Einatemvolumens im Bereich von etwa 0,15 bis etwa 0,80 Liter freigesetzt werden sollte. Dieser Bereich ist durch die rechteckige Säule von Fig. 11 dargestellt.

**[0086]** Da intrapulmonale Arzneistoffabgabesysteme häufig zu einer unregelmäßigen Dosierung führen, ist es wichtig, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem eine konsistente wiederholbare Dosierung möglich ist. Dies wird durch gleichzeitige und getrennte Berücksichtigung sowohl der Einatemströmungsgeschwindigkeit als auch des Einatemvolumens erreicht, um einen Punkt durch dessen Abszisse und Ordinate zu bestimmen. Wenn beide Messungen getrennt berücksichtigt werden, kann der Arzneistoff irgendwo entlang der in der Fig. 9 gezeigten Abszissen- und Ordinatenskalen freigesetzt werden. Sobald ein Punkt ausgewählt ist (wie z.B. durch zufälliges Auswählen eines Punkts in dem Kasten A der Auftragung von Fig. 9), wird dieser ausgewählte Punkt (mit den gleichen Koordinaten) von einem gegebenen Patienten immer wieder verwendet, um eine wiederholbare Dosierung zu erhalten. Wenn nur ein Parameter gemessen wird (Abszisse oder Ordinate) und der Arzneistoff auf der Basis dieses Parameters freigesetzt wird, ist der Punkt der Arzneistofffreisetzung durch eine Linie auf der Kurve von Fig. 5 definiert. Wenn der Arzneistoff erneut freigesetzt wird, kann die Freisetzung an einem beliebigen Punkt auf dieser Linie erfolgen. Beispielsweise kann die Einatemströmungsgeschwindigkeit (gemessen horizontal auf der Abszisse) durch einen Punkt definiert sein. Das Einatemvolumen (das nicht gemessen und/oder berücksichtigt wurde) würde jedoch nur durch eine vertikale Linie definiert sein. Folglich würden nachfolgende Freisetzungen bei verschiedenen Volumina entlang dieser vertikalen Linie erfolgen und die Dosierung wäre nicht konsistent. Durch Messen von sowohl der Einatemströmungsgeschwindigkeit auf der Abszisse als auch des Einatemvolumens auf der Ordinate markieren die Koordinaten einen Punkt für die Arzneistofffreisetzung. Dieser Punkt kann immer wieder aufgefunden werden, wodurch eine Wiederholbarkeit der Dosierung erreicht wird. Der gleiche Punkt sollte jedes Mal so genau wie möglich und innerhalb von Fehlergrenzen von ± 10% bezüglich jedes Kriteriums ausgewählt werden. Die Fehlergrenze kann erhöht werden und es können immer noch akzeptable Niveaus einer wiederholbaren Dosierung aufrechterhalten werden. Der Fehler sollte jedoch so sein, dass der Arzneistoff-Freisetzungspunkt innerhalb des Kastens A von Fig. 9 bleibt.

**[0087]** Durch Untersuchung der Abgabe des Arzneistoffs im Zusammenhang mit den in der Fig. 9 aufgetragenen Datenpunkten ist es möglich, einen bevorzugten, mehr bevorzugten und ganz besonders bevorzugten Bereich zu ermitteln, die in den Fig. 11, Fig. 12 und Fig. 13 gezeigt sind. Der bevorzugte Bereich von Fig. 11 zeigt einen Arzneistoff, der bei einem Volumen von 0,15 bis 0,8 Liter und einer Geschwindigkeit von 0,10 bis 2,0 Liter/s freigesetzt worden ist. Der in der Fig. 12 aufgetragene mehr bevorzugte Bereich zeigt, dass die Einatemströmung innerhalb des Bereichs von 0,2 bis etwa 1,8 Liter/s bei einem Einatemvolumen im Bereich von 0,15 bis etwa 0,4 Liter liegen sollte. Der ganz besonders bevorzugte Bereich (Fig. 13) liegt bei einer Einatemströmungsgeschwindigkeit von etwa 0,15 bis etwa 1,8 Liter/s und einem Einatemvolumen von etwa 0,15 bis etwa 0,25 Liter. Folglich kann die bevorzugte Abgabe erreicht werden durch (1) wiederholte Abgabe einer vernebelten Formulierung an einen Patienten mit der/dem gleichen gleichzeitig und getrennt gemessenen Einatemströmungsgeschwindigkeit und Einatemvolumen und (2) Freisetzen des Arzneistoffs an den Patienten innerhalb spezifizierter therapeutisch wirksamer Bereiche, die in den Fig. 11, Fig. 12 und Fig. 13 gezeigt sind. Die Erfindung umfasst die Freisetzung von Arzneistoff (nach der Messung) inner-

halb der in den Fig. 11, Fig. 12 oder Fig. 13 angegebenen Bereiche. Folglich könnte die Freisetzung innerhalb oder außerhalb des Bereichs beginnen. Vorzugsweise beginnt die Arzneistoff-Freisetzung innerhalb des Bereichs und beginnt und endet mehr bevorzugt innerhalb der Bereiche der Fig. 11, Fig. 12 oder Fig. 13.

**[0088]** Das erfindungsgemäße Verfahren kann mit einer tragbaren, handgehaltenen, batteriebetriebenen Vorrichtung unter Verwendung eines Mikroprozessors durchgeführt werden, wie sie in den US-PSen 5,404,871 (11. April 1995) und 5,450,336 (12. September 1995) beschrieben worden ist, die unter Bezugnahme einbezogen werden. Gemäß eines anderen Systems könnte das Verfahren der Erfindung unter Verwendung der Vorrichtung, der Dosiereinheiten und des Systems durchgeführt werden, die in der US 94/05825 beschrieben sind, wobei die hier beschriebenen Modifizierungen durchgeführt werden. Gemäß dem vorliegenden System ist der analgetische Arzneistoff (bei dem es sich vorzugsweise um ein Narkotikum handelt) in einer wässrigen Formulierung enthalten, die durch Bewegen der Formulierung durch eine flexible poröse Membran vernebelt wird. Alternativ könnte das erfindungsgemäße Verfahren unter Verwendung einer mechanischen (nicht-elektronischen) Vorrichtung durchgeführt werden. Dem Fachmann ist klar, dass verschiedene Komponenten mechanisch eingestellt werden können, so dass sie bei einer gegebenen Einatemströmungsgeschwindigkeit (z.B. ein mit einer Feder vorgespanntes Ventil) und bei einem gegebenen Volumen (z.B. ein drehbares Schwungrad, das sich pro gegebenem Volumen um ein gegebenes Ausmaß dreht) betätigt werden. Die Komponenten solcher Vorrichtungen könnten so eingestellt werden, dass sie eine Freisetzung des Arzneistoffs innerhalb der Parameter der Fig. 11, Fig. 12 oder Fig. 13 ermöglichen.

**[0089]** Der analgetische Arzneistoff, der an den Patienten freigesetzt wird, kann in vielen verschiedenen Formen vorliegen. Beispielsweise kann der Arzneistoff in wässriger Lösung vorliegen, d.h. der Arzneistoff ist in Wasser gelöst und in Form kleiner Teilchen ausgebildet, um ein Aerosol zu erzeugen, das an den Patienten abgegeben wird. Alternativ kann der Arzneistoff in einer Lösung vorliegen, bei der ein niedrigsiedendes Treibmittel als Lösungsmittel verwendet wird. In einer anderen Ausführungsform kann der Arzneistoff in Form eines trockenen Pulvers vorliegen, das mit einem Luftstrom gemischt wird, um eine teilchenförmige Abgabe des Arzneistoffs an den Patienten bereitzustellen. Ungeachtet der Art des Arzneistoffs oder der Form der Arzneistoffformulierung ist es bevorzugt, Arzneistoffteilchen mit einer Größe im Bereich von etwva 0,5 bis 5 µm zu erzeugen. Durch Erzeugen von Arzneistoffteilchen, die einen relativ engen Größenbereich aufweisen, ist es möglich, die Effizienz des Arzneistoffabgabesystems weiter zu verbessern und die Wiederholbarkeit der Dosierung zu verbessern. Folglich ist es bevorzugt, dass die Teilchen nicht nur eine Größe im Bereich von 0,5 bis 5 µm aufweisen, sondern dass die mittlere Teilchengröße derart innerhalb eines engen Bereichs liegt, dass 80% oder mehr der Teilchen, die an einen Patienten abgegeben werden, einen Teilchendurchmesser aufweisen, der innerhalb von ± 50% der durchschnittlichen Teilchengröße, vorzugsweise ± 20% und mehr bevorzugt ± 5% der durchschnittlichen Teilchengröße liegt.

**[0090]** Die Geschwindigkeit, mit welcher der vernebelte Arzneistoff an den Patienten freigesetzt wird, ist auch im Hinblick darauf wichtig, einen hohen Grad an Wiederholbarkeit der Dosierung zu erreichen und um einen hohen prozentualen Anteil des Arzneistoffs bereitzustellen, der an die Lunge des Patienten abgegeben wird. Insbesondere wird der Arzneistoff von einem Behälter in einer Richtung freigesetzt, die senkrecht zu dem Luftstrom des Patienten ist. Folglich kann der Arzneistoff direkt nach oben freigesetzt werden, so dass sich dessen Strömung in einem 90°-Winkel bezüglich der Einatemströmung des Patienten befindet, die direkt horizontal ist. Nach der Freisetzung nimmt die Geschwindigkeit des Arzneistoffs ab und die Arzneistoffteilchen bleiben für einen Zeitraum suspendiert, der ausreichend ist, dass das Einatmen des Patienten den Arzneistoff in die Lunge des Patienten ziehen kann. Die Geschwindigkeit des Arzneistoffs, der in der Richtung von dem Arzneistofffreisetzungspunkt zu dem Patienten freigesetzt wird, kann mit der Einatemströmungsgeschwindigkeit des Patienten übereinstimmen. Vorzugsweise ist sie jedoch geringer als die Einatemströmungsgeschwindigkeit des Patienten und ist insbesondere bei fehlender Einatemströmung etwa 0. Die Geschwindigkeit kann geringfügig negativ sein, d.h. vom Patienten weggerichtet. Die Geschwindigkeit kann im Bereich von –2,0 Liter/s bis 2,0 Liter/s liegen und ist vorzugsweise 0. Es ist nicht erwünscht, den Arzneistoff in Richtung des Patienten mit einer Geschwindigkeit vorwärtszutreiben, die höher ist als die Geschwindigkeit der Atmung des Patienten, da dies dazu führen kann, dass Arzneistoff auf der Rückseite des Pharynx des Patienten abgelagert wird. Folglich sollte die Arzneistofffreisetzungsgeschwindigkeit gleich oder geringer sein als die Atmungsgeschwindigkeit. Die tatsächliche Geschwindigkeit der Freisetzung kann abhängig von Faktoren wie der Teilchengröße, der Teilchenzusammensetzung und dem Abstand zwischen dem Freisetzungspunkt und dem Patienten variieren. Die Geschwindigkeit ist vorzugsweise derart, dass die Teilchen bei fehlender Einatmung des Patienten (aufgrund des Luftwiderstands) auf eine Geschwindigkeit von 0 verlangsamt werden, nachdem sie eine Strecke von etwa 2 cm oder weniger zurückgelegt haben. Im Allgemeinen ist es umso besser, je kürzer die Strecke ist, die erforderlich ist, um

die Teilchen auf eine Geschwindigkeit von 0 zu verlangsamen (bezogen auf das Einatmen eines Patienten). Die Teilchen werden sich mit der gleichen Geschwindigkeit bewegen, wie sie beim Einatmen des Patienten vorliegt, und werden folglich sanft in die Lunge eingeatmet.

**[0091]** Ein Aerosol kann durch Drücken von Arzneistoff durch Poren einer Membran erzeugt werden, wobei die Poren eine Größe von etwa 0,25 bis 2,5 µm aufweisen. Wenn die Poren diese Größe aufweisen, dann werden die Teilchen, die durch die Poren zur Erzeugung des Aerosols entweichen, einen Durchmesser im Bereich von etwa 0,5 bis 5 µm aufweisen. Arzneistoffteilchen können mit einem Luftstrom freigesetzt werden, der die Teilchen innerhalb dieses Größenbereichs hält. Die Erzeugung kleiner Teilchen kann durch die Verwendung der Schwingungsvorrichtung erleichtert werden, die eine Schwingungsfrequenz im Bereich von etwa 575 bis etwa 32000 kHz erzeugt. Dem Fachmann ist klar, dass Parameter wie die Größe der Poren, von denen der Arzneistoff freigesetzt wird, die Schwingungsfrequenz, der Druck und andere Parameter auf der Basis der Dichte und der Viskosität der Formulierung verschieden eingestellt werden können, wobei berücksichtigt werden muss, dass das Ziel die Bereitstellung von vernebelten Teilchen mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 0,5 bis 5 µm ist.

**[0092]** Die Arzneistoffformulierung kann eine flüssige Formulierung mit niedriger Viskosität sein. Die Viskosität des Arzneistoffs selbst oder in Kombination mit einem Träger ist nicht besonders wichtig, mit der Ausnahme, dass die Formulierung Eigenschaften aufweisen muss, so dass sie aus Öffnungen unter Bildung eines Aerosols herausgedrückt werden kann, z.B. unter Anwendung einer Kraft (z.B. 138 kPa bis 3,5 MPa (20 bis 500 psi)), wobei ein Aerosol gebildet wird, das vorzugsweise eine Teilchengröße im Bereich von etwa 0,5 bis 5 µm hat.

**[0093]** Der Arzneistoff kann in einem Behälter mit einer beliebigen Größe gelagert werden und/oder daraus freigesetzt werden. In den meisten Fällen steht die Größe des Behälters in keiner direkten Beziehung zu der Menge des Arzneistoffs, die abgegeben wird, da die meisten Formulierungen relativ große Mengen an Trägermaterialien wie z.B. Wasser oder Kochsalzlösung umfassen. Demgemäß könnte ein Behälter mit einer gegebenen Größe durch Variieren der Arzneistoffkonzentration einen weiten Bereich verschiedener Dosierungen umfassen.

**[0094]** Die Menge des an den Patienten abgegebenen analgetischen Arzneistoffs wird abhängig von dem abgegebenen speziellen Arzneistoff stark variieren. Erfindungsgemäß ist es möglich, viele verschiedene analgetische Arzneistoffe abzugeben. Beispielsweise könnten Arzneistoffe, die innerhalb des Behälters enthalten sind, Arzneistoffe sein, die einen systemischen Effekt haben, wie z.B. narkotische Arzneistoffe wie beispielsweise Morphin, Fentanyl und Sufentanil. Andere geeignete Arzneistoffe umfassen diejenigen in einer Klasse, die als NSAID's oder nicht-steroide entzündungshemmende Arzneistoffe bekannt ist, und insbesondere Ketorolac und einschließlich Acetaminophen und Ibuprofen.

**[0095]** Arzneistoffbehälter können Indizes umfassen, die elektronisch sein können und mit einer Energiequelle wie z.B. einer Batterie verbunden sein können. Die Indizes können in Form von visuell wahrnehmbaren Zahlen, Buchstaben oder beliebigen Symbolen vorliegen, die dem Patienten Informationen vermitteln können. Alternativ können die Indizes mit einer Energiequelle wie z.B. einer Batterie verbunden sein, wenn die Indizes in Form von magnetisch, optisch oder elektronisch aufgezeichneten Informationen vorliegen, die von einer Arzneistoffabgabevorrichtung gelesen werden können, die wiederum dem Anwender visuelle oder hörbare Informationen liefert. Die Indizes können für einen beliebigen Zweck gestaltet werden. Im Allgemeinen liefern sie jedoch spezifische Informationen, die den Tag und/oder die Zeit betreffen, an dem/der Arzneistoff in einem Behälter an den Patienten abgegeben werden soll. Solche Indizes können Informationen bezüglich der Anzahl von Dosen, die in dem Behälter verbleiben, aufzeichnen, speichern und an eine Arzneistoffabgabevorrichtung übertragen. Die Behälter können eine Markierung umfassen, die in einem beliebigen Format vorliegen kann und welche die Tage des Monats oder andere Symbole oder Zahlen in einer beliebigen Variation oder Sprache umfassen können.

**[0096]** Zusätzlich zu der Beschreibung spezifischer Informationen bezüglich des Tages und der Zeit der Arzneistoffabgabe könnten die Indizes detailliertere Informationen liefern, wie z.B. die Menge des Arzneistoffs, die von jedem Behälter abgegeben wird, was besonders nützlich sein könnte, wenn die Behälter verschiedene Arzneistoffmengen enthalten. Ferner könnten auf magnetischen, optischen und/oder elektronischen Indizes neue Informationen aufgezeichnet werden, wobei diese Information durch die Arzneistoffabgabevorrichtung darauf abgelegt werden könnte. Beispielsweise könnte eine magnetische Aufzeichnungseinrichtung Informationen von der Arzneistoffabgabevorrichtung empfangen, welche die genaue Zeit anzeigen, zu der der Arzneistoff tatsächlich an den Patienten verabreicht worden ist. Zusätzlich zur Aufzeichnung der Abgabezeit könnte die Vorrichtung die erwartete Wirksamkeit der Abgabe auf der Basis von Faktoren wie der Einatemströmungsgeschwindigkeit überwachen, die nach der anfänglichen Arzneistofffreisetzung aufgetreten ist. Die aufgezeichnete Information könnte dann von einer separaten Vorrichtung gelesen, durch den Betreuer interpretiert und dazu verwendet werden, die Eig-

nung des vorliegenden Behandlungsverfahrens zu bestimmen. Wenn es z.B. den Anschein hat, dass der Patient nicht gut anspricht und die aufgezeichnete Information jedoch zeigt, dass der Patient den Arzneistoff zur falschen Zeit genommen hat oder dass der Patient den Arzneistoff durch Ändern der Einatemströmungsgeschwindigkeit nach der anfänglichen Freisetzung nicht richtig abgegeben hat, könnte festgelegt werden, dass der Patient im Gebrauch der Vorrichtung weiter geschult werden muss, dass jedoch das vorliegende Dosierungsverfahren durchaus geeignet ist. Wenn jedoch die Aufzeichnungen zeigen, dass der Patient den Arzneistoff unter Verwendung der geeigneten Techniken abgegeben hat und dennoch nicht die richtigen Ergebnisse erhalten worden sind, könnte ein anderer Arzneistoff oder ein anderes Dosierungsverfahren empfohlen werden.

**[0097]** Das Verfahren der Therapie der Schmerzen eines Patienten kann unter Verwendung einer handgehaltenen, tragbaren Vorrichtung durchgeführt werden, die (a) eine Vorrichtung zum Halten einer Einmal-Verpackung, die mindestens einen und vorzugsweise eine Anzahl von Arzneistoffbehälter(n) umfasst, (b) ein Treibmittel oder eine mechanische Einrichtung zum Bewegen des Inhalts eines Behälters durch eine poröse Membran, (c) eine Überwachungseinrichtung zur Analyse der Einatemströmung, der Einatemgeschwindigkeit und des Einatemvolumens eines Patienten und (d) einen Schalter zur automatischen Freigabe oder Auslösung der mechanischen Einrichtung, nachdem die Einatemströmung und/oder das Einatemvolumen einen Schwellenwert erreicht hat bzw. haben. Die Vorrichtung kann auch einen Transportmechanismus umfassen, um die Verpackung von einem Behälter zum nächsten Behälter zu bewegen. Die gesamte Vorrichtung ist in sich geschlossen, weist ein geringes Gewicht auf (befüllt weniger als 1 kg, vorzugsweise weniger als 0,5 kg) und ist tragbar.

**[0098]** Die Vorrichtung kann am Ende des Strömungswegs ein Mundstück umfassen und der Patient atmet von dem Mundstück ein, was eine Einatemströmung verursacht, die innerhalb des Strömungswegs gemessen wird, wobei dieser Weg in einer nicht-linearen Strömungs-Druck-Beziehung stehen kann. Diese Einatemströmung führt dazu, dass ein Luftströmungswandler ein Signal erzeugt. Dieses Signal wird an einen Mikroprozessor geleitet, der das Signal von dem Wandler in dem Einatemströmungsweg kontinuierlich in eine Strömungsgeschwindigkeit in Liter/min umwandeln kann. Der Mikroprozessor kann dieses kontinuierliche Luftströmungsgeschwindigkeitssignal weiter zu einer Darstellung des kumulativen Einatemvolumens integrieren. An einem geeigneten Punkt in dem Einatemzyklus kann der Mikroprozessor ein Signal an eine Betätigungseinrichtung (und/oder eine Schwingungsvorrichtung unterhalb des Resonanzhohlraums) senden. Wenn die Betätigungseinrichtung ein Signal erhält, betätigt sie die mechanische Einrichtung (durch Druck oder Schwingung), so dass diese Arzneistoff von einem Behälter auf der Verpackung in den Einatemströmungsweg der Vorrichtung und schließlich in die Lunge des Patienten bewegt. Nach der Freisetzung treten der Arzneistoff und der Träger durch eine poröse Membran, die in Schwingung versetzt wird, um die Formulierung zu vernebeln, und dann in die Lunge des Patienten.

Konvexe/flexible poröse Membran

**[0099]** Wie es in der Fig. 3 gezeigt ist, spielt die konvexe Gestalt, die die flexible Membran **3** während des Gebrauchs annimmt, eine wichtige Rolle. Die Membran kann starr und konvex sein, wie z.B. die in der Fig. 8 gezeigte starre konvexe Membran **80**, wobei eine solche Membran jedoch nicht zu der beanspruchten Erfindung gehört. Alternativ wird die Formulierung **5** durch eine Kraft aus dem Behälter **1** gedrückt, die von einer Quelle wie z.B. dem Kolben oder der Platte **24** ausgeübt wird, wodurch die Formulierung **5** gegen eine flexible Membran **3** drückt, wodurch sich diese über die Ebene der verbleibenden Oberfläche der Membran **3** und über die Ebene der Innenfläche des Kanals **11** konvex nach außen krümmt, die mit der Oberfläche der Membran **3** ausgerichtet ist, wenn sich der Behälter **1** in einer Arzneistofffreisetzungsposition befindet. Die konvexe Gestalt der Membran **3** ist in der Fig. 3 gezeigt. Die konvexe, nach oben gerichtete Verzerrung der Membran ist wichtig, da sie die Poren der Membran über die Grenzschicht **13** (in der Fig. 3 gezeigt) hinaus in der sich schneller bewegenden Luft des Kanals **29** positioniert. Eine Anzahl von Behältern kann unter Bildung einer Verpackung **46** miteinander verbunden sein, wie es in der Fig. 7 gezeigt ist. Die Verpackung **8** liegt in Form eines länglichen Bands vor. Sie kann jedoch in einer beliebigen Konfiguration vorliegen, z.B. kreisförmig, quadratisch, rechteckig, usw.

**[0100]** Wenn die Poren der Membran **3** über die Grenzschicht hinaus in der sich schneller bewegenden Luft des Kanals positioniert sind, ergeben sich Vorteile. Insbesondere wird (1) die Formulierung, die aus den Poren austritt, zu einem Luftstrom bewegt, durch den sie einfach zu dem Patienten gefördert werden kann und (2) die gebildeten Teilchen treten nicht in die sich langsam bewegende oder „tote" Luft aus und werden deshalb nicht in einem Ausmaß langsamer, so dass Teilchen dahinter mit diesen aufschließen, mit diesen zusammenstoßen und sich mit diesen mischen. Teilchenzusammenstöße sind nicht erwünscht, da sie (a) zu Teilchen führen, die zu groß sind und nicht effizient in die Lunge eingeatmet werden können; und (b) zu einem Aerosol mit verschiedenen und unvorhersehbaren Teilchengrößen führen. Entweder (a) oder (b) oder beide können zu einer unregelmäßigen Dosierung führen.

**[0101]** Der Luftheizmechanismus **14** heizt die Umgebungsluft innerhalb des Strömungswegs **29**. Dies führt dazu, dass der Träger in der Formulierung leichter verdampft wird. Wenn ausreichend Wärme zugeführt wird, ist das einzige Material, das den Patienten erreicht, der im Wesentlichen trockene analgetische Arzneistoff.

**[0102]** Das erfindungsgemäße Verfahren könnte mit einer Vorrichtung durchgeführt werden, die ihre Energie von einer angeschlossenen Quelle erhält. Die Vorrichtung ist jedoch vorzugsweise eine in sich geschlossene, handgehaltene batteriebetriebene Vorrichtung. Es können verschiedene Arten von Heizmechanismen verwendet werden, vgl. z.B. den Heizmechanismus in der in sich geschlossenen, tragbaren Versiegelungseinrichtung für Kunststoff-Kolostomabeuteln in der FR-PS 2,673,142, die in diese Beschreibung unter Bezugnahme einbezogen ist. Eine tragbare Heizeinrichtung ist auch in den europäischen Patentanmeldungen 0 430 566 A2 für einen „Geschmacksstoff-abgebenden Gegenstand" und 0 358 002 für „Rauchartikel, bei denen elektrische Energie eingesetzt wird" beschrieben, die beide bezüglich ihrer Beschreibung von batteriebetriebenen Heizkomponenten unter Bezugnahme in diese Beschreibung einbezogen werden.

Informationsaufzeichnung

**[0103]** Die Vorrichtung umfasst vorzugsweise eine Einrichtung zur Aufzeichnung einer Charakterisierung des Einatemströmungsprofils für den Patienten, was durch das Einbeziehen eines Mikroprozessors in Kombination mit einer Lese/Schreib-Speichereinrichtung und einem Strömungsmesswertwandler möglich ist. Durch die Verwendung solcher Vorrichtungen ist es möglich, die Auslöseschwelle zu einer beliebigen Zeit als Reaktion auf eine Analyse des Einatemströmungsprofils des Patienten zu ändern und es ist auch möglich, die Arzneistoff-Dosierereignisse im Zeitverlauf aufzuzeichnen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform kann die Charakterisierung der Einatemströmung auf einer Aufzeichnungseinrichtung auf der Einmal-Verpackung aufgezeichnet werden.

**[0104]** Die vorprogrammierte Information ist innerhalb eines nicht-flüchtigen Speichers enthalten, der über eine externe Vorrichtung modifiziert werden kann. In einer anderen Ausführungsform ist diese vorprogrammierte Information in einem „read-only"-Speicher (ROM) enthalten, das von der Vorrichtung getrennt werden kann und durch eine andere Speichereinheit ersetzt werden kann, die unterschiedliche Programmierinformationen enthält. In einer anderen Ausführungsform ist ein Mikroprozessor, der ein ROM enthält, das wiederum die vorprogrammierte Information enthält, an der Vorrichtung angeschlossen. Bei jeder dieser drei Ausführungsformen wird die Änderung der Programmierung der von einem Mikroprozessor lesbaren Speichervorrichtung das Verhalten der Vorrichtung radikal verändern, und zwar dadurch, dass der Mikroprozessor auf verschiedene Weise programmiert wird. Dies wird deshalb durchgeführt, um verschiedene Arzneistoffe an verschiedene Behandlungsarten anzupassen.

**[0105]** In einer Ausführungsform des Verfahrens der Erfindung werden mehrere unterschiedliche Kriterien gleichzeitig berücksichtigt. (1) Die Einatemströmungsgeschwindigkeit und das Einatemvolumen werden gleichzeitig und getrennt gemessen, um die Wiederholbarkeit sicherzustellen. (2) Der Arzneistoff wird innerhalb der Parameter der Fig. 11, Fig. 12 oder Fig. 13 freigesetzt, wobei die Parameter der Fig. 13 am meisten bevorzugt sind. (3) Die Teilchengröße des freigesetzten Arzneistoffs liegt im Bereich von 0,5 bis 5 µm und 80% oder mehr der Teilchen haben eine Größe, die innerhalb von ± 10 der durchschnittlichen Teilchengröße liegt. (4) Die Arzneistoffteilchen werden mit einer Geschwindigkeit freigesetzt, die bei einer Strömungsgeschwindigkeit im Bereich von mehr als –2,0 Liter/s und weniger als 2,0 Liter/s liegt. Wie vorstehend angegeben kann die tatsächliche Geschwindigkeit auf der Basis einer Anzahl von Faktoren variieren. Die Freisetzungsgeschwindigkeit sollte so festgelegt werden, dass die Teilchen beim Fehlen eines Einatmens durch den Patienten eine Geschwindigkeit von 0 aufweisen oder auf eine Geschwindigkeit von 0 verlangsamt werden, nachdem sie eine Strecke von etwa 0,5 bis 2 cm von dem Freisetzungspunkt zurückgelegt haben. Beim Vorliegen einer Einatemströmung bewegen sich die Teilchen zusammen mit der Strömung nicht schneller als die Strömung. Die Geschwindigkeit wird von dem Arzneistofffreisetzungspunkt in Richtung des hinteren Bereichs des Pharynx des Patienten gemessen.

**[0106]** Nach der Verabreichung einer Dosierung eines systemischen analgetischen Arzneistoffs an einen Patienten ist es erwünscht, Blutproben zu entnehmen und gegebenenfalls Einstellungen vorzunehmen, um das gewünschte Arzneistoff/Blut-Verhältnis zu erhalten. Bei allen Verfahren drückt der Patient zur Freisetzung des Arzneistoffs keinen Knopf. Der Arzneistoff wird vielmehr automatisch durch Signale von dem Mikroprozessor unter Verwendung der erhaltenen Messwerte freigesetzt.

**[0107]** Die an den Patienten abgegebene Menge an analgetischem Arzneistoff wird abhängig von dem jeweils abgegebenen Arzneistoff stark variieren. Erfindungsgemäß ist es möglich, viele verschiedene analgetische und narkotische Arzneistoffe abzugeben, wobei der am meisten bevorzugte Arzneistoff Sufentanil ist, das im Allgemeinen in einer Menge im Bereich von etwa 2,5 µg bis 100 µg an einen Patienten verabreicht wird. Es wird betont, dass Sufentanil etwa zehnmal stärker wirkt als Fentanyl (bei dem es sich

um einen anderen bevorzugten Arzneistoff handelt), so dass Fentanyl im Allgemeinen in einer Menge im Bereich von etwa 25 µg bis 1000 µg an einen Patienten verabreicht wird. Diese Dosen basieren auf der Annahme, dass dann, wenn das intrapulmonale Abgabeverfahren verwendet wird, die Effizienz der Abgabe bei etwa 10% liegt und dass Einstellungen der freigesetzten Menge vorgenommen werden müssen, um die Effizienz der Vorrichtung zu berücksichtigen. Der Unterschied zwischen der Menge des analgetischen Arzneistoffs, die tatsächlich von der Vorrichtung freigesetzt wird, und der Menge des analgetischen Arzneistoffs, die tatsächlich an den Patienten abgegeben wird, variiert aufgrund einer Anzahl von Faktoren. Im Allgemeinen können Vorrichtungen, die mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden, eine niedrige Effizienz von 10% und eine hohe Effizienz von 50% oder mehr aufweisen, was bedeutet, dass nur 10% des freigesetzten analgetischen Arzneistoffs das Kreislaufsystem des Patienten tatsächlich erreichen und dass auch 50% oder mehr abgegeben werden können. Die Effizienz der Abgabe wird von Patient zu Patient etwas variieren und dies muss berücksichtigt werden, wenn die Vorrichtung zur Freisetzung eines analgetischen Arzneistoffs programmiert wird. Im Allgemeinen weist eine herkömmliche Dosierinhalatorvorrichtung (MDI-Vorrichtung) eine Effizienz von etwa 10% auf. Erfindungsgemäße Vorrichtungen sind zwei- bis zehnmal effizienter als herkömmliche MDI-Vorrichtungen.

**[0108]** Wenn ein analgetischer Arzneistoff verabreicht wird, kann das gesamte Dosierereignis die Verabreichung von 1 µl bis 100 ml umfassen, jedoch umfasst das gesamte Dosierereignis vorzugsweise die Verabreichung von etwa 10 µl bis 10 ml einer Formulierung. Die große Variation bei den Mengen, die abgegeben werden können, ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass unterschiedliche Arzneistoffe, die eine stark unterschiedliche Wirksamkeit aufweisen, in der Formulierung in verschiedenen Konzentrationen vorliegen können und von Vorrichtungen abgegeben werden können, die bezüglich der Effizienz der Arzneistoffabgabe stark variieren. Das gesamte Dosierereignis kann mehrere Inhalationen durch den Patienten umfassen, wobei jede der Inhalationen einen Sprühstoß oder mehrere Sprühstöße des analgetischen Arzneistoffs von der Vorrichtung umfasst.

**[0109]** Zusätzlich zu der Wirksamkeit des Arzneistoffs und der Abgabeeffizienz muss die Empfindlichkeit gegenüber einem analgetischen Arzneistoff berücksichtigt werden. Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, die Dosierung im Laufe der Zeit zu variieren, wenn sich die Analgetikum-Empfindlichkeit und/oder die Compliance des Anwenders und/oder die Lungeneffizienz im Laufe der Zeit ändert bzw. ändern.

**[0110]** Die Atemgeschwindigkeit eines Patienten kann unter Verwendung jedweder dem Fachmann bekannten Technologie überwacht werden. Beispielsweise kann die Atemgeschwindigkeit unter Verwendung einer Vorrichtung gemessen werden, welche die Brust des Patienten umgibt und jedes Mal, wenn sich die Brust ausdehnt und/oder zusammenzieht ein Signal sendet, und die Vorrichtung sendet ein Signal und dieses Signal kann von einer Arzneistoffabgabevorrichtung empfangen werden, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet wird. Alternativ kann das EKG des Patienten überwacht werden und bezüglich der Atemgeschwindigkeit des Patienten können Bestimmungen auf der Basis des EKG vorgenommen werden. Diese Information kann auch zu der Arzneistoffabgabevorrichtung gesendet werden und Einstellungen bezüglich der Menge des an den Patienten abgegebenen Arzneistoffs können auf der Basis von Änderungen der Atemgeschwindigkeit vorgenommen werden. Veränderungen des Thoraxvolumens und/oder des EKG sind nur zwei von vielen möglichen Wegen zur Messung der Atemgeschwindigkeit und der darauf folgenden Einstellung der Arzneistoffabgabe.

**[0111]** Auf der Basis der vorstehenden Erläuterungen ist es verständlich, dass die Dosierung oder die Menge des analgetischen Arzneistoffs, die tatsächlich von der Vorrichtung freigesetzt wird, auf der Basis des unmittelbar vorausgehenden Überwachungsereignisses verändert werden kann, bei dem die Einatemströmung einer Einatmung eines Patienten gemessen wird.

**[0112]** Variationen bei den Dosierungen werden durch Überwachen des Effekts der Atemgeschwindigkeit als Reaktion auf bekannte Mengen des von der Vorrichtung freigesetzten analgetischen Arzneistoffs berechnet. Wenn die Reaktion der Verminderung der Atemgeschwindigkeit des Patienten größer ist als bei vorhergehenden Messungen, dann wird die Dosierung vermindert oder das minimale Dosierungsintervall wird erhöht. Wenn die Reaktion der Verminderung der Atemgeschwindigkeit kleiner ist als bei vorhergehenden Messungen, dann wird die Dosierungsmenge erhöht oder das minimale Dosierungsintervall wird vermindert. Die Erhöhungen und Absenkungen werden schrittweise vorgenommen und beruhen auf Durchschnitten (von 10 oder mehr Messungen der Atemgeschwindigkeit nach 10 oder mehr Dosierereignissen) und nicht auf einem einzelnen Dosierereignis und Überwachungsereignis bezüglich der Atemgeschwindigkeiten. Die vorliegende Erfindung kann Dosierereignisse und Atemgeschwindigkeiten über die Zeit aufzeichnen, Durchschnitte berechnen und bevorzugte Änderungen bei der Verabreichung eines analgetischen Arzneistoffs ableiten.

**[0113]** Eines der wichtigen Merkmale und einer der wichtigen Vorteile der vorliegenden Erfindung be-

steht darin, dass der Mikroprozessor so programmiert werden kann, dass er bezüglich der Dosierungszeiten zwei verschiedene Kriterien berücksichtigt. Insbesondere kann der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er ein minimales Zeitintervall zwischen den Dosierungen einstellt, d.h. nach einer gegebenen Abgabe kann eine weitere Dosis nicht abgegeben werden, bis ein gegebener Zeitraum verstrichen ist. Zweitens kann die Zeitsteuerung der Vorrichtung so programmiert werden, dass es nicht möglich ist, die Verabreichung einer eingestellten maximalen Menge des Arzneistoffs innerhalb einer gegebenen Zeit zu überschreiten. Beispielsweise könnte die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie die Abgabe von mehr als 200 µg eines Narkotikums innerhalb einer Stunde verhindert. Es ist wichtiger, dass die Vorrichtung so programmiert werden kann, dass sie beide Kriterien berücksichtigt. Demgemäß kann die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie ein minimales Zeitintervall zwischen Dosierungen und eine maximale Arzneistoffmenge einstellt, die innerhalb eines gegebenen Zeitraums freizusetzen sind. Beispielsweise könnte der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er die Freisetzung von maximal 200 µg eines Narkotikums während einer Stunde zulässt, die nur in Mengen von 25 µg freigesetzt werden könnten, wobei jede Freisetzung durch minimal 5 min getrennt ist.

**[0114]** Das Dosierungsprogramm kann mit einer gewissen Flexibilität gestaltet werden. Wenn der Patient beispielsweise normalerweise 25 mg/Tag des analgetischen Arzneistoffs benötigt, kann der Mikroprozessor der Inhalationsvorrichtung so programmiert werden, dass er eine weitere Freigabe des Ventils verhindert, nachdem 35 mg innerhalb eines gegebenen Tages verabreicht worden sind. Das Einstellen eines geringfügig höheren Grenzwerts würde es dem Patienten ermöglichen, aufgrund stärkerer Schmerzen und/oder zur Berücksichtigung einer Fehlabgabe von analgetischem Arzneistoff, wie z.B. aufgrund eines Hustens oder Niesens während einer versuchten Abgabe, gegebenenfalls zusätzlichen analgetischen Arzneistoff zu verabreichen.

**[0115]** Die Fähigkeit zur Verhinderung einer Überdosierung ist eine Eigenschaft der Vorrichtung, und zwar aufgrund der Fähigkeit der Vorrichtung, die Menge des freigesetzten analgetischen Arzneistoffs zu überwachen und die ungefähre Menge an analgetischem Arzneistoff, die an den Patienten abgegeben worden ist, zu überwachen, und zwar auf der Basis der Überwachung vorgegebener Ereignisse, wie z.B. der Atemgeschwindigkeit. Die Fähigkeit der vorliegenden Vorrichtung, eine Überdosierung zu verhindern, ist nicht nur auf ein Überwachungssystem zurückzuführen, das eine weitere manuelle Betätigung eines Knopfs verhindert. Wie vorstehend erläutert, wird die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendete Vorrichtung nicht manuell betätigt, sondern als Reaktion auf ein elektrisches Signal, das von einem Mikroprozessor (der Daten von einer Überwachungsvorrichtung wie z.B. einer Vorrichtung empfangen hat, welche die Einatemströmung überwacht) empfangen worden ist, was die Betätigung der Vorrichtung nach dem Erreichen eines optimalen Punkts in einem Einatemzyklus ermöglicht. Beim Einsatz der vorliegenden Erfindung ist jede Freigabe des Ventils eine Freigabe, die Arzneistoff an den Patienten verabreichen, und zwar dadurch, dass das Ventil als Reaktion auf das Einatmen des Patienten ausgelöst wird. Insbesondere ermöglicht die bevorzugte Ausführungsform der Vorrichtung keine Freisetzung eines analgetischen Arzneistoffs lediglich durch die manuelle Betätigung eines Knopfs zum Auslösen eines Sprühstoßes von analgetischem Arzneistoff in die Luft oder einen Behälter.

**[0116]** Der Mikroprozessor umfasst auch eine Zeitsteuerungsvorrichtung. Die Zeitsteuerungsvorrichtung kann elektrisch mit visuellen Anzeigesignalen sowie mit Audioalarmsignalen verbunden werden. Unter Verwendung der Zeitsteuerungsvorrichtung kann der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er es zulässt, dass ein visuelles Signal oder ein Audiosignal gesendet wird, wenn es normalerweise erwartet würde, dass sich der Patient einen analgetischen Arzneistoff verabreicht. Zusätzlich zur Anzeige der Verabreichungszeit (vorzugsweise durch ein Audiosignal) kann die Vorrichtung die Menge des analgetischen Arzneistoffs, die verabreicht werden sollte, durch eine Sichtanzeige anzeigen. Beispielsweise könnte der Audioalarm den Patienten alarmieren, dass der analgetische Arzneistoff verabreicht werden sollte. Gleichzeitig könnte die Sichtanzeige „50 µg" als die zu verabreichende Menge des analgetischen Arzneistoffs anzeigen. An diesem Punkt könnte ein Überwachungsereignis stattfinden. Nach dem Abschluss des Überwachungsereignisses würde die Verabreichung fortgesetzt werden und die Sichtanzeige könnte kontinuierlich die verbleibende Menge an analgetischem Arzneistoff anzeigen, die verabreicht werden sollte. Nachdem die vorgegebene Dosis von 50 µg verabreicht worden ist, würde die Sichtanzeige anzeigen, dass das Dosierereignis beendet ist. Wenn der Patient das Dosierereignis durch Verabreichen der angegebenen Menge an analgetischem Arzneistoff nicht abgeschlossen hat, würde der Patient durch die Ausgabe eines anderen Audiosignals daran erinnert werden, gefolgt von einer Sichtanzeige, die den Patienten anweist, die Verabreichung fortzusetzen. Dieses Verfahren kann einfach wiederholt werden, wenn sich das Einatemströmungsprofil aus welchen Gründen auch immer ändert, wie z.B. durch einen Bauchschnittschmerz, der zu geringen Atemvolumina führt. Die Bestimmung von optimalen Arzneistoffabgabepunkten in der Einatemströmung kann bei jedem Dosierereignis, täglich, wöchentlich oder beim Einsetzen einer neuen Packung oder eines neuen Behälters in die Vorrichtung

durchgeführt werden.

**[0117]** Zusätzliche Informationen bezüglich der Dosierung mit einem analgetischen Arzneistoff über eine Injektion findet sich in Anesthesa (neueste Auflage), herausgegeben von Miller und von Churchill and Livingston veröffentlicht, und in Harrison's – Principles of Internal Medicine (neueste Auflage), veröffentlicht von McGraw Hill Book Company, New York, die bezüglich der Offenbarung herkömmlicher Informationen im Hinblick auf die Dosierung von Analgetika über eine Injektion unter Bezugnahme einbezogen werden.

Ergänzendes Behandlungsverfahren

**[0118]** An Schmerz leidende Patienten können nur mit einem analgetischen Arzneistoff behandelt werden, wie es vorstehend beschrieben worden ist, d.h. durch eine intrapulmonale Abgabe. Es ist jedoch möglich, solche Patienten mit einer Kombination eines analgetischen Arzneistoffs oder von analgetischen Arzneistoffen zu behandeln, die mit einem anderen Verabreichungsmittel verabreicht werden. Insbesondere kann ein Patient mit einem Mittel wie z.B. einer transdermalen Verabreichung und/oder einer oralen Verabreichung mit einer Grundkonzentration an analgetischem Arzneistoff versorgt werden. Diese Arzneistoff-Grundkonzentration wird ausreichend sein. den Schmerz des Patienten unter normalen Umständen zu kontrollieren. Wenn der Schmerz jedoch intensiver wird, kann der Patient durch eine intrapulmonale Verabreichung eines analgetischen Arzneistoffs, wie z.B. Sufentanil, unter Verwendung der Vorrichtung und des Verfahrens der vorliegenden Erfindung eine schnelle Linderung erhalten. Die intrapulmonale Abgabe eines analgetischen Arzneistoffs ermöglicht eine Pulsfrequenzzunahme über das normale Grundfrequenzniveau, das durch die orale oder transdermale Verabreichung aufrechterhalten wird. Die Nutzung der intrapulmonalen Verabreichung eines analgetischen Arzneistoffs mittels der vorliegenden Erfindung ist dahingehend besonders bevorzugt, dass die Wirkungen des Arzneistoffs nahezu sofort verspürt werden. Ein solcher sofortiger Effekt kann unter Verwendung oraler und/oder transdermaler Verabreichungsmittel nicht erhalten werden.

**[0119]** Fentanyl ist zur Verabreichung durch ein transdermales Abgabesystem in Form eines Hautpflasters verfügbar [Duragesic™ (Fentanyl-Transdermalsystem) Packungseinsatz, Janssen Pharmaceutica, Piscataway, NJ 08855, Jan. bis Jun. 1991].

**[0120]** Zusätzlich zur Verabreichung von Narkotika mittels transdermaler Verabreichung können die Arzneistoffe mit einem anderen Mittel, wie z.B. durch eine Injektion und/oder oral verabreicht werden. Erfindungsgemäß ist ein bevorzugtes ergänzendes Verabreichungsmittel eine orale Verabreichung, da eine orale Verabreichung auf einer ambulanten Basis durchgeführt werden kann. Folglich kann das erfindungsgemäße Verfahren durch Verabreichen eines lange wirkenden oral wirksamen narkotischen Arzneistoffs durchgeführt werden. Der orale Arzneistoff wird vorzugsweise in einer Menge verabreicht, die derart ist, dass eine relativ niedrige Konzentration an Narkotikum innerhalb des Kreislaufsystems aufrechterhalten wird, die ausreichend ist, um den Schmerz während Zeiträumen zu kontrollieren, in denen der Schmerz weniger stark ist. Dieses niedrige Niveau des Arzneistoff/Blut-Verhältnisses muss jedoch erhöht werden, um einen stärkeren Schmerz zu kontrollieren und dies kann durch die intrapulmonale Verabreichung eines Narkotikums unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erreicht werden.

**[0121]** Auf der Basis des Vorstehenden ist es für den Fachmann verständlich, dass zur Behandlung eines einzelnen Patienten eine Mehrzahl verschiedener Behandlungen und Verabreichungsmittel eingesetzt werden kann. Beispielsweise kann ein Patient gleichzeitig mit einem analgetischen Arzneistoff durch Injektion, einem analgetischen Arzneistoff über eine intrapulmonale Verabreichung gemäß der vorliegenden Erfindung und mit Arzneistoffen, die oral verabreicht werden, behandelt werden. Sollte sich dieses aus welchen Gründen auch immer als unwirksam herausstellen, wie z.B. aufgrund von Atemproblemen (die nicht mit der Verabreichung des analgetischen Arzneistoffs zusammenhängen), sollte eine solche Behandlung durch eine Verabreichung mittels Injektion ergänzt werden.

Behandlung von Überdosierungen mit einem Narkotikum-Antagonisten

**[0122]** Die Verfahren der vorliegenden Erfindung können unter Verwendung jedweder Art analgetischer Arzneistoffe durchgeführt werden, obwohl sie vorzugsweise unter Verwendung eines starken Narkotikums, wie z.B. Fentanyl und Morphin, durchgeführt werden. Der biochemische Wirkmechanismus solcher Narkotika ist bekannt. Ferner ist bekannt, dass der narkotische Effekt durch die Verabreichung eines Narkotikum-Antagonisten wie z.B. Naloxon blockiert werden kann. Die hier offenbarten und beschriebenen Vorrichtungen und Verfahren können zur Abgabe von Narkotikum-Antagonisten wie z.B. Naloxon verwendet werden.

Arzneistoffabgabevorrichtung

**[0123]** Die Vorrichtung umfasst vorzugsweise eine Einrichtung zur Aufzeichnung einer Charakterisierung des Einatemströmungsprofils für den Patienten, was dadurch möglich ist, dass ein Mikroprozessor **26** in Kombination mit einer Lese/Schreib-Speichereinrichtung und einen Strömungsmesswertwandler einbezogen wird. Durch die Verwendung solcher Vor-

richtungen ist es möglich, die Auslöseschwelle zu einer beliebigen Zeit als Reaktion auf eine Analyse des Einatemströmungsprofils des Patienten zu ändern und es ist auch möglich, die Arzneistoffdosierereignisse im Zeitverlauf aufzuzeichnen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform kann die Charakterisierung der Einatemströmung auf einer Aufzeichnungseinrichtung auf der Einmal-Verpackung aufgezeichnet werden.

**[0124]** Die Fig. 4 zeigt eine Querschnittsansicht einer erfindungsgemäßen handgehaltenen, in sich geschlossenen, tragbaren atmungsbetätigten Inhalatorvorrichtung **40**. Die Vorrichtung **40** ist mit einem Halter **20** gezeigt, der zylindrische Seitenwände und einen Handgriff **21** aufweist. Der Halter **20** wird dadurch „befüllt", dass er einen Behälter **1** aufnimmt. Eine Mehrzahl von Behältern **1** (2 oder mehr) sind vorzugsweise unter Bildung einer Verpackung **46** miteinander verbunden.

**[0125]** Die in der Fig. 4 gezeigte Ausführungsform ist eine einfache Version der Erfindung. Die Vorrichtung **40** kann manuell betätigt und befüllt werden. Insbesondere kann die Feder **22** durch den Anwender zusammengedrückt werden, bis sie unter den Betätigungsmechanismus **23** gedrückt wird. Wenn der Anwender den Betätigungsmechanismus **23** drückt, wird die Feder **22** freigegeben und die mechanische Einrichtung in Form einer Platte **24** wird nach oben gegen eine Wand **2** eines Behälters **1** gedrückt. Wenn der Behälter **1** zusammengedrückt wird, wird sein Inhalt durch die Membran **3** herausgedrückt und vernebelt. Zwei zusätzliche Behälter **1**, die links gezeigt sind, sind noch nicht gebraucht. Bei der Vorrichtung von Fig. 4 wäre die Verwendung von niedrigsiedenden Treibmitteln wie niedrigsiedenden Fluorkohlenstoffen nicht erforderlich. Zahlreiche zusätzliche Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung können durch den Einsatz der nachstehend beschriebenen Überwachungskomponenten und elektronischen Komponenten erhalten werden.

**[0126]** Es ist wichtig, zu beachten, dass verschiedene Vorrichtungen verwendet werden können, um das erfindungsgemäße Verfahren durchzuführen. Die Vorrichtung muss jedoch eine Arzneistoffformulierung in einem Behälter vernebeln können und erreicht dies vorzugsweise durch Drücken der Formulierung durch eine poröse Membran, wobei der Freisetzungspunkt auf vorprogrammierten Kriterien beruht, die mechanisch oder elektronisch über Kriterien eingestellt werden können, die von dem Mikroprozessor **26** lesbar sind. Die Details des Mikroprozessors **26** und die Details anderer Arzneistoffabgabevorrichtungen, die einen Mikroprozessor und einen Druckwandler des Typs umfassen, wie er im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet wird, sind in der US-PS 5,404,871 (11. April 1995) mit dem Titel „Delivery of Aerosol Medications for Inspiration" beschrieben. Diese Patentschrift ist in ihrer Gesamtheit und insbesondere bezüglich der darin beschriebenen Mikroprozessor- und Programmtechnologie in diese Beschreibung unter Bezugnahme einbezogen. Die Verwendung eines solchen Mikroprozessors mit einer Arzneistoffabgabevorrichtung ist in unserer früher angemeldeten US-Anmeldung Nr. 08/065,660 (angemeldet am 21. Mai 1993) beschrieben, die unter Bezugnahme einbezogen wird. Die vorprogrammierte Information ist innerhalb eines nicht-flüchtigen Speichers enthalten, der über eine externe Vorrichtung modifiziert werden kann. In einer anderen Ausführungsform ist diese vorprogrammierte Information in einem „read-only"-Speicher (ROM) enthalten, der von der Vorrichtung getrennt werden kann und durch eine andere Speichereinheit ersetzt werden kann, die unterschiedliche Programmierinformationen enthält. In einer anderen Ausführungsform ist ein Mikroprozessor **26**, der ein ROM enthält, das wiederum die vorprogrammierte Information enthält, an der Vorrichtung angeschlossen. Bei jeder dieser drei Ausführungsformen wird die Änderung der Programmierung der von einem Mikroprozessor **26** lesbaren Speichervorrichtung das Verhalten der Vorrichtung radikal verändern, und zwar dadurch, dass der Mikroprozessor **26** auf eine andere Weise programmiert wird. Dies wird deshalb durchgeführt, um verschiedene Arzneistoffe für verschiedene Behandlungsarten anzupassen.

**[0127]** Der Mikroprozessor **26** sendet Signale über die elektrische Verbindung **27** an die elektrische Betätigungsvorrichtung **28**, welche die Einrichtung **23** betätigt, die die mechanische Platte **24** auslöst, welche die Arzneistoffformulierung in einem Behälter **1** vernebelt, so dass eine Menge an vernebeltem Arzneistoff in den Einatemströmungsweg **29** abgegeben wird, wenn die flexible Membran **3** nach außen durch die Strömungsgrenzschicht vorragt. Es wird auch ein Signal an die Heizeinrichtung **14** gesendet, um der Luft in dem Strömungsweg **29** Wärmeenergie zuzuführen. Die Vorrichtung **28** kann ein Elektromagnet, ein Motor oder eine beliebige Vorrichtung zur Umwandlung von elektrischer in mechanische Energie sein. Ferner speichert der Mikroprozessor **26** eine Aufzeichnung aller Arzneistoffdosierungszeiten und -mengen unter Verwendung eines nicht-flüchtigen Lese/Schreib-Speichers, der wiederum von einer externen Vorrichtung gelesen werden kann. Alternativ zeichnet die Vorrichtung die Information auf einem elektronischen Streifen oder einem Magnetstreifen auf der Verpackung **1** auf. Die aufgezeichnete Information kann später durch den Betreuer gelesen werden, um die Effektivität der Behandlung zu bestimmen. Um eine einfache Verwendung zu ermöglichen, ist es möglich, den Einatemströmungsweg **29** mit einem Mundstück **30** zu umgeben.

**[0128]** Die elektrische Betätigungseinrichtung **28** steht in elektrischer Verbindung mit dem Strömungs-

sensor **31**, der eine Strömungsgeschwindigkeit von etwa 0 bis etwa 800 Liter/min messen kann. Es sollte beachtet werden, dass die Einatemströmungsgeschwindigkeiten geringer sind als die Ausatemgeschwindigkeiten, z.B. maximal 200 Liter/min für die Einatmung und 800 Liter/min für die Ausatmung. Es können verschiedene Strömungssensoren verwendet werden, wie sie z.B. in den US-PSen 5,394,866 (7. März 1995), 5,404,871 (11. April 1995) und 5,450,336 (12. September 1995) beschrieben sind, die unter Bezugnahme einbezogen werden. Der Strömungssensor **31** umfasst die Siebe **32**, **33** und **34**, die etwa 6,4 mm (1/4") voneinander entfernt sind. Er kann jedoch ein einzelnes Sieb oder einen nichtlinearen Strömungsweg umfassen. Es ist bevorzugt, die Trocknungseinrichtung **41** an einem Punkt vor den Sieben **32**, **33** und **34** in dem Strömungsweg einzubauen, so dass der Ausschluss von Wasserdampf bei jeder Messung berücksichtigt wird.

**[0129]** Die Rohre **35** und **36** öffnen sich zu dem Bereich zwischen den Sieben **32**, **33** und **34**, wobei die Rohre **35** und **36** mit einem herkömmlichen Druckdifferenzwandler **37** verbunden sind. Ein anderer Wandler, der so gestaltet ist, dass er den Abfluss durch die Öffnung **38** mißt, ist auch vorzugsweise eingebaut oder der Strömungssensor **31** ist so gestaltet, dass die gleichen Komponenten den Zufluss und den Abfluss messen können. Wenn der Anwender Luft durch den Einatemströmungsweg **29** zieht, wird Luft durch die Siebe **32**, **33** und **34** geschickt und die Luftströmung kann durch den Luftdruckdifferenz-Wandler **37** gemessen werden. Alternativ kann eine andere Einrichtung zur Messung der Druckdifferenz bezogen auf eine Luftströmung verwendet werden, wie z.B. eine herkömmliche Messvorrichtung im Luftweg. Der Strömungssensor **31** steht in Verbindung mit der elektrischen Betätigungseinrichtung **28** (über die Verbindung **39** mit dem Prozessor **26**) und wenn ein Schwellenwert des Luftstroms erreicht wird (der durch den Prozessor **26** bestimmt wird), löst die elektrische Betätigungseinrichtung **28** die Freigabe einer mechanischen Einrichtung **23** aus, welche die Platte **24** freigibt, welche die Freisetzung einer Formulierung von einem Behälter **1** bewirkt, so dass eine gesteuerte Menge eines Analgetikums an den Patienten abgegeben wird. Der Mikroprozessor **26** ist gegebenenfalls mit einer gegebenenfalls vorhandenen Schwingungsvorrichtung **45** verbunden, die aktiviert werden kann.

Schwingungsvorrichtung

**[0130]** Die Schwingungsvorrichtung **45** erzeugt Ultraschallschwingungen, die vorzugsweise in einem rechten Winkel zu der Ebene der Membran **3** ausgerichtet sind. Die Vorrichtung **45** kann in Form eines piezoelektrischen keramischen Kristalls oder eines anderen geeigneten Schwingungsmechanismus vorliegen. Eine Schwingungsvorrichtung **45** in Form eines piezoelektrischen Kristalls kann über einen Dämpfungsschalltrichter oder über einen akustischen Leitungsmechanismus mit der porösen Membran verbunden sein, wobei dieser, wenn er mit der Frequenz des piezoelektrischen Kristalls übereinstimmt, die Ultraschallschwingungen des piezoelektrischen Kristalls effizient auf den Resonanzhohlraum und die poröse Polycarbonatmembran überträgt. Wenn die poröse Polycarbonatmembran die richtige Größe aufweist, kann die Ultraschallenergie in einer Polycarbonatmembran **3** fokussiert werden, was die maximale Ausnutzung der Energie für die Vernebelung der flüssigen Formulierung **5** ermöglicht. Die Größe und die Gestalt des Dämpfungsschalltrichters ist nicht von besonderer Bedeutung. Eine relativ geringe Größe ist bevorzugt, da die Vorrichtung handgehalten ist. Die Komponenten werden auf der Basis des jeweiligen Materials, das als poröses Material verwendet wird, der speziellen verwendeten Formulierung und unter Berücksichtigung der Geschwindigkeit der Ultraschallwellen durch die Membran ausgewählt, um eine harmonische Beziehung bei der verwendeten Frequenz zu erreichen.

**[0131]** Ein Hochfrequenzsignalgenerator steuert den piezoelektrischen Kristall an. Dieser Generator kann ein Signal mit einer Frequenz von etwa 575 kHz bis etwa 32000 kHz, vorzugsweise von 1000 bis 17000 kHz, mehr bevorzugt von 2000 bis 4000 kHz erzeugen. Die erforderliche Ausgangsleistung hängt von der Flüssigkeitsmenge, die pro Zeiteinheit vernebelt wird, und der Fläche und Porosität der Membran (die im Allgemeinen aus einem polymeren kunststoffartigen Material aufgebaut ist), die für die Erzeugung der Arzneistoffdosierungseinheit verwendet wird, und/oder von der Effizienz der Verbindung ab.

**[0132]** Die Schwingungen werden eingesetzt, während die Formulierung **5** aus den Poren der Polycarbonatmembran **3** gedrückt wird. Die Formulierung kann ausschließlich mit Schwingungen vernebelt werden, d.h. ohne das Ausüben von Druck. Alternativ kann dann, wenn Schwingungen unter bestimmten Bedingungen eingesetzt werden, der Druck, der zum Herausdrücken der Flüssigkeit erforderlich ist, abhängig von der Flüssigkeit, der Porengröße und der Gestalt der Poren variiert werden, liegt jedoch im Allgemeinen im Bereich von etwa 345 kPa bis 4,1 MPa (50 bis 600 psi), vorzugsweise 690 kPa bis 3,5 MPa (100 bis 500 psi) und kann durch die Verwendung eines Kolbens, von Rollen, eines Balgen, eines Stoßes eines komprimierten Gases oder eines anderen geeigneten Mittels erzeugt werden. Die verwendete Schwingungsfrequenz und der ausgeübte Druck kann abhängig von der Viskosität der herausgedrückten Flüssigkeit und dem Durchmesser und der Länge der Öffnungen oder Poren variiert werden.

**[0133]** Es ist bevorzugt, die Formulierung mit einem relativ geringen Druck durch die poröse Membran zu

drücken, z.B. mit einem Druck von weniger als 3,5 MPa (500 psi), da ein niedrigerer Druck die Wahrscheinlichkeit eines Brechens der Membran während der Freisetzung der Formulierung vermindert und die Herstellung einer dünneren Membran ermöglicht. Die dünneren Membranen vereinfachen die Herstellung kleiner Löcher, da die Löcher oder Poren der Membran unter Verwendung eines fokussierten Lasers hergestellt werden. Der Druck kann weiter dadurch vermindert werden, dass die Löcher so hergestellt werden, dass sie einen konischen Querschnitt aufweisen. Ein Laser mit einem konischen Fokus wird zum Brennen von Löchern durch die Membran verwendet. Der größere Durchmesser der konischen Gestalt wird an der Formulierung angeordnet und die Öffnung mit dem kleineren Durchmesser ist die Öffnung, durch welche die Formulierung schließlich fließt. Das Verhältnis der kleineren Öffnung zu dem Durchmesser der größeren Öffnung liegt im Bereich von etwa 1:2 bis etwa 1:20, d.h. die größere Öffnung hat den 2- bis 20-fachen Durchmesser der kleineren Öffnung. Durch das Erzeugen konischer Öffnungen, bei welchen das kleinere Ende des Konus einen Durchmesser von weniger als 6 µm aufweist, ist es möglich, Teilchen zu erzeugen, die einen Durchmesser von weniger als 12 µm aufweisen und es ist auch möglich, die Formulierung mit einem Druck von weniger als 3,5 MPa (500 psi) durch die Poren zu drücken. Das kleine Ende der konischen Öffnung hat vorzugsweise einen Durchmesser von weniger als 3 µm für die systemische Abgabe und von weniger als 5 µm für die pulmonale Abgabe und der Druck, der zum Drücken der Formulierung durch die Poren eingesetzt wird, beträgt vorzugsweise weniger als 2,4 MPa (350 psi).

**[0134]** Wenn kleine vernebelte Teilchen in die Luft abgegeben werden, erfahren die Teilchen einen wesentlichen Reibungswiderstand. Dies kann dazu führen, dass sich die Teilchen rascher verlangsamen, als dies erwünscht ist, und es kann zu Teilchen führen, die miteinander zusammenstoßen und sich vereinigen, was bezüglich der Aufrechterhaltung der bevorzugten Teilchengrößenverteilung im Aerosol unerwünscht ist. Um bei der Vermeidung des Problems des Teilchenzusammenstoßes zu unterstützen, ist es möglich, eine Einrichtung einzubeziehen, bei welcher die Luftströmung und die flexible Membran **3** Zusammenstöße verhindern. Insbesondere atmet der Patient ein, wodurch eine Luftströmung in Richtung des Patienten über die vorstehende Membran **3** erzeugt wird. Die Luftströmung führt die gebildeten Teilchen mit und unterstützt dabei, deren Zusammenstoß zu verhindern. Die Gestalt der Behälteröffnung, die Gestalt der Membran, welche diese Öffnung abdeckt, sowie das Positionieren und der Winkel der Luftströmung durch den Kanal **11** relativ zu der Richtung der Formulierung, die aus den Poren der Membran **3** austritt, können so ausgeführt werden, dass sie dabei unterstützen, einen Teilchenzusammenstoß zu verhindern. Es ist vorgesehen, die Öffnung und die passende Membran so zu gestalten, dass der Abstand zwischen jedweder Kante der Öffnung und der Mitte der Öffnung minimiert wird. Demgemäß ist es nicht bevorzugt, eine kreisförmige Öffnung auszubilden, die den Abstand zwischen den äußeren Kanten des Kreises und der Mitte des Kreises maximieren würde. Es ist dagegen bevorzugt, eine längliche, schmale rechteckige Öffnung auszubilden, die von einer starren Membran **80** abgedeckt ist, wie es in der Fig. 8 gezeigt ist. Der Einsatz einer solchen Konfiguration macht es möglich, die Luftströmung relativ zu allen Teilchen der Formulierung, die aus den Poren der Membran **3** herausgedrückt werden, besser auszunutzen. Wenn eine kreisförmige Öffnung verwendet wird, können Teilchen, die sich in Richtung der Mitte des Kreises befinden, nicht mit der Luft mitgeführt werden, die über die Membran **3** gezogen wird, und die Teilchen werden zusammenstoßen. Das längliche Rechteck könnte in einem Kreis ausgebildet werden, wodurch eine ringförmige Öffnung bereitgestellt wird und Luft könnte von den Außen- und Innenkanten des gebildeten Kreises herausgedrückt werden. Weitere diesbezügliche Details sind in der US-Patentanmeldung Nr. 08/247,012 (angemeldet am 20. Mai 1994) beschrieben, die hier unter Bezugnahme einbezogen wird.

Betrieb der Vorrichtung **40**

**[0135]** Die Vorrichtung von Fig. 4 zeigt alle Komponenten, die innerhalb der einzelnen, handgehaltenen, tragbaren und atmungsbetätigten Vorrichtung vorliegen, z.B. den Mikroprozessor **26** und den Strömungssensor **31**, die verwendet werden, um die elektronische, atmungsbetätigte Freisetzung eines Arzneistoffs bereitzustellen. Die Vorrichtung **4** umfasst eine Halteeinrichtung und eine mechanische Einrichtung und wird vorzugsweise elektronisch betrieben, d.h. die Betätigungseinrichtung wird vorzugsweise nicht direkt vom Anwender ausgelöst. Der Patient atmet durch den Einatemströmungsweg **29** ein, der als Mundstück **30** ausgebildet sein kann. Luft tritt über die Öffnung **38** in die Vorrichtung ein. Das Einatmen wird durchgeführt, um ein Dosierereignis unter Verwendung des Druckdifferenzwandlers **37** zu erhalten. Wenn ferner die Einatemströmung eine Schwelle eines vorprogrammierten Kriteriums erreicht, sendet der Mikroprozessor **26** ein Signal zu einem elektrischen Betätigungsfreigabemechanismus **28**, der die mechanische Einrichtung **23** betätigt, wodurch eine Feder **22** und eine Platte **24** oder ein Äquivalent davon freigegeben werden. Dadurch wird die vernebelte Formulierung in den Kanal **11** und aus der Membran **3** heraus in den Strömungsweg **29** gedrückt, wobei die Luft, welche die Teilchen umgibt, gegebenenfalls durch die Luftheizeinrichtung **14** erhitzt wird. Weitere Details bezüglich des Mikroprozessors **26** von Fig. 4 sind in der US-PS 5,394,866 (7. März 1995) mit dem Titel „An Automatic Aerosol Medicati-

on Delivery System and Methods" beschrieben, die hinsichtlich der Beschreibung von Strömungsmessungen, des Mikroprozessors und der damit verwendeten Programmtechnologie in diese Beschreibung einbezogen ist.

**[0136]** Der Mikroprozessor **26** von Fig. 4 umfasst ein externes nicht-flüchtiges Lese/Schreib-Speicherteilsystem, periphere Vorrichtungen zur Unterstützung dieses Speichersystems, eine Rücksetzschaltung, einen Taktoszillator, ein Datenerfassungsteilsystem und ein visuelles Meldeteilsystem. Die einzelnen Komponenten sind herkömmliche Teile, die auf übliche Weise konfigurierte Eingangs- und Ausgangsanschlüsse aufweisen, wobei die Verbindungen gemäß den Anweisungen der Vorrichtungshersteller ausgeführt worden sind. Der Mikroprozessor, der im Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung verwendet wird, ist insbesondere so gestaltet und programmiert, dass er bei der Betätigung gesteuerte und wiederholbare Mengen des Analgetikums an einen Patienten abgibt. Der Mikroprozessor muss eine Leistung aufweisen, die ausreichend ist, um die Berechnungen in Echtzeit durchführen zu können. Das Programm kann so eingestellt werden, dass dann, wenn sich das Einatemströmungsprofil des Patienten ändert, dies berücksichtigt wird. Dies kann dadurch erreicht werden, dass der Patient als Test durch die Vorrichtung einatmet (Überwachungsereignis), um die Luftströmung zu messen, wobei bevorzugte Arzneistoffabgabepunkte auf der Basis der Ergebnisse mehrerer Einatmungen durch jeden Patienten bestimmt werden. Dieses Verfahren kann einfach wiederholt werden, wenn sich das Einatemströmungsprofil aus welchen Gründen auch immer ändert. Wenn sich die Lungenfunktion des Patienten verschlechtert hat, wird das Programm automatisch die Schwellenwerte absenken, die für eine Freisetzung des Arzneistoffs erforderlich sind. Diese „Absenkungs"-Funktion stellt eine Arzneistoffabgabe an einen Patienten sicher, der dieser Bedarf, der jedoch eine beeinträchtigte Lungenfunktion aufweist. Die Bestimmung der optimalen Arzneistoffabgabepunkte in der Einatemströmung kann bei jedem Dosierereignis, täglich, wöchentlich oder beim Einführen einer neuen Zellenanordnung in die Vorrichtung durchgeführt werden.

**[0137]** Der Mikroprozessor **26** der vorliegenden Erfindung kann zusammen mit dessen peripheren Vorrichtungen so programmiert werden, dass er die Auslösung des Betätigungsmechanismus **28** für mehr als eine gegebene Anzahl innerhalb eines gegebenen Zeitraums verhindert. Mit diesem Merkmal kann eine Überdosierung des Patienten verhindert werden. Das Merkmal zur Verhinderung der Überdosierung kann unter Berücksichtigung jedes einzelnen Patienten oder unter Berücksichtigung spezieller Patientengruppen speziell gestaltet werden. Beispielsweise kann der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er die Freisetzung von mehr als etwa 30 mg eines Analgetikums pro Tag verhindert, wenn der Patient normalerweise mit einer Dosis von etwa 25 mg eines analgetischen Arzneistoffs pro Tag versorgt wird. Die Vorrichtung kann so gestaltet werden, dass sie diese Ausschlussfunktion abschaltet, so dass das Analgetikum in einer Notfallsituation abgegeben werden kann.

**[0138]** Die Systeme können auch so gestaltet werden, dass nur eine gegebene Menge eines analgetischen Arzneistoffs bei einem gegebenen Dosierereignis bereitgestellt wird. Beispielsweise kann das System so gestaltet werden, dass nur etwa 10 µg eines analgetischen Arzneistoffs in einem gegebenen 15-min-Zeitraum abgegeben werden, wobei der Patient während dieses Zeitraums etwa 10 Einatmungen durchführen wird, wobei bei jeder Einatmung 1 µg des Arzneistoffs abgegeben werden. Durch Bereitstellen dieses Merkmals wird eine größere Sicherheit bezüglich der schrittweisen Abgabe des analgetischen Arzneistoffs im Laufe der Zeit erreicht, wodurch eine Schmerzkontrolle ohne eine Überdosierung des Patienten durchgeführt werden kann.

**[0139]** Der Mikroprozessor **26** der Erfindung kann mit externen Vorrichtungen verbunden werden, die es zulassen, das externe Informationen in den Mikroprozessor der Erfindung übertragen werden und innerhalb des nicht-flüchtigen Lese/Schreib-Speichers gespeichert werden, der dem Mikroprozessor zur Verfügung steht. Der Mikroprozessor der Erfindung kann dann auf der Basis dieser Informationen, die von externen Vorrichtungen übertragen worden sind, dessen Arzneistoffabgabeverhalten ändern. Alle erfindungsgemäßen Merkmale werden in einer tragbaren, programmierbaren, batteriebetriebenen handgehaltenen Vorrichtung für den Patientengebrauch bereitgestellt, die eine Größe aufweist, die im Vergleich zu vorhandenen Dosierinhalatorvorrichtungen günstig ist.

**[0140]** Der Mikroprozessor **26** der vorliegenden Erfindung ist so programmiert, dass er eine Überwachung und ein Aufzeichnen von Daten von der Einatemströmungsüberwachungseinrichtung ermöglicht, ohne Arzneistoff abzugeben. Dies wird durchgeführt, um das Einatemströmungsprofil des Patienten in einer gegebenen Anzahl von Überwachungsereignissen zu charakterisieren, wobei die Überwachungsereignisse vorzugsweise vor den Dosierereignissen stattfinden. Nach der Durchführung eines Überwachungsereignisses kann der bevorzugte Punkt innerhalb des Einatemzyklus für eine Arzneistoffabgabe berechnet werden. Dieser berechnete Punkt ist eine Funktion der gemessenen Einatemströmungsgeschwindigkeit sowie des berechneten kumulativen Einatemströmungsvolumens. Diese Information wird gespeichert und verwendet, um eine Aktivierung der elektronischen Betätigungseinrich-

tung zu ermöglichen, wenn der Einatemzyklus während des Dosierereignisses wiederholt wird.

**[0141]** Der Mikroprozessor der vorliegenden Erfindung kann zusammen mit dessen peripheren Vorrichtungen so programmiert werden, dass er die Freisetzung eines Arzneistoffs aus dem Behälter für mehr als eine gegebene Anzahl innerhalb eines gegebenen Zeitraums verhindert. Mit diesem Merkmal kann eine Überdosierung des Patienten mit einem stark wirksamen Narkotikum verhindert werden. Das Merkmal zur Verhinderung der Überdosierung kann unter Berücksichtigung jedes einzelnen Patienten oder unter Berücksichtigung spezieller Patientengruppen speziell gestaltet werden. Beispielsweise kann der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er die Freisetzung von mehr als etwa 200 µg Fentanyl pro Tag verhindert, wenn der Patient normalerweise mit einer Dosis von etwa 100 µg Fentanyl pro Tag versorgt wird. Die Systeme können auch so gestaltet werden, dass nur eine gegebene Menge eines bestimmten analgetischen Arzneistoffs bei einem gegebenen Dosierereignis bereitgestellt wird. Beispielsweise kann das System so gestaltet werden, dass nur etwa 100 µg Fentanyl in einem gegebenen 15-min-Zeitraum abgegeben werden, wobei der Patient während dieses Zeitraums etwa 10 Einatmungen durchführen wird, wobei bei jeder Einatmung 10 µg Fentanyl abgegeben werden. Durch Bereitstellen dieses Merkmals wird eine größere Sicherheit bezüglich der Abgabe des analgetischen Arzneistoffs im Laufe der Zeit erreicht, wodurch eine Schmerzkontrolle ohne eine Überdosierung des Patienten bereitgestellt werden kann.

**[0142]** Ein weiteres Merkmal der Vorrichtung besteht darin, dass sie so programmiert werden kann, dass sie keinen Arzneistoff freisetzt, wenn sie kein Signal empfängt, das von einem Sender, der von dem vorgesehenen Anwender getragen wird, zu der Vorrichtung gesendet wird. Ein solches System verbessert die Sicherheit der Vorrichtung und verhindert einen Missbrauch durch nicht autorisierte Anwender.

**[0143]** Der Mikroprozessor der Erfindung kann mit externen Vorrichtungen verbunden werden, die es zulassen, das externe Informationen in den Mikroprozessor der Erfindung übertragen werden und innerhalb des nicht-flüchtigen Lese/Schreib-Speichers gespeichert werden, der dem Mikroprozessor zur Verfügung steht. Der Mikroprozessor der Erfindung kann dann auf der Basis dieser Informationen, die von externen Vorrichtungen übertragen worden sind, dessen Arzneistoffabgabeverhalten ändern. Alle erfindungsgemäßen Merkmale werden in einer tragbaren, programmierbaren, batteriebetriebenen handgehaltenen Vorrichtung für den Patientengebrauch bereitgestellt, die eine Größe aufweist, die im Vergleich zu vorhandenen Dosierinhalatorvorrichtungen günstig ist.

Verabreichungsverfahren

**[0144]** Das Verfahren und die Vorrichtung der Erfindung stellen eine Anzahl von Merkmalen bereit, die es möglich machen, das für die Schmerzkontrolle mit starken analgetischen Arzneistoffen mit einem niedrigen therapeutischen Index erforderliche gesteuerte und wiederholbare Dosierungsverfahren zu erreichen. Erstens ist die Membran permanent konvex oder sie ist flexibel und ist in die sich schnell bewegende Luft vorgewölbt, was den Ausschluss von Teilchenzusammenstößen unterstützt. Zweitens ermöglicht es die Erfindung, jeglichen Träger von den vernebelten Teilchen auszuschließen und im Wesentlichen trockene Analgetikumteilchen für einen Patienten bereitzustellen, wobei die Teilchen so erzeugt werden können, dass sie eine einheitliche Größe aufweisen. Durch die Abgabe von Teilchen mit einheitlicher Größe wird die Wiederholbarkeit der Dosierung ungeachtet der Umgebung, z.B. unterschiedlichen Feuchtigkeitsbedingungen, verstärkt. Drittens ermöglicht die Vorrichtung die Verabreichung des Arzneistoffs an dem gleichen Punkt bezüglich der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens bei jedem Arzneistoffabgabepunkt, wodurch die Wiederholbarkeit der Dosierung verbessert wird.

**[0145]** Das erfindungsgemäße Verfahren umfasst die Freisetzung einer flüssigen, fließfähigen analgetischen Formulierung aus einzelnen Einmal-Behältern, die in einer Verpackung miteinander verbunden sein können. Dies ist deshalb erwünscht, da der flüssige, fließfähige Arzneistoff in einer sterilen Umgebung verpackt wird und aus diesem Grund keine zusätzlichen Materialien wie fungizide Mittel, bakteriostatische Mittel und Konservierungsstoffe erfordert und vorzugsweise auch nicht enthält, die normalerweise in einer flüssigen Formulierung erforderlich sind, wenn die Formulierung geöffnet, der Luft ausgesetzt, verschlossen und später erneut verwendet wird. Für jede Freisetzung des Arzneistoffs werden ein neuer Behälter und eine neue Membran verwendet. Folglich sind die Membran und der Behälter Einmalartikel, wodurch ein Verstopfen von Poren verhindert wird, was bei einer erneuten Verwendung auftritt. In der vorliegenden Erfindung müssen keine niedrigsiedenden Treibmittel wie niedrigsiedende Fluorkohlenstoffe eingesetzt werden. Die Verwendung solcher niedrigsiedender Treibmittel in herkömmlichen Dosierinhalatorvorrichtungen ist erwünscht, da solche Treibmittel den Bedarf für Konservierungsmittel, fungizide und bakteriostatische Verbindungen ausschließen. Bei der Verwendung niedrigsiedender Fluorkohlenstoffe bestehen jedoch potentielle Umweltrisiken. Demgemäß bringt die vorliegende Erfindung einen potentiellen Nutzen für die Umwelt mit sich und wäre besonders nützlich, wenn staatliche Vorschriften die weitere Verwendung von Vorrichtungen verhindern würden, die niedrigsiedende Fluorkohlenstoffe abgeben.

**[0146]** Zusätzlich zu den Umweltvorteilen bietet die vorliegende Erfindung Vorteile aufgrund der relativ geringen Geschwindigkeit, mit der die Aerosoldispersion an den Patienten abgegeben wird. Eine herkömmliche Dosierinhalatorvorrichtung gibt das Aerosol mit einer relativ hohen Geschwindigkeit nach außen ab, was dazu führt, dass eine relativ große Menge der Aerosolteilchen mit dem Inneren des Mundes und anschließend mit dem hinteren Teil des Pharynx des Patienten in Kontakt kommen. Dies vermindert die Menge des tatsächlich an die Lunge des Patienten verabreichten Arzneistoffs im Vergleich zu dem vorliegenden System, bei dem das Aerosol mit einer relativ niedrigen Geschwindigkeit abgegeben wird und von dem Patienten langsam eingeatmet werden kann.

**[0147]** Bei dem Verfahren wird vorzugsweise eine Arzneistoffabgabevorrichtung verwendet, die in dem Sinn nicht direkt durch den Patienten betätigt wird, dass durch den physischen Druck des Patienten kein Knopf gedrückt oder Ventil freigegeben wird. Im Gegenteil stellt die erfindungsgemäße Vorrichtung sicher, dass der Betätigungsmechanismus, der den Arzneistoff von einem Behälter herausdrückt, automatisch beim Empfang eines Signals von einem Mikroprozessor freigegeben wird, der so programmiert ist, dass er ein Signal auf der Basis von Daten sendet, die von einer Überwachungsvorrichtung wie z.B. einer Luftströmungsgeschwindigkeitsüberwachungsvorrichtung empfangen worden sind. Ein Patient, der die Vorrichtung verwendet, zieht Luft aus einem Mundstück und die Einatemgeschwindigkeit und das berechnete Einatemvolumen des Patienten werden gleichzeitig einmal oder mehrere Male in einem Überwachungsereignis gemessen, wodurch ein optimaler Punkt in einem Einatemzyklus für die Freisetzung einer Dosis eines beliebigen gewünschten Arzneistoffs bestimmt wird. Die Einatemströmung wird vorzugsweise in einem oder mehreren Überwachungsereignissen für einen gegebenen Patienten gemessen und aufgezeichnet, um ein Einatemströmungsprofil für den Patienten zu entwickeln. Die aufgezeichnete Information wird vorzugsweise durch den Mikroprozessor analysiert, um einen bevorzugten Punkt innerhalb des Einatemzyklus des Patienten für die Freisetzung des Arzneistoffs abzuleiten, wobei der bevorzugte Punkt auf der Basis des Punkts berechnet wird, der am wahrscheinlichsten zu einem reproduzierbaren Abgabeereignis führt.

**[0148]** Eine Strömungsgeschwindigkeitsüberwachungsvorrichtung sendet kontinuierlich Informationen zu dem Mikroprozessor und wenn der Mikroprozessor bestimmt, dass der optimale Punkt in dem Atemzyklus erreicht ist, betätigt der Mikroprozessor eine Komponente, die eine mechanische Einrichtung auslöst (und die Schwingungsvorrichtung aktiviert), welche das Herausdrücken des Arzneistoffs aus dem Behälter und dessen Vernebelung bewirkt. Demgemäß wird der Arzneistoff wiederholt an einer vorprogrammierten Stelle in dem Einatemströmungsprofil des jeweiligen Patienten abgegeben, die spezifisch ausgewählt ist, um die Reproduzierbarkeit der Arzneistoffabgabe und die periphere Ablagerung des Arzneistoffs zu maximieren. Es wird betont, dass die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Verbesserung der Effizienz der Arzneistoffabgabe verwendet werden kann und diese auch tatsächlich erreicht. Dies ist jedoch nicht das wichtigste Merkmal. Ein wichtigeres Merkmal ist die Reproduzierbarkeit der Freisetzung einer genau gesteuerten Menge eines Arzneistoffs (mit einem engen Teilchengrößenbereich) wiederholt an dem gleichen speziellen Punkt in dem Atemzyklus, um die Abgabe einer gesteuerten und wiederholbaren Menge an Arzneistoff an die Lunge des einzelnen Patienten sicherzustellen, d.h. eine intrapulmonale Abgabe mit einer genau gesteuerten Dosierung. Die Heizkomponente(n) und/oder die Trocknungseinrichtung zur Entfernung von Wasserdampf unterstützen bei der Wiederholbarkeit der Dosierung, und zwar dahingehend, dass die Teilchen, die den Patienten erreichen, ungeachtet der Umgebungsfeuchtigkeit die gleiche Größe aufweisen. Dadurch, dass die Teilchengröße bei jedem Dosierereignis gleich gehalten wird, lagern sich die Teilchen bei jedem Ereignis in dem gleichen allgemeinen Bereich der Lunge ab. Diese Merkmale verbessern die Wiederholbarkeit zusammen mit einer automatischen Steuerung des Arzneistofffreisetzungsmechanismus, kombiniert mit häufigen Überwachungsereignissen, um die optimale Strömungsgeschwindigkeit und die optimale Zeit für die Freisetzung des Arzneistoffs zu berechnen. Ferner werden die Teilchen eine einheitliche Größe aufweisen, da ungeachtet der Feuchtigkeit der Umgebung der gesamte Träger entfernt wird. Da der Arzneistofffreisetzungsmechanismus automatisch und nicht manuell ausgelöst wird, kann er vorhersehbar und wiederholbar an dem gleichen Punkt in dem Einatemzyklus ausgelöst werden. Da vor den Dosierereignissen vorzugsweise Überwachungsereignisse stattfinden, kann der Punkt der Freisetzung in dem Einatemzyklus auf der Basis des jeweiligen Zustands des Patienten erneut eingestellt werden. Beispielsweise weisen Patienten, die an Asthma leiden, ein gewisses Maß an Pulmonalinsuffizienz auf, die sich bei der Verabreichung des Arzneistoffs ändern kann. Diese Änderungen werden bei dem Überwachungsereignis durch den Mikroprozessor berücksichtigt, der den Punkt der Freisetzung des Arzneistoffs in einer Weise erneut einstellt, die so berechnet ist, dass bei jedem Dosierereignis eine Menge des Analgetikums an den Patienten verabreicht wird, welche dieser gerade benötigt.

**[0149]** Bei der Verabreichung eines Arzneistoffs unter Verwendung der erfindungsgemäßen Inhalationsvorrichtung kann der gesamte Dosiervorgang die Verabreichung von 10 µl bis 1000 ml der Arzneistofformulierung umfassen, mehr bevorzugt jedoch etwa

50 µl bis 10000 µl der Arzneistoffformulierung. Sehr kleine Mengen des Arzneistoffs (z.B. Nanogramm-Mengen) können in einem pharmazeutisch verträglichen, flüssigen Trägermaterial gelöst oder dispergiert werden, um eine flüssige, fließfähige Formulierung bereitzustellen, die einfach vernebelt werden kann. Der Behälter wird die Formulierung enthalten, die den Arzneistoff in einer Menge von etwa 10 ng bis 300 µg, mehr bevorzugt in einer Menge von etwa 50 µg enthält. Die große Variation der Mengen, die abgegeben werden können, ist auf die verschiedenen Wirksamkeiten der Arzneistoffe und auf die unterschiedlichen Abgabeeffizienzen für verschiedene Vorrichtungen, Formulierungen und Patienten zurückzuführen. Das gesamte Dosierereignis kann mehrere Einatmungen durch den Patienten umfassen, wobei jede der Einatmungen von der Vorrichtung mit Arzneistoff versorgt wird. Beispielsweise kann die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie den Inhalt eines einzelnen Behälters freisetzt oder dass sie sich bei einer Verpackung von miteinander verbundenen Behältern von einem Behälter zum nächsten bewegt. Die Abgabe kleinerer Mengen von verschiedenen Behältern kann Vorteile haben. Da von jedem Behälter bei jedem Einatmen lediglich kleine Mengen abgegeben werden, ist selbst ein vollständiges Versagen bei der Abgabe von Arzneistoff bei einer gegebenen Einatmung von nur geringer Signifikanz und wird die Reproduzierbarkeit des Dosierereignisses nicht ernsthaft stören. Da ferner bei jeder Einatmung relativ kleine Mengen abgegeben werden, kann der Patient, ohne eine Überdosierung befürchten zu müssen, einige wenige zusätzliche Milligramm eines Analgetikums sicher verabreichen.

**[0150]** Zusätzlich zu der Wirksamkeit des Arzneistoffs und der Abgabeeffizienz muss die Arzneistoffempfindlichkeit berücksichtigt werden. Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, die Dosierung im Laufe der Zeit zu variieren, wenn sich die Empfindlichkeit und/oder die Compliance des Anwenders und/oder die Lungeneffizienz im Laufe der Zeit ändert bzw. ändern.

**[0151]** Auf der Basis der vorstehenden Erläuterungen ist es verständlich, dass die Dosierung oder die Menge des Analgetikums, die tatsächlich von der Vorrichtung freigesetzt wird, auf der Basis des unmittelbar vorausgehenden Überwachungsereignisses verändert werden kann, bei dem die Einatemströmung einer Einatmung des Patienten gemessen wird.

**[0152]** Variationen bei den Dosierungen werden durch Überwachen des Effekts eines oder mehrerer Lungenfunktionsparameter(s) als Reaktion auf bekannte Mengen des von jedem Behälter freigesetzten und an den Patienten abgegebenen Atemwegsarzneistoffs berechnet. Wenn die Reaktion auf die Änderung von gemessenen Lungenfunktionsparametern größer ist als bei vorhergehenden Messungen, dann wird die Dosierung (die Anzahl der freigegebenen Behälter) vermindert oder das minimale Dosierungsintervall wird erhöht. Wenn die Reaktion auf die Änderung von gemessenen Lungenfunktionsparametern kleiner ist als bei vorhergehenden Messungen, dann wird die Dosierung erhöht oder das minimale Dosierungsintervall wird vermindert. Die Erhöhungen und Absenkungen werden schrittweise vorgenommen und beruhen vorzugsweise auf Durchschnitten (von 10 oder mehr Messungen von Lungenfunktionsparametern nach 10 oder mehr Dosierereignissen) und nicht auf einem einzelnen Dosierereignis und Überwachungsereignis. Die bevorzugte erfindungsgemäße Arzneistoffabgabevorrichtung kann Dosierereignisse und Lungenfunktionsparameter über die Zeit aufzeichnen, Durchschnitte berechnen und bevorzugte Änderungen bei der Verabreichung eines Analgetikums ableiten.

**[0153]** Eines der wichtigen Merkmale und einer der wichtigen Vorteile der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass der Mikroprozessor so programmiert werden kann, dass er bezüglich der Dosierungszeiten eine Anzahl verschiedener Kriterien berücksichtigt. Beispielsweise kann der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er ein minimales Zeitintervall zwischen den Dosierungen einstellt, d.h. nach einer gegebenen Abgabe kann eine weitere Dosis nicht abgegeben werden, bis ein gegebener Zeitraum verstrichen ist. Zweitens kann die Zeitsteuerung der Vorrichtung so programmiert werden, dass es nicht möglich ist, die Verabreichung einer eingestellten maximalen Menge des Arzneistoffs innerhalb einer gegebenen Zeit zu überschreiten. Beispielsweise könnte die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie die Abgabe von mehr als 10 mg Analgetikum innerhalb einer Stunde verhindert. Es ist wichtiger, dass die Vorrichtung so programmiert werden kann, dass sie beide Kriterien berücksichtigt. Demgemäß kann die Vorrichtung so programmiert werden, dass sie ein minimales Zeitintervall zwischen Dosierungen und eine maximale Arzneistoffmenge einstellt, die innerhalb eines gegebenen Zeitraums freizusetzen ist. Beispielsweise könnte der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er die Freisetzung von maximal 10 mg eines Analgetikums während einer Stunde zulässt, die nur in Mengen von 1 mg freigesetzt werden könnten, wobei jede Freisetzung durch minimal 5 min getrennt ist.

**[0154]** Das Dosierungsprogramm kann mit einer gewissen Flexibilität gestaltet werden. Wenn der Patient beispielsweise normalerweise 25 mg/Tag eines Analgetikums benötigt, kann der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er eine Warnung ausgibt, nachdem 25 mg innerhalb eines gegebenen Tages verabreicht worden sind, und dass er danach die Warnung fortsetzt, um den Anwender vor möglichen Überdosierungen zu warnen. Durch das Ausgeben

einer Warnung und keiner Sperrung ermöglicht es die Vorrichtung dem Patienten, gegebenenfalls aufgrund einer verminderten Lungenfunktion oder von Bauchschmerzen, oder um eine Fehlabgabe des Analgetikums, wie z.B. aufgrund von Husten oder Niesen während einer versuchten Abgabe, zu berücksichtigen, zusätzliches Analgetikum zu verabreichen.

**[0155]** Die Fähigkeit zur Verhinderung einer Überdosierung ist eine Eigenschaft der Vorrichtung, und zwar aufgrund der Fähigkeit der Vorrichtung, die Menge des freigesetzten Analgetikums zu überwachen und die ungefähre Menge an Analgetikum, die an den Patienten abgegeben worden ist, zu berechnen, und zwar auf der Basis der Überwachung verschiedener Lungenfunktionsparameter. Die Fähigkeit der vorliegenden Vorrichtung, eine Überdosierung zu verhindern, ist nicht nur auf ein Überwachungssystem zurückzuführen, das eine weitere manuelle Betätigung eines Knopfs verhindert. Wie vorstehend erläutert, wird die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendete Vorrichtung nicht manuell betätigt, sondern als Reaktion auf ein elektrisches Signal, das von einem Mikroprozessor (der Daten von einer Überwachungsvorrichtung wie z.B. einer Vorrichtung empfangen hat, welche die Einatemströmung überwacht) empfangen worden ist. Dies ermöglicht die Betätigung der Vorrichtung nach dem Erreichen eines optimalen Punkts in einem Einatemzyklus. Beim Einsatz der vorliegenden Erfindung wird jede Betätigung der Vorrichtung Arzneistoff an den Patienten verabreichen, und zwar dadurch, dass die Vorrichtung als Reaktion auf das Einatmen des Patienten ausgelöst wird. Insbesondere ermöglicht die bevorzugte Ausführungsform der Vorrichtung keine Freisetzung eines Analgetikums lediglich durch die manuelle Betätigung eines Knopfs zum Abgeben eines Sprühstoßes von Analgetikum in die Luft oder einen Behälter.

**[0156]** Es sind verschiedene Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Abgabevorrichtung vorgesehen. Gemäß einer Ausführungsform ist es erforderlich, die Vorrichtung manuell zu spannen. Dies bedeutet, dass Energie z.B. durch Zurückziehen einer Feder gespeichert wird, so dass z.B. ein Kolben unterhalb des Behälters angeordnet werden kann, der den Arzneistoff enthält. In entsprechender Weise kann ein Kolben, der mit einer Feder verbunden ist, derart zurückgezogen werden, dass dann, wenn der Kolben freigegeben wird, der Kolben Luft durch die Luftverteilungsöffnungen drücken wird. Ein automatisches Spannen von Kraftspeichersystemen sowohl für die Arzneistoffformulierung als auch für die Luftströmung kann getrennt oder in einer Einheit stattfinden. Ferner kann eines der Systeme manuell sein, während das andere automatisch ist. Gemäß einer Ausführungsform wird die Vorrichtung manuell gespannt, jedoch automatisch und elektronisch auf der Basis der Überwachung der Einatemströmung des Patienten ausgelöst. Die Formulierung kann auf verschiedene Weise physikalisch durch die poröse Membran bewegt werden. Die Formulierung kann durch einen Kolben durch die Membran gedrückt werden oder die Membran kann, ohne eine Kraft auf die Formulierung auszuüben, mit Frequenzen in Schwingungen versetzt werden, die ausreichend sind, um ein Aerosol zu erzeugen.

**[0157]** Der Mikroprozessor **26** der vorliegenden Erfindung umfasst vorzugsweise eine Zeitsteuerungsvorrichtung. Die Zeitsteuerungsvorrichtung kann elektrisch mit visuellen Anzeigesignalen sowie mit Audioalarmsignalen verbunden werden. Unter Verwendung der Zeitsteuerungsvorrichtung kann der Mikroprozessor so programmiert werden, dass er es zulässt, dass ein visuelles Signal oder ein Audiosignal gesendet wird, wenn es normalerweise erwartet würde, dass sich der Patient ein Analgetikum verabreicht. Zusätzlich zur Anzeige der Verabreichungszeit (vorzugsweise durch ein Audiosignal) kann die Vorrichtung die Menge des Analgetikums, die verabreicht werden sollte, durch eine Sichtanzeige anzeigen. Beispielsweise könnte der Audioalarm den Patienten alarmieren, dass das Analgetikum verabreicht werden sollte. Gleichzeitig könnte die Sichtanzeige „eine Dosierungseinheit" als die zu verabreichende Menge (Anzahl der Behälter) des Arzneistoffs anzeigen. An diesem Punkt könnte ein Überwachungsereignis stattfinden. Nach dem Abschluss des Überwachungsereignisses würde die Verabreichung fortgesetzt werden und die Sichtanzeige würde kontinuierlich die verbleibende Menge an Analgetikum anzeigen, die verabreicht werden sollte. Nachdem die vorbestimmte Dosis (angezeigte Anzahl der Behälter) verabreicht worden ist, würde die Sichtanzeige anzeigen, dass das Dosierereignis beendet ist. Wenn der Patient das Dosierereignis durch Verabreichen der angegebenen Arzneistoffmenge nicht vollständig abgeschlossen hat, würde der Patient durch die Ausgabe eines anderen Audiosignals daran erinnert werden, gefolgt von einer Sichtanzeige, die den Patienten anweist, die Verabreichung fortzusetzen.

**[0158]** Zusätzliche Informationen bezüglich der Dosierung von Analgetika finden sich in Harrison's Principles of Internal Medicine (neueste Auflage) und in Drug Evaluation Manual, 1993 (AMA Division of Drugs and Toxicology), die beide von McGraw Hill Book Company, New York, veröffentlicht worden sind und bezüglich herkömmlicher Informationen hinsichtlich der Dosierung von Analgetika unter Bezugnahme einbezogen werden.

Betrieb der Abgabevorrichtung

**[0159]** Die in der Fig. 4 schematisch gezeigte Vorrichtung **40** kann insbesondere wie folgt betrieben werden. Ein Behälter **1** wird in die Vorrichtung **6** eingeführt. Die Vorrichtung wird dann gespannt, d.h. der

Kolben, wie z.B. der mit Federdruck beaufschlagte Kolben **24** wird gespannt. Gegebenenfalls wird ein weiterer Kolben (nicht gezeigt) gespannt, der zur Komprimierung der flüssigen Formulierung in einem Zwei-Behälter-System verwendet wird. Ferner wird ein Behälter **1** der Verpackung in Position bewegt und jegliche Abdeckung wird von der porösen Membran **3** abgezogen. Danach zieht der Patient Luft von dem Mundstück **30** und das Einatemprofil des Patienten wird unter Verwendung des Mikroprozessors **26** entwickelt. Nachdem das Einatemprofil bestimmt worden ist, berechnet der Mikroprozessor einen Punkt innerhalb des Einatemprofils, bei dem der Arzneistoff freigesetzt werden soll, um die Wiederholbarkeit der Dosierung zu maximieren, z.B. durch Auftragen einer Kurve der Atmungsgeschwindigkeit gegen die Zeit und Bestimmen des Punkts auf der Kurve, der am wahrscheinlichsten die Wiederholbarkeit der Dosierung bereitstellt. Um das erfindungsgemäße Verfahren durchzuführen, ist es nicht erforderlich, eine Kurve der Atmungsgeschwindigkeit gegen die Zeit aufzutragen. Die Vorrichtung kann so eingestellt werden, dass die Dosis wiederholt an etwa dem gleichen Punkt bezüglich der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens freigesetzt wird. Wenn die Vorrichtung jedesmal bei der gleichen Einatemströmungsgeschwindigkeit und dem gleichen Einatemvolumen ausgelöst wird, dann wird der Patient im Wesentlichen die gleiche Dosis erhalten. Beide Kriterien müssen gemessen und für die Auslösung verwendet werden, um eine Wiederholbarkeit zu erhalten.

**[0160]** Weitere Details bezüglich der Bereitstellung einer verbesserten Wiederholbarkeit der Dosierung zusätzlich zur verbesserten Abgabeeffizienz sind in einer verwandten Anmeldung mit dem Titel "Intrapulmonary Drug Delivery Within Therapeutically Relevant Inspiratory Flow/Volume Values" beschrieben (angemeldet am 11. Juli 1994, US Nr. 08/273,375), wobei diese Anmeldung unter Bezugnahme einbezogen wird. Der Mikroprozessor der vorliegenden Erfindung kann so programmiert werden, dass er den Arzneistoff auf der Basis aller oder eines beliebigen der nachstehenden Parameter freisetzt.

(1) Die Abgabe sollte bei einer Einatemströmungsgeschwindigkeit in einem Bereich von etwa 0,10 bis etwa 2,0 Liter/s erfolgen (eine Abgabe bei einer Strömungsgeschwindigkeit in einem Bereich von 0,2 bis etwa 1,8 Liter/s und mehr bevorzugt in einem Bereich von 0,15 bis 1,7 Liter/s ist effizient). Die Wiederholbarkeit der Abgabe wird durch eine Freisetzung bei einer im Wesentlichen gleichen Einatemströmungsgeschwindigkeit bei jeder Arzneistofffreisetzung erhalten.

(2) Die Abgabe sollte an einem Punkt innerhalb des Einatemvolumens eines Patienten in einem Bereich von etwa 0,15 bis etwa 2,0 Liter erfolgen (eine effizientere Abgabe kann durch eine Abgabe in einem Bereich von 0,15 bis 0,8 Liter und mehr bevorzugt in einem Bereich von 0,15 bis etwa 0,4 Liter erhalten werden). Die Wiederholbarkeit der Abgabe wird durch eine Freisetzung bei dem gleichen Einatemvolumen bei jeder Arzneistofffreisetzung erhalten.

(3) Die Abgabe wird durch Bereitstellen eines Systems verbessert, das Teilchen für die systemische Abgabe in einem Bereich von etwa 0,5 bis etwa 12,0 µm, vorzugsweise 0,5 bis etwa 6 µm und mehr bevorzugt 0,5 bis etwa 3 µm erzeugt.

(4) Eine Konzentration des Arzneistoffs in dem Träger im Bereich von etwa 0,01% bis etwa 12,5%, vorzugsweise 0,1 bis 10% ist bevorzugt. Durch Halten der Konzentration des Arzneistoffs, bezogen auf den Träger, in diesem Bereich ist es möglich, Teilchen zu erzeugen, die etwas größer sind, als dies für eine Abgabe erwünscht wäre, jedoch die Teilchen durch Verdampfen des Trägers zu verkleinern.

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

(6) Luft wird der vernebelten Formulierung durch den Patienten, der Luft in die vernebelte Formulierung zieht, in einer Menge von etwa 100 ml bis 2 Liter pro 10 µl der Aerosolformulierung zugesetzt.

(7) Auf der porösen Membran kann eine Schwingung im Bereich von 575 bis 32000 kHz, vorzugsweise 1000 bis 17000 kHz und mehr bevorzugt 2000 bis 4000 kHz erzeugt werden.

(8) Die Porengröße der Membran wird in einem Bereich von 0,25 bis etwa 6,0 µm, vorzugsweise 0,5 bis 3 µm und insbesondere 1 bis 2 µm eingestellt. Diese Größe bezieht sich auf den Durchmesser der Poren, durch welche die Formulierung die Membran verläßt. Der Durchmesser der Öffnung, in welche die Formulierung strömt, kann 2- bis 20-mal so groß sein, wodurch eine konische Konfiguration bereitgestellt wird.

(9) Die Viskosität der Formulierung beeinflusst die Höhe des Drucks, der ausgeübt werden muss, um die Formulierung durch die Poren zu drücken und die Viskosität sollte in einem Bereich von 25% bis 1000% der Viskosität von Wasser liegen.

(10) Der Ausstoßdruck wird in einem Bereich von 345 kPa bis 4,1 MPa (50 bis 600 psi) und vorzugsweise 690 kPa bis 3,5 MPa (100 bis 500 psi) eingestellt. Niedrigere Drücke können durch die Verwendung der konischen Konfiguration für die Porengröße erhalten werden.

(11) Der Mikroprozessor sollte auch Informationen bezüglich der Umgebungstemperatur und des Umgebungsdrucks liefern. Die Temperatur liegt vorzugsweise nahe bei Raumtemperatur, d.h. in

einem Bereich von 15°C bis 30°C. Der Atmosphärendruck beträgt im Allgemeinen 1 atm oder in größeren Höhen etwas weniger, z.B. etwa 75% von einer Atmosphäre.
(12) Um eine konsistente Dosierung bereitzustellen, sollte das Verhältnis des Trägers zu dem Arzneistoff konstant gehalten werden, wobei löslichere Arzneistoffe bevorzugt sind. Es können jedoch auch unlösliche Arzneistoffe verwendet werden, und zwar durch Erzeugung von Suspensionen oder durch die Verwendung von Löslichkeitsverbesserern.
(13) Vorzugsweise wird eine Trocknungseinrichtung verwendet, um Wasserdampf aus der Luft zu entfernen, die von dem Patienten in den Strömungsweg gezogen wird.
(14) Die Poren werden in der porösen Membran vorzugsweise in einer Konfiguration eines länglichen Ovals oder eines länglichen Rechtecks angeordnet. Dadurch, dass die Poren auf diese Weise konfiguriert werden und durch senkrechtes Ziehen von Luft über die kleinere Abmessung der Konfiguration ist es möglich, die Anzahl der Zusammenstöße zwischen Teilchen zu vermindern und dadurch Teilchenzusammenstöße zu vermeiden, die zu einer Ansammlung führen.
(15) Die Dicke der Membran wird vorzugsweise im Bereich von 5 bis 200 µm oder mehr bevorzugt von 10 bis 50 µm eingestellt. Dünnere Membranen sind dahingehend geeignet, dass weniger Druck erforderlich ist, um die Formulierung durch die Membran zu drücken. Die Membran hat eine Zugfestigkeit von 34,5 MPa bis 137,9 MPa (5000 bis 20000 psi), vorzugsweise 55,2 MPa bis 110,3 MPa (8000 bis 16000 psi) und mehr bevorzugt von 96,5 MPa bis 110,3 MPa (14000 bis 16000 psi).
(16) Die Membran ist so konfiguriert, dass sie eine konvexe Konfiguration aufweist, die in die sich schneller bewegende Luft, die durch die Einatmung des Patienten erzeugt worden ist, vorgewölbt ist, oder dass sie flexibel ist, so dass sie dann, wenn Formulierung durch die Membran gedrückt wird, eine konvexe Konfiguration annimmt.
(17) Nachdem der Mikroprozessor mit Informationen bezüglich der vorstehenden Parameter oder Messungen versorgt worden ist, wird ein Arzneistofffreisetzungspunkt ausgewählt und der Mikroprozessor wird bei jeder Arzneistoffabgabe kontinuierlich im Wesentlichen an den gleichen Auslösepunkt zurückkehren, um so eine Wiederholbarkeit der Dosierung zu erhalten.

**[0161]** Nachdem der Arzneistoff abgegeben worden ist, können die Messungen bezüglich der Strömung und/oder des Volumens unterbrochen werden. Es ist jedoch bevorzugt, die Messungen bezüglich beider Kriterien fortzusetzen, nachdem der Arzneistoff freigesetzt worden ist. Durch Fortsetzung der Messungen kann die Angemessenheit dieses speziellen Arzneistoffabgabevorgangs des Patienten bestimmt werden. Alle Ereignisse werden von dem Mikroprozessor aufgezeichnet. Die aufgezeichneten Informationen können dem Betreuer zu Analyse zur Verfügung gestellt werden. Beispielsweise kann der Betreuer bestimmen, ob der Patient den Einatemvorgang richtig ausgeführt hat, um den Arzneistoff richtig abzugeben, und ob das Einatemprofil des Patienten durch den Arzneistoff beeinflusst wird.

**[0162]** Die vorliegende Erfindung ist hier in den Ausführungsformen beschrieben worden, die als die am praktischsten und am meisten bevorzugten Ausführungsformen angesehen werden. Es sollte jedoch beachtet werden, dass Abweichungen davon vorgesehen werden können, die im Schutzbereich der Erfindung liegen, und dass der Fachmann beim Lesen dieser Offenbarung offensichtliche Modifikationen der vorliegenden Erfindung erkennt.

## Patentansprüche

1. Eine Vorrichtung zum Abgeben eines analgetischen Arzneistoffs, wobei die Vorrichtung umfasst:
einen Kanal (**11**) mit einer ersten Öffnung (**38**), in die Luft eingeatmet werden kann, und einer zweiten Öffnung (**30**), aus der ein Patient Luft ziehen kann,
einen Einmalbehälter (**1**) mit einer Öffnung, wobei die Öffnung mindestens teilweise mit einer porösen Membran (**3**) bedeckt ist, die Poren mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 0,25 bis etwa 6,0 µm aufweist, und
eine Formulierung (**5**), die einen pharmazeutisch aktiven Arzneistoff umfasst, wobei die Formulierung durch ihre Fähigkeit gekennzeichnet ist, ein Aerosol von Teilchen zu bilden, das in die Lungen eines Patienten eingeatmet werden kann, wenn die Formulierung durch die Poren der Membran (**3**) bewegt wird,
**dadurch gekennzeichnet**, dass
die Vorrichtung ferner einen Mechanismus (**24**) zum Ausüben einer physikalischen Kraft auf die Arzneistoffformulierung bei der Betätigung, eine Einrichtung (**31**) zum Messen der Luftströmung durch den Kanal und zur Bestimmung der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens, und eine Luftheizvorrichtung (**14**) umfasst, die der in den Kanal gezogenen Luft Energie zuführt,
wobei die Membran (**3**) ausreichend flexibel ist, so dass sie nach außen in einer konvexen Konfiguration in den Kanal vorgewölbt ist, wenn die Kraft darauf ausgeübt wird, und
die Vorrichtung eine handgehaltene, in sich geschlossene Vorrichtung mit einem Gesamtgewicht von 1 kg oder weniger ist.

2. Arzneistoffabgabevorrichtung nach Anspruch 1, bei welcher der Mechanismus zum Ausüben einer physikalischen Kraft auf die Formulierung aus der Gruppe bestehend aus einem Kolben (**24**) und einer Schwingungsvorrichtung (**45**) ausgewählt ist.

3. Arzneistoffabgabevorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, die ferner ein Hygrometer (**50**) zum Messen der Umgebungsluftfeuchtigkeit umfasst, wobei das Hygrometer Informationen liefert, die verwendet werden, um die Energiemenge zu bestimmen, die durch die Luftheizvorrichtung (**14**) zugeführt werden soll.

4. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei welcher der Einmalbehälter eine Wand (**2**) umfasst, die beim Ausüben einer Kraft zusammendrückbar ist.

5. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei der die Öffnung (**6**) einen offenen Kanal bildet, der von der Öffnung zu einer zerbrechbaren Versiegelung (**7**) führt, wobei jenseits der Versiegelung ein Bereich liegt, der von der porösen Membran (**3**) bedeckt ist.

6. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei welcher die Poren eine Querschnittskonfiguration mit einer Öffnung des kleinen Endes mit einem Durchmesser von 0,25 bis 6,0 µm und einer Öffnung des großen Endes vom 2- bis 20-fachen des Durchmessers des kleinen Endes aufweisen.

7. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, die ferner eine Einrichtung (**26**) zum Bestimmen eines Startpunkts zum Drücken von Formulierung durch die Poren der Membran (**3**) auf der Basis von Echtzeitwerten der Einatemströmungsgeschwindigkeit und des Einatemvolumens umfasst.

8. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der die Einrichtung zum Messen mechanisch ist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der die Einrichtung zum Messen elektronisch ist.

10. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei der die poröse Membran (**3**) 10 bis 10000 Poren auf einer Fläche von etwa 0,1 $mm^2$ bis etwa 1 $cm^2$ umfasst.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

**Anhängende Zeichnungen**

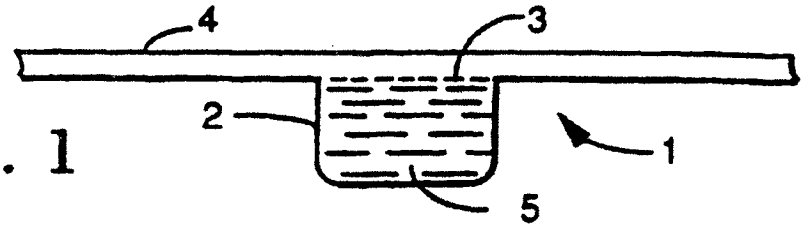


FIG. 1

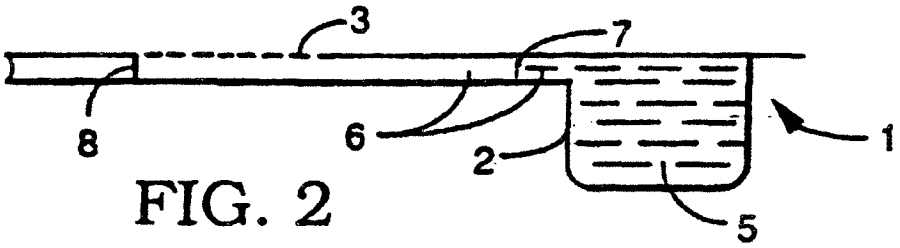


FIG. 2

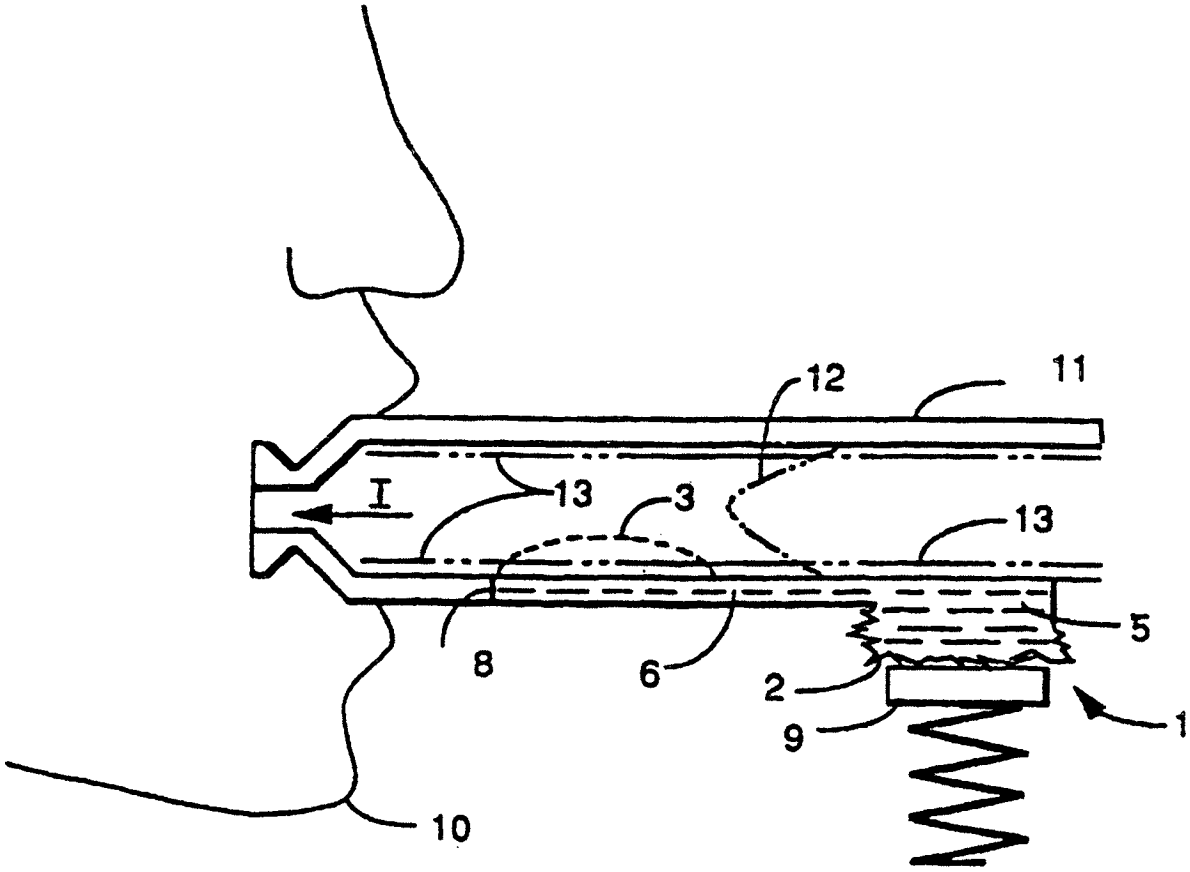


FIG. 3

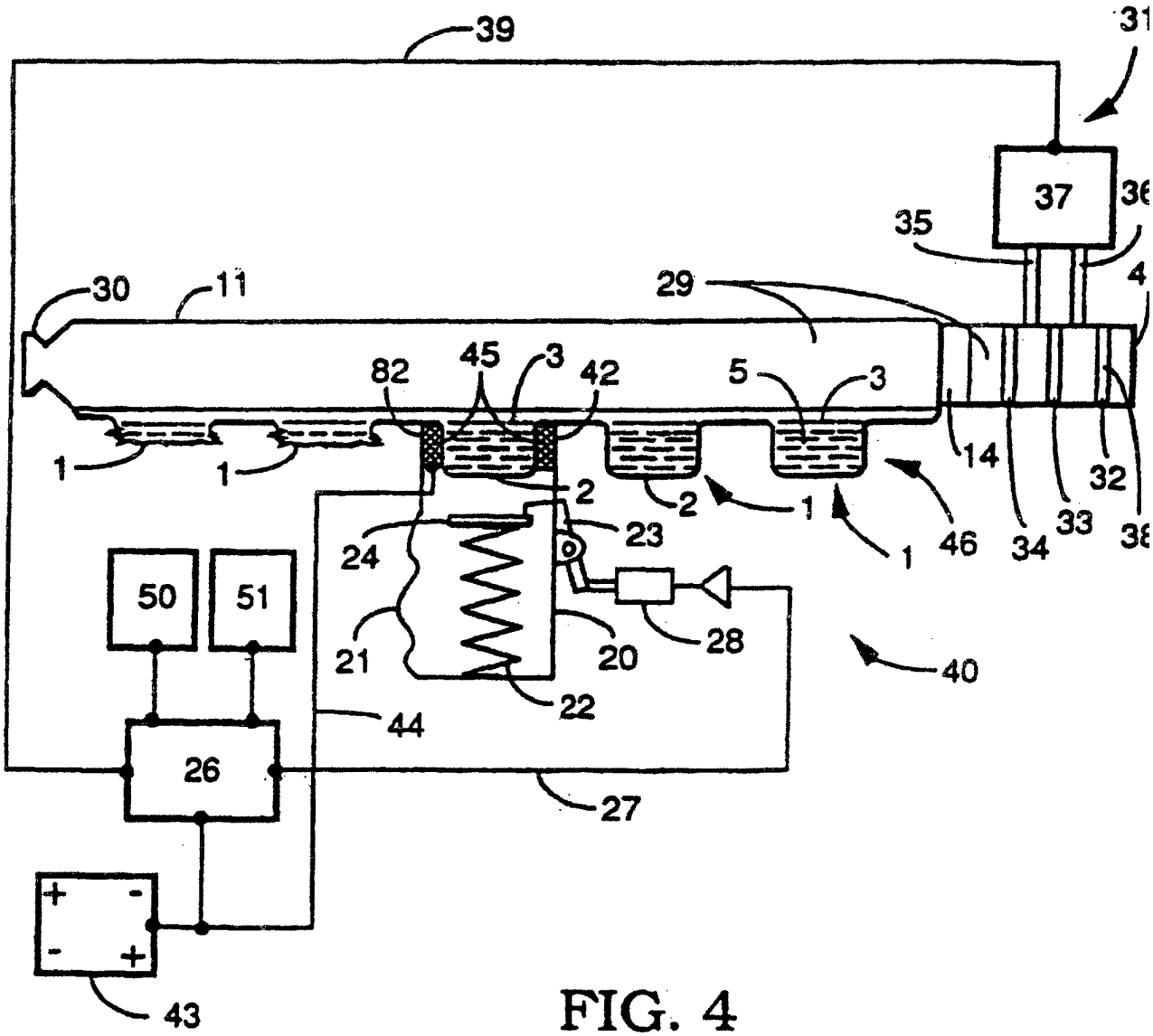
39
31
37
36
35
4
30
11
29
82
45
3
42
5
3
1
1
2
2
1
14
32
33
34
38
46
1
24
23
50
51
21
20
28
40
22
44
26
27
+
-
-
+
43

FIG. 4

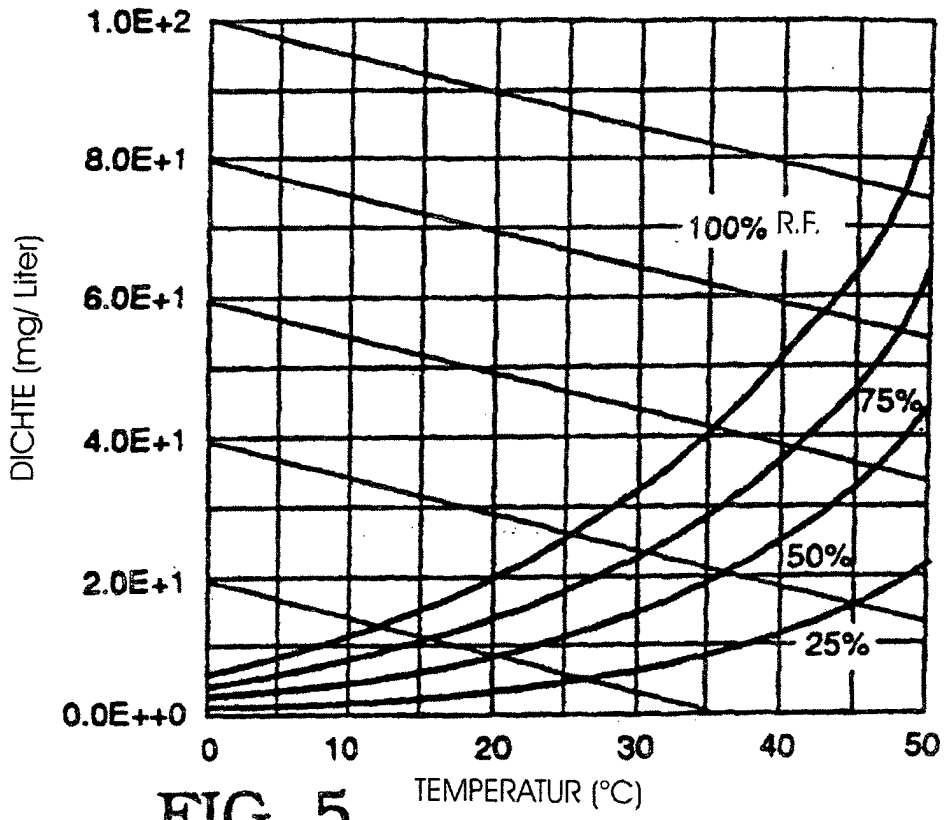
1.0E+2
8.0E+1
6.0E+1
4.0E+1
2.0E+1
0.0E++0
DICHTE (mg/ Liter)
100% R.F.
75%
50%
25%
0
10
20
30
40
50
TEMPERATUR (°C)

FIG. 5

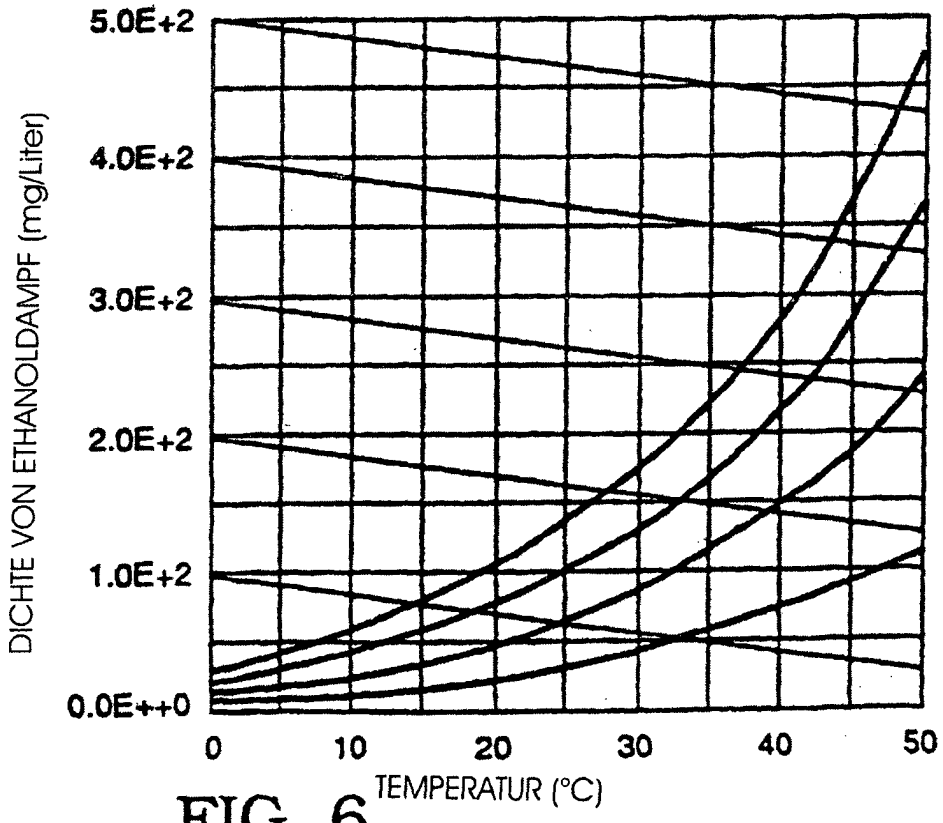
5.0E+2
4.0E+2
3.0E+2
2.0E+2
1.0E+2
0.0E++0
DICHTE VON ETHANOLDAMPF (mg/Liter)
0
10
20
30
40
50
TEMPERATUR (°C)

FIG. 6

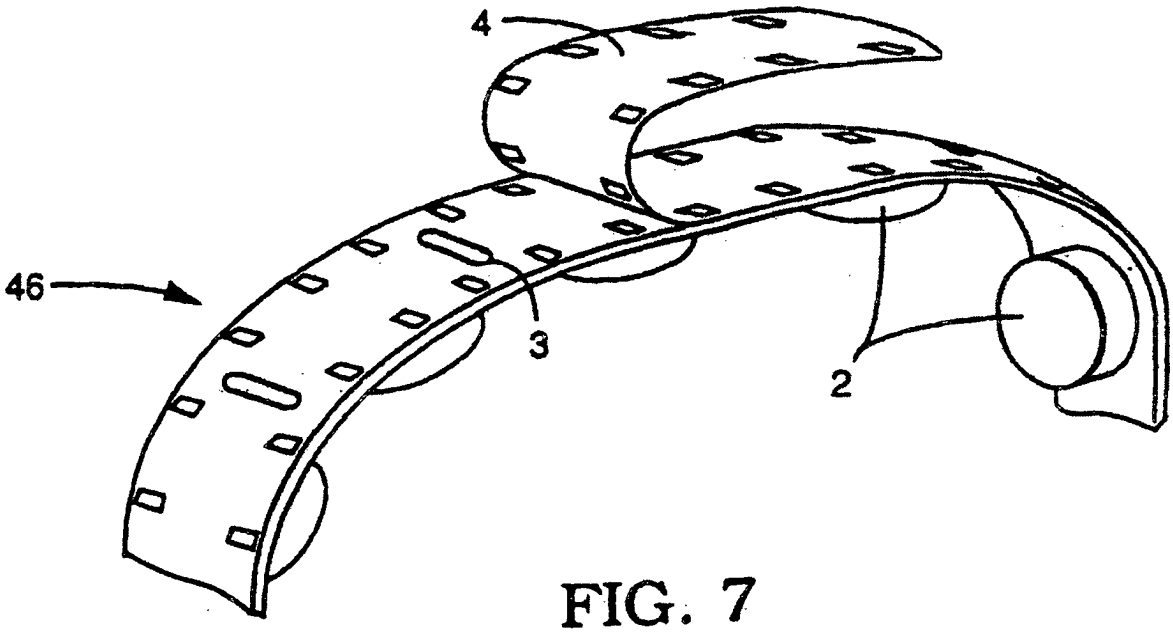


FIG. 7

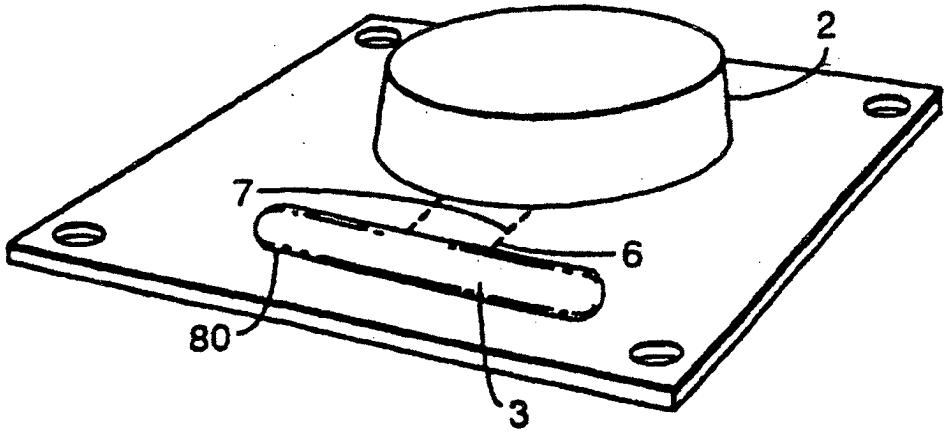


FIG. 8

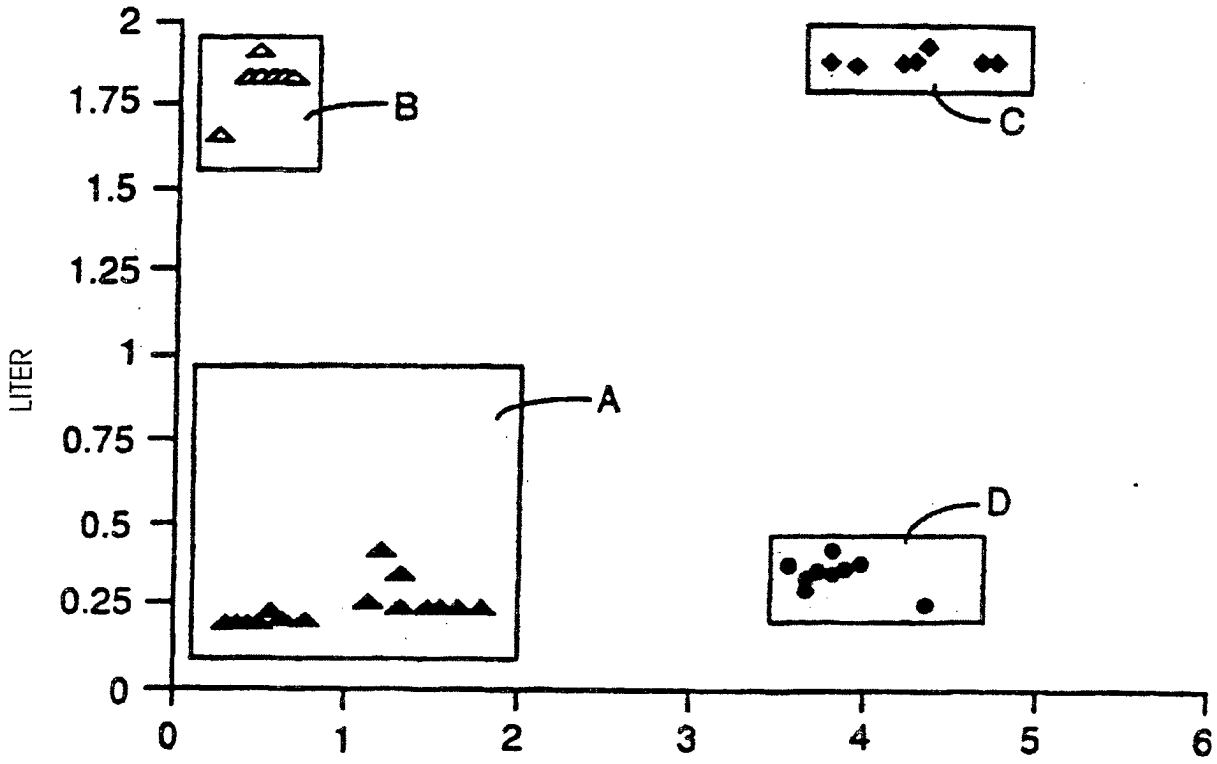
2
1.75
1.5
1.25
1
0.75
0.5
0.25
0
LITER
A
B
C
D
0
1
2
3
4
5
6
LITER/SEKUNDE

FIG. 9

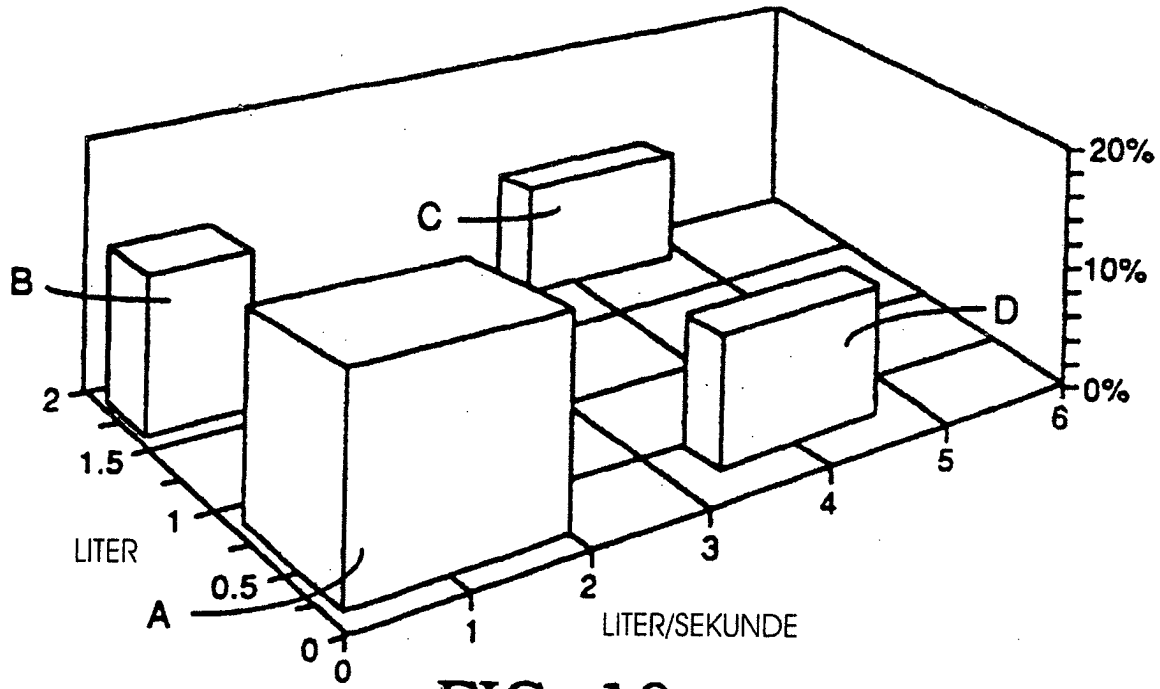
B
C
D
A
20%
10%
0%
2
1.5
1
0.5
0
LITER
0
1
2
3
4
5
6
LITER/SEKUNDE

FIG. 10

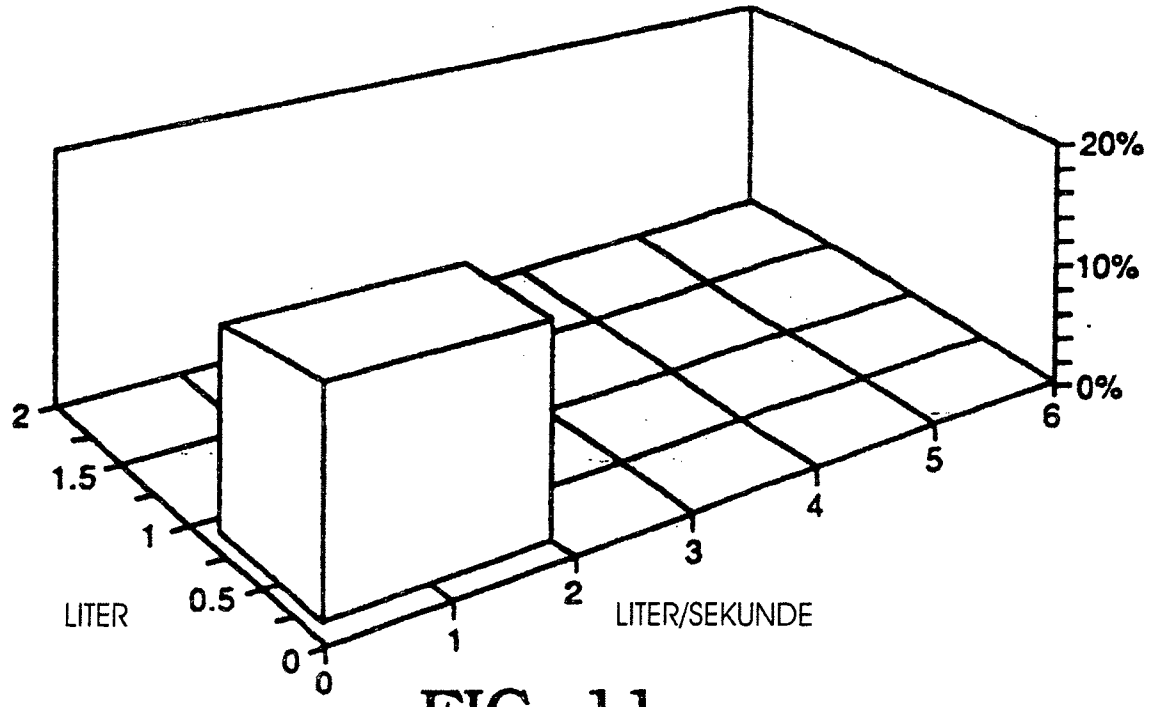
20%
10%
0%
2
1.5
1
0.5
0
LITER
0
1
2
3
4
5
6
LITER/SEKUNDE

FIG. 11

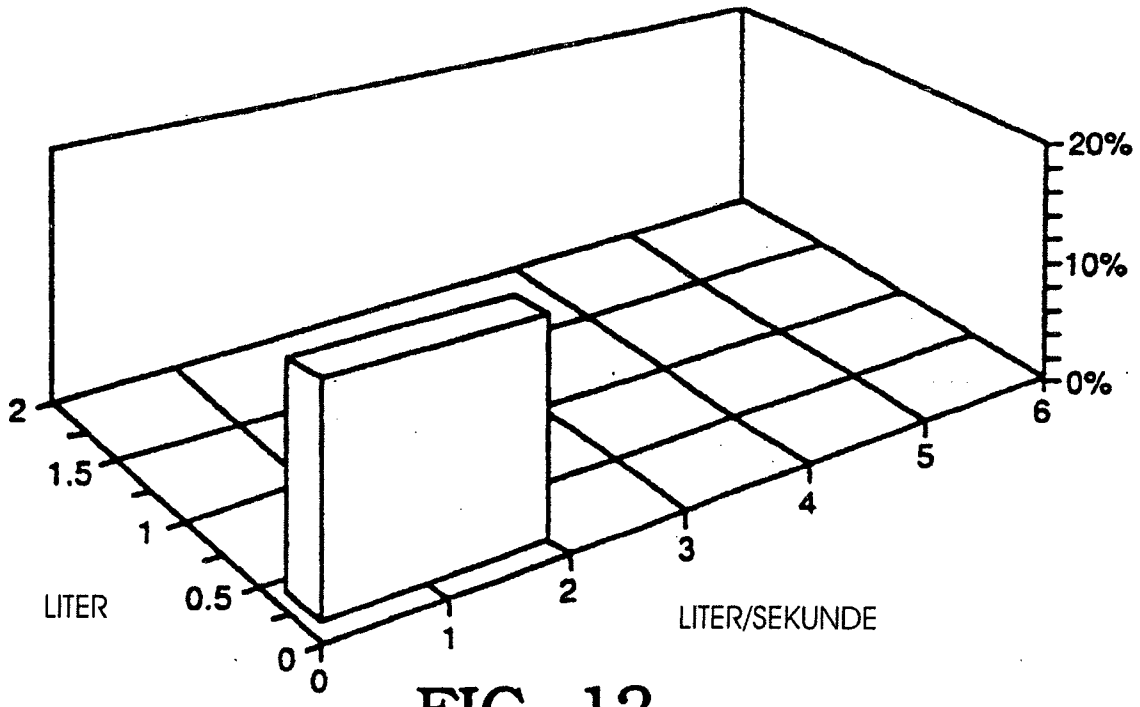
20%
10%
0%
2
1.5
1
0.5
0
LITER
0
1
2
3
4
5
6
LITER/SEKUNDE

FIG. 12

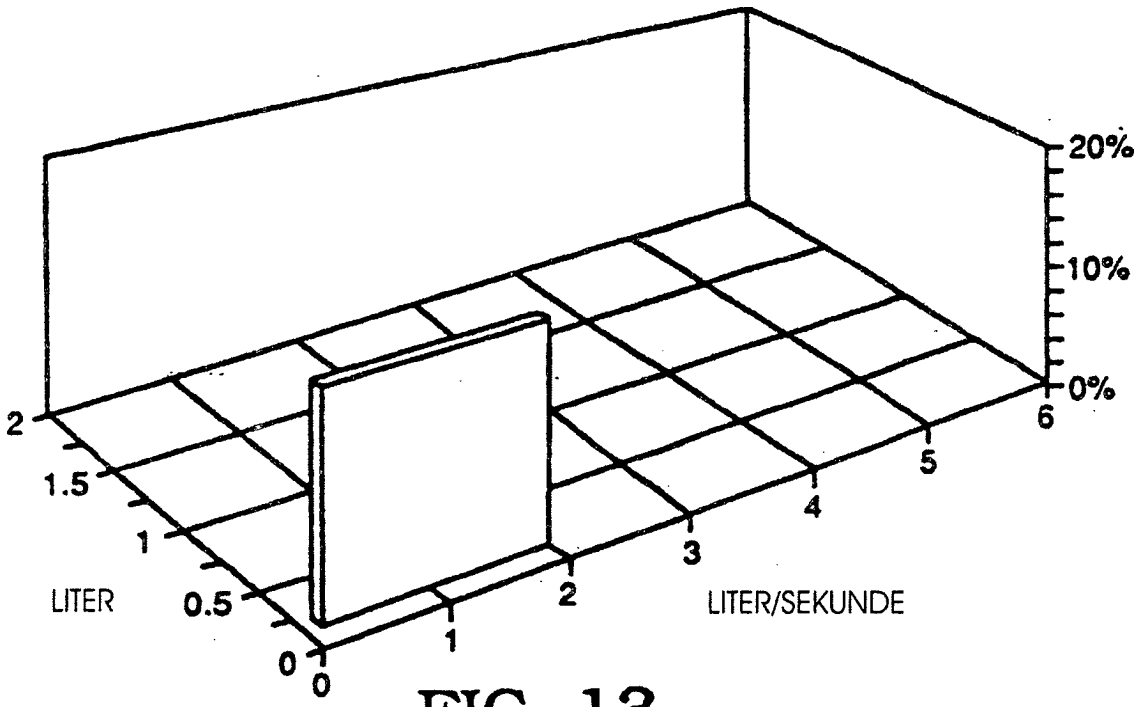


FIG. 13