

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. Januar 2003 (16.01.2003)

PCT

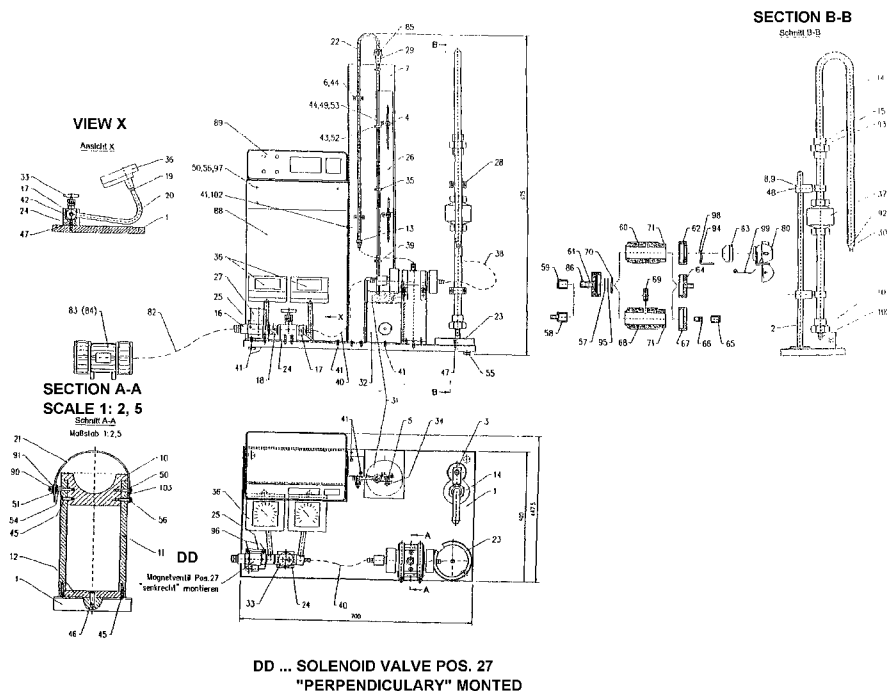
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/004101 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A62B 27/00, G09B 23/28, A61B 5/00, A61M 15/00, 16/00, G01F 1/00, 3/00, 7/00, 11/00, 13/00, A61M 5/172
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07040
- (22) Internationales Anmeldedatum: 26. Juni 2002 (26.06.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 31 516.3 2. Juli 2001 (02.07.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; 55216 Ingelheim/Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WOLF, Harald [DE/DE]; Burg Layen 9, 55452 Rümmlenheim-Burg Layen (DE). FACHINGER, Andreas [DE/DE]; Mittelgasse 6, 55270 Ober-Olm (DE). MEMMESHEIMER, Holger [DE/DE]; Gaulsheimer Str. 3B, 55437 Ockenheim (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CONTROL UNIT FOR FLOW REGULATION

(54) Bezeichnung: STEUER-EINHEIT ZUR FLUSSREGULIERUNG



DD ... SOLENOID VALVE POS. 27  
"PERPENDICULAR" MONTED

(57) Abstract: The invention relates to a control unit for flow regulation, to be used in a device for checking the output of a dose of powder from a powder inhaler. The invention also relates to a header (60, 68) for using in connection with the control unit (89), and to a device containing said control unit (89) and said header (60, 68).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 03/004101 A1



eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

---

**(57) Zusammenfassung:** Gegenstand der Erfindung ist eine Steuereinheit zur Flussregulierung zum Einsatz in einer Vorrichtung zur Prüfung der Ausbringung einer Pulverdosis aus einem Pulverinhalator, ein Sammelrohr (60, 68) zur Verwendung in Verbindung mit der Steuereinheit (89) sowie eine Vorrichtung enthaltend die Steuereinheit (89) und das Sammelrohr (60, 68).

## Steuereinheit zur Flussregulierung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Steuereinheit zur Flussregulierung, die in Verbindung mit einem Sammelrohr zur Ermittlung der Gleichförmigkeit einer aus einem Pulverinhalator ausgebrachten Medikamentendosis bzw. in Verbindung mit einem (Kaskaden-) Impaktor zur Ermittlung der Verteilung des aerodynamischen Feinanteils in dieser ausgebrachten Dosis eingesetzt wird. Die Erfindung betrifft außerdem Mess- und Dosis-Sammelrohre zur Verwendung in Verbindung mit der Steuereinheit, sowie ein Verfahren zur Ermittlung der genannten Parameter unter Einsatz der Steuereinheit und der Sammelrohre.

Für die Wirksamkeit eines Medikaments, das als Inhalationspulver aus einem Inhalator (z.B. einem Einzeldosis-Inhalator wie dem „HandiHaler ®“ oder dem „Inhalator Ingelheim“ oder einem Mehrdosis-Inhalator) freigesetzt wird, ist die abgegebene Wirkstoffmenge und deren aerodynamische Partikelgrößenverteilung entscheidend. Diese Prüfparameter dienen der Beurteilung der Qualität des Arzneimittels und sind im Rahmen von Stabilitätsprüfungen zu ermitteln. Die Verfahren zur Bestimmung dieser Parameter sind in der US-Pharmakopoe 24, S. 1896 ff. (nachfolgend: USP) und der Europäischen Pharmakopoe, 3. Auflage, Nachtrag 2000, S. 1540 ff. und S. 101 ff. (nachfolgend: EP) normiert. Die Pharmakopöen enthalten Vorgaben für die bei der Bestimmung einzuhaltenden physikalischen Parameter (z.B. die Größe des zur Ausbringung der Medikamentendosis anzulegenden Unterdrucks) und den grundlegenden Aufbau der für diese Bestimmungen einzusetzenden Vorrichtungen. Die EP/USP enthält z.B. die in Fig. 1 und Fig. 2 gezeigten Schemazeichnungen.

Das Prinzip der Bestimmung der abgegebenen Wirkstoffmenge bzw. der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung beruht darauf, dass bei einem definiert angelegten Volumenstrom der Wirkstoff aus einem Inhalator ausgebracht wird. Die abgegebene Pulvermenge wird in einer speziellen Vorrichtung (Dosis-Sammelrohr bzw. Kaskadenimpaktor) vollständig aufgefangen und anschließend der quantitativen Analyse zugeführt.

Wie in Fig. 1 und Fig. 2 zu sehen ist, besteht die in der EP/USP schematisch gezeigte Vorrichtung aus einer Saugereinheit in Form einer Vakuumpumpe, einem durch eine Schaltuhr

steuerbaren 2-Wege-Magnetventil, einem Durchflusskontrollventil sowie einem Sammelrohr bzw. einem Impaktor. Vakuumpumpe und 2-Wege-Magnetventil, 2-Wege-Magnetventil und Durchflusskontrollventil sowie Durchflusskontrollventil und Sammelrohr bzw. Kaskadenimpaktor sind miteinander verbunden. P1, P2 und P3 bezeichnen Positionen, an denen Druckmessgeräte angebracht werden können.

Bei der Durchführung der Bestimmung wird durch den Sog der Vakuumpumpe im Sammelrohr bzw. im Kaskadenimpaktor ein definierter Unterdruck erzeugt. Durch den Unterdruck wird der Inhalator von einem bestimmten Volumenfluss durchströmt, wodurch Pulverpartikel aus dem Inhalator in das Dosis-Sammelrohr bzw. den Impaktor ausgebracht werden. Die darin aufgefangene Wirkstoffmenge wird anschließend mit einer geeigneten Methode, beispielsweise HPLC, quantifiziert.

Um die Messungen unter standardisierten und reproduzierbaren Bedingungen durchführen zu können, muss vor allem ein definierter Volumenfluss, mit dem die Ausbringung der Medikamentendosis aus dem Inhalator erfolgt, gewährleistet werden. Die EP/USP geben z.B einen Volumenfluss von 4 Litern vor („gefordertes Saugvolumen“). Um das geforderte Saugvolumen zu erreichen, wird ein vorgegebener Unterdruck von 4 kPa an die Vorrichtung angelegt. Die Größe des Volumenstroms hängt stark von der Konstruktionsweise der Apparatur und deren Bestandteile ab, die sich in einem bestimmten Strömungswiderstand niederschlägt. Aus dem Volumenstrom lässt sich dann errechnen, wie lange der definierte Unterdruck anliegen muss (z.B. das Magnetventil in Fig. 1 oder Fig. 2 geöffnet sein muss), damit bei einem Messvorgang mit angeschlossenem Inhalator ein Volumenfluss von 4 l erreicht wird („Saugzeit“; Details s. unten). Damit hängt die Genauigkeit der Messung u.a. von der genauen Kontrolle der Saugzeit und der genauen Bestimmung des Volumenflusses ab. Bezüglich des letztgenannten Parameters macht die USP/EP folgende Vorgaben: In der USP werden für die Ausbringung  $\pm 5\%$  für den Volumenfluss von 4 l, den Volumenstrom (Q) und die Zeit angegeben. Bei der aerodynamischen Teilchengrößenverteilung (PSD) werden nur  $\pm 5\%$  für die Zeit gefordert. Die EP lässt bei der Ausbringung bei einem Volumenstrom von max. 100 l eine Toleranz von  $\pm 5\%$  zu. Bei der PSD werden  $\pm 5\%$  für den Volumenstrom (Q) und die Zeit verlangt.

Geräte, die sich für Messungen nach den Vorgaben der EP/USP eignen, waren zum Zeitpunkt der Erfindung auf dem Markt nicht erhältlich. Versuche, auf der Basis der in der EP/USP enthaltenen schematischen Zeichnungen entsprechende Messvorrichtungen in eigener Fertigung zu realisieren, blieben zunächst erfolglos. Insbesondere zeigte sich, dass mit einem wie in Fig. 1 und Fig. 2 gezeigtem Aufbau der Vorrichtungen in keinem Fall ein hinreichend konstanter Volumenstrom gewährleistet werden kann (interner Stand der Technik).

Darüber hinaus zeigte sich bei den genannten Versuchen, dass immer dann, wenn die probebeweise in das Sammelrohr ausgebrachten Pulvermengen gering waren (z.B. im Bereich von 4 – 5  $\mu\text{g}$ ), bei der anschließenden quantitativen Bestimmung des Sammelrohrinhalts erhebliche Schwankungen auftraten. Dies konnte darauf zurückgeführt werden, dass Pulver in den in Fig. 1 mit P 1 bezeichneten Bereich (Anschlussstelle für ein Druckmessgerät) eingedrungen war und daher bei der quantitativen Bestimmung des Sammelrohrinhalts nicht erfasst wurde.

Es ist daher eine Aufgabe der Erfindung eine Vorrichtung bereit zu stellen, mit der die nach EP/USP vorgeschriebenen Messungen zur Ermittlung der Gleichförmigkeit einer aus einem Pulverinhalator ausgebrachten Medikamentendosis bzw. zur Ermittlung der Verteilung des aerodynamischen Feinanteils dieser Dosis mit der erforderlichen Genauigkeit durchgeführt werden können.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, ein Sammelrohr und ein Verfahren unter Verwendung eines solchen Sammelrohres bereitzustellen, durch die der oben genannte Nachteil, nämlich eine Verfälschung des Messergebnisses durch Pulvermengen, die sich im Anschlussbereich P 1 verfangen, vermieden werden kann.

Die Aufgaben werden gelöst durch eine Steuereinheit gemäß den Ansprüchen 1 - 5 sowie Sammelrohren gemäß den Ansprüchen 6 oder 7 zur Verwendung in einer Vorrichtung gemäß der EP/USP sowie durch ein Verfahren gemäß dem Anspruch 9.

Die Steuereinheit zur Flussregulierung basiert auf dem in Fig. 1 und Fig. 2 gezeigten grundlegenden, durch die EP/USP vorgegebenen Aufbau und enthält damit ein durch eine

Schaltuhr (G; die Buchstabenbezeichnungen beziehen sich auf Fig. 1) steuerbares Magnetventil (E), vorzugsweise ein 2-Wege-Magnetventil, die Schaltuhr (G), ein mit dem Magnetventil (E) über ein schlauch- oder rohrartiges Verbindungsstück in Verbindung stehendes Durchflusskontrollventil (H), eine Saugvorrichtung, vorzugsweise eine Vakuumpumpe (F), die an dem Ventil (E) angeschlossen ist, sowie ein Verbindungsstück (D), das vom Durchflusskontrollventil (H) über das Filter (B) zum Sammelrohr (A) bzw. zum Impaktor (Fig. 2) führt. Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung enthält die Steuereinheit darüber hinaus ein Mittel zur Messung des Luftvolumenstromes, wobei dieses Mittel zur Messung des Luftvolumenstromes kalibrierbar ist und, vorzugsweise, ein kalibrierbarer mechanischer oder elektrischer Flügelradströmungssensor ist.

Weiter haben die Erfinder gefunden, dass ein besonders gleichmäßiger Volumenstrom erreicht werden kann, wenn an der Einlaufstrecke des Strömungssensors (bzw. dem an diesem angeformten Ansaugrohr) ein Dämpfungsfilter angebracht wird.

Es wurde gefunden, dass durch die Verwendung des kalibrierbaren Sensors, ggf. in Kombination mit einem entsprechend in der Einlaufstrecke platzierten Dämpfungsfilter, Flussschwankungen in der Anzeige von ca. 2 l auf 0,1 bis maximal 0,2 l herabgesetzt werden können.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung enthält die Steuereinheit zwei Vakuummessgeräte zur Messung des Unterdrucks auf jeweils einer Seite des Durchflusskontrollventils (Anschlussstellen P 2 und P 3 in Fig. 1 und Fig. 2). Die Luftleitung zu den Vakuummessgeräten erfolgt dabei über jeweils eine Kapillare, die von einem stabilen Außenrohr ummantelt ist. Dieses Rohr dient zum einen als Halterung für das Vakuummessgerät und zum zweiten als Schutz für die Kapillare.

Vorzugsweise enthält die Steuereinheit ein Steuergerät, über das die Steuerung der Ventilöffnung mittels der Schaltuhr erfolgt. Weiter vorzugsweise ist in das Gehäuse des Steuergerätes die Anzeige des Messgerätes für den Flügelradströmungssensor integriert.

Weiter vorzugsweise sind zumindest das Magnetventil, das Durchflusskontrollventil und der Durchflusssensor auf einer gemeinsamen Grundplatte montiert.

Die Ventilsteuerung über das Steuergerät ermöglicht die Einstellung der Ventilöffnung. Variiert werden kann bei einem Ausbringungsvorgang die Dauer der Ventilöffnung. Die eingebaute Flussmessstelle (Flügelradströmungssensor) dient der Flussüberwachung. Die konstruktive Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Steuereinheit gewährleistet, dass bei  
5 jedem Versuch reproduzierbar die gleiche Luftmenge angesaugt wird und dass keine größeren Druckschwankungen auftreten.

Des Weiteren stellt die Erfindung ein Sammelrohr zur Verwendung an einer Steuereinheit  
10 gemäß einem der Ansprüche 1 - 5 in Form eines Hohlzylinders bereit, dadurch gekennzeichnet, dass die innere Oberfläche des Sammelrohrs eine Rauhtiefe von maximal 6,3 aufweist. Die Rauhtiefe wird erreicht durch den Einsatz spezieller Drehwerkzeuge (Schneidplatten). Der Material- und Werkzeughersteller gibt gewisse Schnittwerte als Richtwerte vor, wodurch die geforderte Rauhtiefe zu erreichen ist.

15 Außerdem besitzt das erfindungsgemäße Sammelrohr an der einen Seite zwei Einkerbungen zur Aufnahme je eines O-Rings und ist an der anderen, saugseitig gelegenen Seite konisch geformt. Die konische Ausprägung sorgt für einen zweiseitigen Druck auf den Dicht- ring beim Aufschrauben des Unterteils. Dadurch wird das Saugen von Nebenluft über das  
20 Gewinde so gut wie ausgeschlossen.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist eine Vorrichtung zur Flussregulierung nach EP/USP, die eine Steuereinheit wie zuvor erläutert, eine Vakuumpumpe und entweder ein Mess- oder Dosis-Sammelrohr oder einen Kaskaden-Impaktor enthält.

25 Schließlich stellt die Erfindung ein Verfahren zur Bestimmung der Gleichförmigkeit einer aus einem Pulverinhalator ausgebrachten Medikamentendosis bereit, bei dem unter Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung in einem ersten Schritt unter Verwendung eines Mess-Sammelrohres die Saugzeit ermittelt wird, mit der das geforderte Saugvolumen  
30 erreicht wird, und in einem zweiten Schritt unter Verwendung eines Dosis-Sammelrohres in der ermittelten Saugzeit Pulver aus einem am Dosis-Sammelrohr angebrachten Pulverinhalator in das Dosis-Sammelrohr ausgebracht wird.

Die Erfindung wird nachstehend anhand der Figuren näher erläutert. Dabei zeigt

**Fig. 1** eine Schemazeichnung einer Vorrichtung zur Bestimmung der abgegebenen Wirkstoffmenge gemäß der Europäischen Pharmakopoe, 3. Auflage, Nachtrag 2000;

5

**Fig. 2** eine Schemazeichnung einer Vorrichtung zur Bestimmung der aerodynamischen Partikelgröße gemäß der Europäischen Pharmakopoe, 3. Auflage, Nachtrag 2000;

**Fig. 3** eine Ansicht der erfindungsgemäßen Vorrichtung aus Steuereinheit zur Flussregulierung mit angeschlossener Saugvorrichtung und Mess-/Dosis-Sammelrohren mit zugehörigen Teilen sowie drei Schnitt- und Ansichtsbilder einzelner Bestandteile der Vorrichtung;

**Fig. 4** eine Ansicht der erfindungsgemäßen Vorrichtung aus Steuereinheit zur Flussregulierung mit angeschlossener Saugvorrichtung und Kaskadenimpaktor mit zugehörigen Teilen;

**Fig. 5** das an P2 oder P3 angebrachte und zum Vakuummessgerät führende Halterohr mit innen verlegter Kapillare im Schnitt;

20

**Fig. 6** ein Dosis-Sammelrohr (A) und ein Mess-Sammelrohr (B) jeweils im Längs- und Querschnitt;

**Fig. 7** einen Adapter zum Anschluss des Inhalators an das Dosis-Sammelrohr im Längs- und Querschnitt;

25

**Fig. 8** einen Adapter zum Anschluss unterschiedlich dimensionierter Sammelrohre;

**Fig. 9** einen Saugfinger; und

30

**Fig. 10** einen Dichtring.

Die in den Abbildungen z.T. angegebenen Abmessungen und Toleranzen sind als Beispiele besonders bevorzugter Ausführungsformen anzusehen und dürfen nicht als den Schutzzumfang begrenzend ausgelegt werden.

5 **Fig. 1 und Fig. 2** sind Abbildungen aus der Europäischen Pharmakopoe, Nachtrag 2000, und zeigen schematisch den grundlegenden Aufbau von Vorrichtungen zum Ermitteln der Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis von Pulverinhalatoren bzw. zum Ermitteln der aerodynamischen Partikelgröße.

10 Über eine Vakuumpumpe wird ein Unterdruck erzeugt. Über ein 2-Wege-Magnetventil und ein Durchflusskontrollventil wird der Volumenstrom im Sammelrohr bzw. im Impaktor gesteuert. Vakuumpumpe, Ventile und Sammelrohr bzw. Impaktor sind durch Verbindungsschläuche bzw. Verbindungsstücke miteinander verbunden. Das 2-Wege-Ventil wird durch eine Schaltuhr gesteuert. „P1“, „P2“ und „P3“ bezeichnen die Stellen, an denen  
15 Druckmessungen erfolgen können.

Im Einzelnen sind in Fig. 1 folgende Komponenten abgebildet: Die Pumpe F ist mit dem Magnetventil durch einen kurzen und/oder weiten Vakuumschlauch (innerer Durchmesser  $D_i \geq 10$  mm) und Verbindungsstücke verbunden. Das 2-Wege-Ventil E öffnet mit geringem Luftwiderstand, muss einen  $D_i$  von  $\geq 8$  mm und eine maximale Ansprechzeit von 100  
20 ms besitzen. Das Magnetventil E kann über eine Schaltuhr G über die erforderliche Dauer geöffnet werden und ist mit einem Durchfluss-Kontrollventil H über ein Verbindungsstück C ( $D_i \geq 8$  mm; z.B. eine kurze Metallverbindung mit einer Abzweigung mit kleinem Durchmesser zum Messpunkt P3) verbunden. Das Durchfluss-Kontrollventil H ist ein Re-  
25 gulierventil mit einem  $C_v$ -Wert  $\geq 1$ . Hieran schließt sich eine kurze Metallverbindung mit einer Abzweigung mit kleinem Durchmesser zum Messpunkt P2 an. Mit einem Vakuumschlauch D mit  $D_i = 8 \pm 0,5$  mm und Länge  $L = 50 \pm 10$  cm wird das Sammelrohr bzw. der Impaktor an die Steuereinheit angeschlossen. Zur Einstellung des Unterdruckes ist ein Vakuumschlauch an P 1 am Sammelrohr A mit einem Manometer zu verbinden. Der an-  
30 gelegte Volumenstrom lässt sich durch eine Verbindung (Adapter/Siliconschlauch) am Eingang des Sammelrohrs A zum Flügelradströmungssensor messen. Gemäß der gezeigten Abbildung soll das Sammelrohr einen inneren Durchmesser von 34,85 mm und eine Länge von 12 cm besitzen. An der saugseitigen Rückwand ist das Sammelrohr A mit einem Filter

B, z.B. einem Glasfaserfilter, versehen. An den saugseitig bzw. Sammelrohr-seitig angeordneten Druckmessstellen P3 und P2 wird der Absolutdruck gemessen, an P1 der Differenzdruck gegenüber dem atmosphärischen Druck.

5 In Fig. 2 ist die Vakuumpumpe mit D, das Magnetventil mit C, die Schaltuhr mit E, das Verbindungsstück mit A, das Durchflusskontrollventil mit F und der Verbindungsschlauch mit B bezeichnet. Anstelle des Sammelrohrs A in Fig. 1 ist ein Impaktor an den Verbindungsschlauch B angeschlossen.

10 Die Funktionsweise der in Fig. 1 und 2 gezeigten Vorrichtungen ist in der Einleitung erläutert.

**Fig. 3** zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung mit einer erfindungsgemäßen Steuereinheit, einer daran angeschlossenen Saugvorrichtung 83 (z.B. einer Vakuumpumpe 84) und  
15 einem über die Schlauchverbindung 40 an die Steuereinheit angeschlossenen Mess-Sammelrohr. (Die Schlauchverbindung 39 wird zur Einstellung des Druckabfalls, die Schlauchverbindung 38 zur Bestimmung des angelegten Volumenstroms hergestellt.)  
Rechts neben der Apparatur sind ein Mess-Sammelrohr 68 und ein Dosis-Sammelrohr 60 mit weiteren Anschlussteilen gezeigt. Die Schnittzeichnungen durch die Ebenen A-A und  
20 B-B zeigen einen Sammelrohrhalter bzw. einen Flügelradmesssensor mit Anschlussteilen. Ansicht X zeigt ein Vakuummessgerät mit Anschlussteilen in der Seitenansicht.

An die Steuereinheit wird zur Erzeugung des erforderlichen Soges eine Saugvorrichtung 83, z.B. eine Vakuumpumpe 84 angeschlossen. Um die Steuereinheit mit möglichst geringen  
25 Flussschwankungen betreiben zu können, ist ein entsprechendes Saugvolumen erforderlich. Voraussetzung hierfür ist daher eine geeignete Vakuumpumpe mit einem ausreichenden Saugvermögen. Geeignet ist z. B. die Vakuumpumpe ME 16 oder die chemoresistente ME16 C der Fa. Vacuubrand GmbH, Wertheim. Die Wahl ist abhängig von der jeweiligen Belastung durch eingesaugte Gase oder Lösungsmitteldämpfe. Hierbei handelt  
30 es sich um eine einstufige trockenverdichtende Membran-Vakuumpumpe. Durch die Verschaltung der einzelnen Pumpenköpfe wird ein Saugvermögen von bis zu 10,1 m<sup>3</sup>/h erreicht. Bei der genannten Pumpe öffnen und schließen die Flatterventile durch die Gasströmung selbsttätig. Wird am Auslassstutzen zum Absaugen schädlichen Gase oder Lö-

sungsmitteldämpfen ein Schnüffelvakuum angeschlossen, so ist darauf zu achten, dass dies nicht angelegt ist, wenn die Pumpe außer Betrieb ist, da hierbei die Flatterventile Schaden nehmen könnten. Die Pumpe erreicht die volle Saugleistung und den Enddruck erst bei erreichter Betriebstemperatur. Dies ist in der Regel nach ca. 15 Minuten der Fall. Eine  
5 Mindestvorwärmzeit von 15 Minuten ist daher zu berücksichtigen. Die Betriebsanleitung des Gerätehersteller ist zu beachten.

Alternativ können auch andere Saugvorrichtungen eingesetzt werden, solange der erforderliche „kritische Durchfluss“ (s. unten) erreicht wird.

10

Die Vakuumpumpe ist mit einem Vakuumschlauch 82, z. B. einem formstabilen Kautschuk-Vakuumschlauch (DN 20,  $D_a = 45$  mm,  $d_i = 19$  mm) mit der Steuereinheit verbunden.

15 Die Steuereinheit selbst besteht aus mehreren Einzelteilen:

Ein Magnet-Ventil 27 gesteuert über eine Zeitschaltuhr (Timer) dient dazu, über eine vorgegebene Zeit bei konstantem Volumenfluss ein definiertes Saugvolumen durch den Inhalator und das Dosis-Sammelrohr (bzw. den Kaskadenimpaktor) zu schalten. Es eignet sich  
20 u.a. ein Magnetventil der Fa. Bürkert, Filderstadt (Best.Nr. 062 347 E). Das Gehäuseteil ist hierbei aus Edelstahl (1.4581), die Schaltzeiten beim Öffnen liegen zwischen 10 - 20 ms, beim Schließen zwischen 20 - 30 ms, die Nennweite beträgt 10 mm, der  $C_v$  - Wert  $1,5 \text{ m}^3/\text{h}$  (Wasser). Die Spannung beträgt 24 V und die Frequenz 50 Hz.

25 Geeignet sind jedoch auch alle anderen Ventile, die die Anforderungen und Vorgaben der USP/EP erfüllen, nämlich einen inneren Durchmesser von gleich oder größer 8 mm und eine maximale Ansprechzeit von kleiner 100 ms besitzen.

Außerdem sind in Fig. 3 im Zusammenhang mit dem Ventil 27 ein Haltewinkel 25 und  
30 eine Schlauchtülle 16 für das Ventil 27 sowie Befestigungsmittel 41 und 96 gezeigt.

Ein Durchflusskontrollventil 33 mit Regulierhahn dient zur manuellen Einstellung des erforderlichen Druckabfalls. Mit diesem Durchflusskontrollventil 33 wird - bei geöffnetem

Magnetventil 27 - ein definierter Druckabfall, insbesondere ein Druckabfall von 4,0 kPa (Vorgabe aus EP/USP) eingestellt. Dies entspricht umgerechnet 40,8 cm Wassersäule, abgelesen am Lineal 26 des Manometer 22, 29. Der angelegte Unterdruck wird, wie später noch im Detail erläutert wird, mit Hilfe eines Mess-Sammelrohrs 68 und daran angeschlossenen Differenzdruck-Messinstrument (Manometer) 22, 29 eingestellt.

Als Durchflusskontrollventil 33 wird beispielsweise ein Feinreguliernadelventil der Fa. Hoke mbH, 60314 Frankfurt, eingesetzt, das einen  $C_v$ -Faktor von 1,2 besitzt. Es eignen sich jedoch auch andere Ventile, solange der von der EP/USP geforderte  $C_v$ -Wert von größer 1 gewährleistet ist.

Außerdem gezeigt ist ein Halter 24 für das Durchflusskontrollventil 33.

Auf beiden Seiten des Durchflusskontrollventils 33 befindet sich ein Anschluss 18 (hier mit Doppelnippel) bzw. 17 (hier mit Schlauchtülle) für je ein Druck-/Vakuummessgerät 36. Mit diesen, neben dem Durchflusskontrollventil angebrachten Druck-/Vakuummessgeräten 36 wird der absolute Druck auf beiden Seiten des Durchflusskontrollventils 33 gemessen. Ist das Druckverhältnis zwischen den Druckmesspunkten P3 und P2 (vgl. Fig. 1 und Fig. 2) gleich oder kleiner 0,5, so ist die Forderung nach dem „kritischen Durchfluss“ laut USP/EP erfüllt. Bei angelegtem Fluss muss der oben genannte Wert mindestens erreicht werden. Wird dieser nicht erreicht, ist eine kräftigere Saugereinheit anzuschließen.

Als Druck-/Vakuummessgeräte 36 können beispielsweise die vollelektronischen Vakuummessgeräte der Fa. Vacuubrand, Wertheim, eingesetzt werden. Die Geräte haben laut Hersteller einen Messbereich von 1 bis 1080 mbar (Messgenauigkeit nach erfolgtem Abgleich und gleichbleibender Temperatur von  $\leq \pm 1$  mbar).

Außerdem enthält die Steuereinheit ein Steuergerät 89. Dieses enthält eine Anschlussbuchse für das 2-Wege-Magnetventil 27, ggf. (mit Kontrollleuchte), eine Zeitschaltuhr (vorzugsweise eine Digitalzeitschaltuhr), nachfolgend auch „Timer“ oder „Schaltuhr“ genannt, zur Ansteuerung des 2-Wege-Magnetventils 27 sowie einen Auslöser zum Starten der Zeitschaltuhr (z.B. eine Start-Taste). Die Schaltuhr ist vorzugsweise für Messungen mit einem

Einstellbereich von 0,001 s bis z.B. 9999 h (Einstellgenauigkeit bei der Messung von 2 Stellen hinter dem Komma, Toleranzgrenze  $\pm 0,3s$  bei Kalibrierbereich von 5-7s) geeignet. Optional enthält das Steuergerät 89 außerdem eine Netzkontrollleuchte, eine Anschlussbuchse für den Flügelradströmungssensor 37, eine Anzeige für den Durchfluss am Flügelradströmungssensor 37 sowie einen (Kipp-)Schalter für wahlweise Dauer- oder Zeitbetrieb des Magnetventils 27.

Das Steuergerät 89 wird vorzugsweise über ein Halteblech 88 und die Grundplatte 1 fest mit den restlichen Komponenten der Steuereinheit verbunden. Dies ist vorteilhaft, da Steuereinheit und Flügelradströmungssensor als zusammengehörige Einheit kalibriert werden müssen. Durch die feste Verbindung der Komponenten miteinander wird die Zuordnung der einzelnen Teile zueinander gewährleistet. Die Bezugszeichen 41, 50, 56, 97 und 102 bezeichnen Teile von Befestigungsmitteln (z.B. 41 und 56: Linse Flanschkopfschraube mit Innensechskant; 50: Unterlegscheibe; 97: Hutmutter; 102: Sechskantmutter).

Das Manometer bestehend aus 22, 29, 7, 26 und diversen anderen Teilen ist als Differenzdruck-Messinstrument ausgebildet und dient der Anzeige und Einstellung des vorgegebenen Druckabfalls (4,0 kPa). Die Einstellung des Druckabfalls erfolgt immer in Verbindung mit dem jeweiligen Device (z.B. dem Inhalator „HandiHaler®“ 80) oder einem geeigneten Ersatzwiderstand 66, welcher den Strömungswiderstand, z.B. den Inhalator „HandiHaler®“ 80 mit eingelegter Kapsel, simuliert. Das Manometer besteht z.B., wie in Fig. 3 gezeigt, aus einem Metallrohr 22, aus einem Glas-Steigrohr 29 mit verschiebbarem Lineal 26 (z.B. 50 cm) zur Messung der Wassersäule. Das Steigrohr 29 taucht in ein mit Wasser gefülltes Gefäß 31, dessen Durchmesser mindestens das 20-fache des Innendurchmessers des Steigrohres 29 haben sollte (z.B. eine Kristallisierschale). Zur besseren Benetzung des Steigrohres 29 werden einige Tropfen Spülmittel dem Wasser zugesetzt. Am Steigrohr 29 ist ein Metallrohr mit Olive 13 fest verschraubt. Das Steigrohr 29 (Glasrohr) wird von Seiten des Herstellers zusammen mit einem Dichtring geliefert, der sich beim Anziehen der Verschraubung zusammenziehen und so das Glasrohr mit dem Metallrohr dicht verbinden soll. Es hat sich jedoch gezeigt, dass mit einer solchen Verbindung keine hinreichende Abdichtung erzielt werden kann und außerdem beim Nachziehen der ursprünglichen Dichtung das Glasrohr leicht im Gewinde zerspringt. Es erwies sich als vorteilhaft, stattdessen einen kleinen Flansch an das Metallrohr zu löten und hierauf einen O-Ring der-

art aufzusetzen, dass beim Verschrauben das Glasrohr auf der oberen Kante gegen den Flansch abgedichtet wird.

Bei der Messung des Druckabfalls im Mess-Sammelrohr 68 wird an der Metallolive 13  
5 über den Vakuumschlauch 39 (z.B.  $D_i = 8 \text{ mm}$ ,  $L = 35 \text{ cm}$ ) das Mess-Sammelrohr 68 mit  
dem Anschlussstutzen 69 (Position „P1“ in Fig. 1) verbunden. Bei der Messung ist darauf  
zu achten, dass das Gefäß 31 (in der Höhe mit Hilfe Vorrichtung 32 justierbar, z.B. einem  
Laborständer) mit einer ausreichenden Menge Wasser gefüllt ist. Das Steigrohr 29 muss in  
das Wasser eintauchen und der Nullpunkt des (ggf. auf die Nullmarke abgeschnittenen)  
10 Lineals 26 wird durch Verschieben auf die Höhe des unteren Meniskus in dem Steigrohr  
oder Vorrichtung 32 eingestellt. Das Lineal 26 lässt sich durch Lösen und wieder Anziehen  
der Befestigungsmittel justieren.

Weiter sind in Fig. 3 mehrere Halter 35 für das Manometer (bestehend aus 22, 29, 7, 26  
15 und diversen anderen Teilen), versehen mit Befestigungsmitteln 43 und 52 (z.B. Senk-  
schraube und Sechskantmutter), sowie Linealhalterungen 4 mit einer Scheibe 49 am Line-  
alhalter und Befestigungsmitteln 44 und 53 (z.B. Senkschraube und selbstsichernde Sechs-  
kantmutter), ein O-Ring 85, Halter 6 mit Befestigungsmitteln 44, Rändelhohlmuttern 34  
für den Linealhalter, Abstandhalter 5, ein Montageblech 7 sowie weitere Befestigungsmit-  
20 tel 41 gezeigt.

Wie erwähnt kommt das Manometer bestehend aus 22, 29, 7, 26 usw. in Verbindung mit  
dem Mess-Sammelrohr 68 zum Einsatz.

25 Der Flügelradströmungssensor 37 dient zur Messung und Kontrolle des eingestell-  
ten/einzustellenden Volumenstroms. Der Sensor 37 ist über ein Rohranschlussstück 15 und  
eine Dichtung 93 übergangslos mit einem Saugrohr 14 verbunden, das endständig eine  
Gewindehülse 92 und einen Schlauchanschluss 30 (z.B. G3/8 1/3 Verschraubung) auf-  
weist. Um exakte Messungen des Volumenstroms durchführen zu können, muss der Flü-  
30 gelradströmungssensor kalibrier- und justierbar sein.

Der Messbereich (Luft/Gas) des Flügelradströmungssensor liegt zwischen 0,4 und 20 m/s,  
die Temperaturbeständigkeit bei von  $-20^\circ\text{C}$  bis  $+100^\circ\text{C}$ . Überprüft wird z.B. bei 5 ver-

schiedenen Werten (28,3, 35,0, 39,0, 45,0 und 50,0 l/min). Als Toleranz werden  $\pm 1$  l/min und als Warngrenze 0,8 l/min angegeben. Die bisherigen Prüfberichte aus der Praxis haben gezeigt, dass die Fehler/Abweichungen bei  $\pm 0,1$  bis max. 0,4 l/min liegen.

5 Im Stand der Technik verwendete Flowmeter zeigen Abweichungen von mindestens 2 %, d.h. 2,4 l/min (Prospekt der Fa. Copley). Mit dem erfindungsgemäß in Verbindung mit der Steuereinheit verwendeten Flügelradströmungssenor muss demgegenüber maximal mit Abweichungen von 0,7 l/min, in der Regel nur mit Abweichungen von 0,1 – 0,4 l/min gerechnet werden. Hierdurch wird die Messgenauigkeit erheblich verbessert.

10

Der Flügelradströmungssenor 37 und das Saugrohr 14 sind über einen Halter 8, einen Gewindebolzen 9, einen Gewindestift für Saugrohrhalterungen 48 und eine Schraubrohrschele 28 mit einem Stativ 2, verankert auf der Grundplatte 1 über eine Fußplatte 3, verbunden. Bezugszeichen 47 bezeichnet ein Befestigungsmittel, z.B. eine Senkschraube. Das  
15 Saugrohr hat bestimmte Abmaße der Ein- und Auslaufstrecke, um entstehende Turbulenzen des Luftstroms zu glätten. Insbesondere ist der Übergang vom Saugrohr zum Flügelradströmungssenor so gearbeitet, das keine Querschnittsverjüngung entsteht und nur eine kleine Naht im Verbindungsstück vorliegt. Hierdurch kann verhindert werden, dass vor dem Flügelrad Strömungsturbulenzen entstehen.

20

Die konstruktive Ausgestaltung des Flügelradströmungssensors und der daran anschließenden Rohre und Verbindungen gewährleistet, das der Fluss immer an der gleichen definierten Stelle gemessen wird. Durch definierte Ein- und Auslaufstrecken werden die Messgenauigkeit und die Zuverlässigkeit erhöht.

25

Optional kann am Saugrohr ein Schutzgitter angebracht werden, das verhindern soll, dass kleinere, leichte Gegenstände in das Saugrohr hineingezogen werden. Es ist dann jedoch zu prüfen, in welchem Ausmaß die Luftströmung durch ein solches Gitter beeinflusst wird. Erfindungsgemäß hat sich jedoch stattdessen das Anbringen eines Dämpfungsfilters, be-  
30 festigt in einer Delrin-Dichtscheibe (104, 105) und angeschraubt mit einer Überwurfmutter als besonders vorteilhaft erwiesen. Hierdurch kann erreicht werden, dass die Flussanzeige, die ohne Einsatz des Dämpfungsfilters z.B. 2 l/min schwanken kann, mit dem Dämpfungsfiler nur noch einer Schwankung von 0,1 bis maximal 0,2 l/min unterliegt.

Der Flügelradströmungssensor 37 wird in Verbindung mit einem Mess-Sammelrohr 68 eingesetzt und über einen Schlauch 38, z.B. aus Silicon mit  $D_i = 12 \times 2,5$  mm und  $L = 50$  cm, mit diesem über einen Adapter 64 verbunden.

5

In der in Fig. 3 gezeigten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung wird die Steuereinheit entweder - zur Einstellung des Unterdrucks - mit einem Mess-Sammelrohr 68 oder - zur Durchführung der eigentlichen Messung, also der Bestimmung des Prüfpunktes „abgegebene Dosis/Wirkstoffmenge“ - mit einem Dosis-Sammelrohr 68 verbunden. In beiden Fällen erfolgt der Anschluss des Sammelrohrs an das Durchflusskontrollventil 33 und den Vakuummessgerätanschluss 17 über einen Vakuumschlauch 40, der z.B. aus Gummi gefertigt ist.

10

#### Mess-Sammelrohr:

15

Das Mess-Sammelrohr 68 dient zur Einstellung des Unterdruckes und zur Ermittlung des sich daraus ergebenden Volumenstroms. Hieraus wird die Zeit für den erforderlichen Volumenfluss, z.B. 4 l berechnet. Dies erfolgt unter Verwendung des Differenzdruck-Messinstruments/Manometers 22, 29 usw., eines geeigneten Ersatzwiderstands 66 sowie des Flügelradströmungssensors 37. Das Mess-Sammelrohr 68 hat die gleichen Abmessungen wie das Dosis-Sammelrohr 60, unterscheidet sich von diesem jedoch durch das Vorhandensein einer Anschlussolive 69 am Anschlusspunkt P1 (Fig. 1). Über diese wird zur Einstellung des Druckabfalls das Mess-Sammelrohr über einen Vakuumschlauch 39, der z.B. aus Gummi gefertigt ist und die Abmessungen  $D_i = 8$  mm,  $L = 35$  cm besitzt, mit dem Manometer 22, 29 usw., an der Schlauchtülle 13 verbunden.

20

25

Die Anschlussolive wird vorzugsweise so in das Mess-Sammelrohr eingepresst, dass durchgängig bis zur Sammelrohrinnenseite der in der USP/EP angegebene Durchmesser von 2,2 mm gegeben ist. Bei größeren Öffnungen (z.B. 8 – 10 mm) kann der Luftstrom im Sammelrohr durch Turbulenzen gestört werden, was zu deutlichen Schwankungen des am Manometer abzulesenden Drucks führt.

30

Im Unterteil des Sammelrohres (gleichermaßen bei Mess- und Dosis-Sammelrohr) wird eine Lochplatte 57 zur Stützung des Glasfaserfilters 95 eingelegt. Hierbei ist die offenporige Seite der Lochplatte 57 nach oben und die „Lochseite“ (glatte Seite der Lochplatte, saugseitig) nach unten anzubringen. Eine falsch eingelegte Lochplatte 57 macht sich durch  
5 eine deutliche Erhöhung des Strömungswiderstandes bemerkbar. Die Lochplatte sorgt konstruktionsbedingt für einen gleichmäßigen Sog auf dem ganzen Glasfaserfilter. Ein Reißen im Zentrum des Filters durch Sogeffekte, wie bei Röhren andere Anbieter beobachtet, ist ausgeschlossen.

10 Auf der Lochplatte 57 werden das Glasfaserfilter 95 und ein O-Ring 70 positioniert. Der O-Ring 70 dient zum Halten des Filters 95 und Abdichten des verschraubten Unterteils 61 mit dem Sammelrohr 60 bzw. 68. Bedingt durch den unter dem Gewinde des Sammelrohres 60 bzw. 68 angebrachten Konus wird das Filter durch den O-Ring auf das Lochsieb gedrückt und zugleich seitlich im Unterteil das Gewinde gedichtet. Dadurch ist bei richtigem  
15 Zusammenbau ein Ziehen von „Nebenluft“ unmöglich. Beim Einsatz des Sammelrohres wird saugseitig das Unterteil 61 (mit O-Ringen 86) über den Verbindungsadapter 58 (innerer Durchmesser z.B. 8 mm an der engsten Stelle) über den Vakuumschlauch 40 (Länge z.B. 45 cm,  $D_i = 8,0 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$ ) an die Steuereinheit angeschlossen.

20 Wie in Fig. 6A und Fig. 6B gezeigt ist, befinden sich am Probeneingangsende des Sammelrohres zwei O-Ringe 71, durch die Dichtigkeit und fester Sitz gewährleistet werden. Hieran schließt sich ggf. ein Sammelrohradapter 62 bzw. ein Ersatzwiderstand 67 an, der entweder für das entsprechende Inhalator-Device (z.B. den „HandiHaler®“ 80) ausgelegt ist (Sammelrohradapter 62) oder mit einem integrierten geeigneten Ersatzwiderstand 66  
25 versehen ist (Sammelrohradapter 67), welcher den Strömungswiderstand, z.B. des Inhalators „HandiHaler®“ 80 mit eingelegter Kapsel, simuliert. Eine Einstellung des Unterdruckes mit Inhalator und eingelegter Kapsel wie nach EP/USP vorgeschlagen ist im Fall des HandiHaler bedingt durch die Vibration der Kapsel nicht möglich. Die Wassersäule würde zu sehr schwanken und nicht exakt auf 40,8 cm einstellbar sein. Das Device bzw. der Ersatzwiderstand beeinflussen entscheidend den erforderlichen einzustellenden Unterdruck  
30 und die jeweils sich hieraus ergebende Flusseinstellung für die spätere Bestimmung. Die Ausführung des erforderlichen Inhalator-Adapters 62 für das Sammelrohr und des Adapters 67 mit integriertem Ersatzwiderstand 66 ist davon abhängig, welcher Inhalatortyp ein-

gesetzt wird (näheres siehe weiter unten). Die Verwendung zweier hintereinanderliegender O-Ringe erhöht die Dichtigkeit und den festen Sitz. Bei Verwendung nur eines O-Rings ist die Verbindung zum Adapter weniger stabil und wird leichter undicht.

5 Außerdem in Fig. 6A und 6B gezeigt ist das konisch verlaufende saugseitige Ende des Sammelrohrs, das über einen Silikonring dicht mit dem Unterteil 61 verbunden wird. Der Konus drückt dabei den eingelegten Silikonring an die Wandung und das Filter, wodurch ein Ansaugen von „Nebenluft“ durch das Gewinde bzw. die Verschraubung verhindert wird.

10

Außerdem gezeigt sind die Verschlusskappe 59 für das Sammelrohr sowie die Schutzkappe 65 für den Ersatzwiderstand 66.

Dosis-Sammelrohr:

15

Für die Bestimmung „Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis“ bei Pulver zur Inhalation ist das Dosis-Sammelrohr 60 ein wesentliches Hilfsmittel. Es dient hierbei zur Aufnahme der aus dem Inhalator-Device bzw. der darin enthaltenen Pulverkapsel ausgebrachten Pulvermenge. Das Dosis-Sammelrohr 60 wird beispielsweise aus Kunststoff (Delrin) gefertigt und besitzt insbesondere die von der EP/USP exakt vorgeschriebene Innenlänge von 120  
20 mm und einen inneren Durchmesser von 34,85 mm. Typischerweise werden mehrere Dosis-Sammelrohre vorgehalten werden. Diese sind dann zwecks Identifizierbarkeit und Passgenauigkeit individuell zu kennzeichnen. Weitere Werkstoffe zur Herstellung der Sammelrohre sind möglich, wie z. B. Teflon. Nachteil wäre der höhere Preis des Werkstoffes, die schlechtere „Spanfähigkeit“ und schwierigere Oberflächenbearbeitung im Sammelrohr. Bei den hohen Anforderungen an die Passgenauigkeit und Dichtigkeit sind Teflonverbindungen „schwergängiger“. Sollte Teflon erforderlich sein, ist eine Kombination von  
25 Delrin/Teflon-Verbindungen vorteilhaft, da Teflon durch das „weiche“ Delrin leichtgängiger wird. Alternativ können auch andere Werkstoffe verwendet werden. Diese sind jedoch auf Kompatibilität mit den zu bestimmenden Wirkstoffen und eingesetzten Lösungsmitteln  
30 zu überprüfen.

Die Porosität der eingesetzten Glasfaserfilter 95 hat einen entscheidenden Einfluss auf die Wirkstoffrückhaltung und beeinflusst den Strömungswiderstand des Dosis-Sammelrohrs 68 und somit auch die Betriebsparameter der Steuereinheit. Insbesondere sind die Auswirkungen auf die erforderliche Saugleistung der Saugereinheit zu beachten.

5

Das saugseitige Verschlussstück des Dosis-Sammelrohrs 60 hat den gleichen Aufbau wie das des Mess-Sammelrohrs. Die Abmessungen des Dosis-Sammelrohrs 60 entsprechen denen des Mess-Sammelrohrs 68. Das Dosis-Sammelrohr 60 besitzt jedoch keine Anschlussolive für das Manometer (P1), wodurch verhindert wird, dass sich Teile des eingebrachten Pulvers an einer derartigen Anschlussstelle verfangen und von der quantitativen Bestimmung der eingebrachten Pulvermenge nicht mehr erfasst werden. Der Eingang des Dosis-Sammelrohrs 60 (mit O-Ring 71) wird beim Vorgang der Ausbringung mit einem Inhalator-Adapter 62 versehen, der zur Aufnahme des jeweiligen Inhalator-Typs dient und auf diesen abgestimmt ist. Der Adapter 62 soll einen spannungsfreien, dichten Sitz gewährleisten. Im Falle des Inhalators „HandiHaler®“ ist beispielsweise darauf zu achten, dass die Siliconmasse i. d. R. nicht dicker als  $7 \pm 1$  mm sein soll, damit Passgenauigkeit und Dichtigkeit gewährleistet sind. Wie in Fig. 7 gezeigt, ist der Adapter 62 mit einem Einguss versehen, der sicherstellt, dass die Vorderseite des Inhalator-Mundstückes in gleicher Ebene mit dem Dosis-Sammelrohr abschließt und das Mundstück vollständig dicht anschließt. Der Siliconeinguss selbst wird durch warzenförmige Ausformungen im Adapterprofil gehalten und somit im Deckel fixiert. Dies wird durch Bohrlöcher von 5 mm im Adapter erreicht. Die Siliconmasse setzt sich in die Ausbohrung und sichert nach dem Aushärten der Siliconmasse den Einguss gegen das Verdrehen.

25

Außerdem gezeigt ist in Fig. 3 ein Winkel 94 für den Inhalator-Adapter 62 (mit Befestigungsmittel 98), ein Blindstopfen 63, der zum Verschließen der Sammelrohere bei der Aufarbeitung der Probe dient, sowie der Inhalator „HandiHaler®“ 80 mit Stützstift 99 zur stabilen Befestigung des „HandiHaler®“ 80 am Inhalator-Adapter 62. Es können auch andere Inhalatoren eingesetzt werden. Es sind dann jeweils an diese anderen Inhalatoren angepasste Sammelrohr-Adapter zu verwenden.

30

Die Herstellung der Mess- und Dosis-Sammelrohre sowie der Adapter erfolgt vorzugsweise aus Delrin® (auch als Polydelrin oder POM bezeichnet). Delrin® ist ein Polyoxymethy-

len (POM) und ist eine Alternative zu Teflon<sup>®</sup>, das in der Pharmakopoe als Material genannt wird. Letztlich ist das Material in Abhängigkeit vom in die Bestimmung einzusetzenden Wirkstoff zu wählen: Wechselwirkungen des Materials mit dem Wirkstoff müssen ausgeschlossen werden. Daher ist für jeden Wirkstoff die Kompatibilität mit dem o. g. Herstellungsmaterial zu überprüfen. Weitere Werkstoffe für Sammelrohre sind denkbar, wobei jedoch stets darauf zu achten ist, dass erstens die in der EP/USP angegebenen Abmessungen und Anforderungen erfüllt sind und zweitens Kompatibilität mit den Wirkstoffen gegeben ist. Werden organische Lösungsmittel eingesetzt, z. B. Methanol -Wasser-Gemische, so muss der Wirkstoff auch bezüglich dieser Materialien auf Eignung und Materialverträglichkeit überprüft werden.

Bei der Herstellung eines Sammelrohrs haben die Einzelteile gewisse Fertigungstoleranzen. Deshalb sind alle Teile jedes Sammelrohres zu kennzeichnen. Es dürfen nur zusammengehörige Teile eingesetzt werden. Bei Reparaturen bzw. Neuanfertigungen von Einzelteilen muss das gesamte Sammelrohr einbezogen werden. Der Grund hierfür ist, dass die Passgenauigkeit und Kompatibilität mit anderen Adaptern gewährleistet sein muss.

Es hat sich im Rahmen der Erfindung als vorteilhaft erwiesen, Fertigungsteile mit engeren Toleranzen als nach DIN 7168-m gefordert herzustellen. Durch die fertigungstechnisch enger festgelegten Toleranzen wird eine hohe Passgenauigkeit erreicht, die zu einem konstanteren Luftvolumenfluss und damit zu genaueren Messergebnissen beiträgt.

Der Schnitt A-A in Fig. 3 zeigt einen Sammelrohrhalter 10 mit Seitenteilen 11 und Gummibändern 21 zur Befestigung des Sammelrohrs. Die Befestigung der Gummibänder 21 erfolgt dabei z.B. an der einen Seite fest über eine Unterlegscheibe 50, ein Befestigungsmittel 56 (z.B. eine Linse-Flanschkopfschraube mit Innensechskant) und eine Blechplatte 103. Auf der gegenüberliegenden Seite erfolgt die Verbindung zweckmäßigerweise lösbar, z.B. über Zylinderschrauben 90, Hohlknoten 91 für das Gummiband, Scheiben 51 für das Gummiband und Sechskantmuttern 54. Alternativ besteht die Möglichkeit, an Stelle der Gummibänder 21 ein Klettband mit entsprechenden Abmessungen zu verwenden. Auf der gegenüberliegenden Seite erfolgt dann die Verbindung zweckmäßigerweise mit einem z.B. aufgeklebten Klettbandstück, so dass die Zylinderschrauben 90, die Hohlknoten 91 für das Gummiband, die Scheiben 51 für das Gummiband und die Sechskantmuttern 54 entfallen.

Sammelrohrhalter 10 und Seitenteile 11 sind über ein Befestigungsmittel 45 miteinander verbunden. Die Seitenteile 11 sind über eine Fußplatte 12 und Befestigungsmittel 45 und 46 mit der Grundplatte 1 verbunden.

5 Der Sammelrohrhalter kann mit einem Adapter 122 (Fig. 8) versehen werden, der es ermöglicht, auch Sammelrohre mit anderen Abmessungen (z.B. die kleineren Rohre für Aerosole und Lösungen) in den Halter einzuspannen und an der erfindungsgemäßen Steuereinheit zu betreiben.

10 Schließlich zeigt Ansicht X der Fig. 3 ein Vakuummessgerät 36, das über einen Gewindenippel 19 und ein Halterrohr 20 mit dem Vakuummessgeräteanschluss 17 verbunden ist. Wie in Fig. 5 gezeigt ist, befindet sich im Halterrohr 20 eine dünne Kapillare 101. Durch  
Verlötung des Rohres 20 und der Kapillare 101 mit den Positionen 17 bzw. 18 werden Leckagen ausgeschlossen. Außerdem besitzt das geringere Volumen des Kapillareninhalts  
15 den Vorteil, dass bei der Messbetriebseinbindung des Vakuummessgerätes geringe bis nicht messbare Volumenverluste durch die Kapillaren verursacht werden. Das geringe Luftvolumen wirkt sich also bei der Messung nicht auf das zu ziehende Saugvolumen aus. Das Außenrohr dient einerseits als Halter für das Messgerät und andererseits zum Schutz der eingelegten Kapillaren. Ebenfalls in Fig. 3 gezeigt ist das Durchflusskontrollventil 33,  
20 ein Gewindestift 42 zur Fixierung des Durchflusskontrollventils, ein Halter 24 für das Ventil und ein Befestigungsmittel 47 zur Verankerung auf der Grundplatte 1.

In der gezeigten Ausführungsform sind das Magnetventil 27, das Durchflusskontrollventil 33, der Sammelrohrhalter 10, 11, 12 direkt, der Flügelradströmungssensor 37 über das Stativ 2 sowie das Steuergerät 89 und das Manometer 22, 29 über Haltebleche auf der Grundplatte 1 verankert. Diese enthält an ihrer Unterseite Schwingmetallpuffer 55. Schließlich ist  
25 auf der Grundplatte 1 eine Impaktor-Standschale 23 befestigt, die bei Verwendung der Steuereinheit mit einem Impaktor zum Einsatz kommt (vgl. Erläuterungen zu Fig. 4). Durch die metallische Ausgestaltung und die Verschraubungen aller Bauteile miteinander  
30 können keine Bezugserdpotentiale auftreten. Über das Steuergerät und die Anschlußkabel der Steckdose ist die gesamte Steuereinheit in sich geerdet. Überspringende statische Aufladungen werden ebenfalls abgeleitet. Jedes Gerät hat ein EMV Zertifikat. Die Steuereinheit wird zweckmäßigerweise für gängige Betriebsstromarten (220 V und 110 V) gebaut

und die elektrischen Module werden auf die jeweilige Betriebsstromart ausgelegt. Die Module auf der Steuereinheit können beschriftet werden, z.B. in Deutsch oder Englisch.

Fig. 4 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung mit einer erfindungsgemäßen Steuereinheit, einer daran angeschlossenen Saugvorrichtung 83 (z.B. einer Vakuumpumpe 84) und einem über die Schlauchverbindung 40 an die Steuereinheit angeschlossenen (Kaskaden-) Impaktor 75. Rechts neben der Apparatur sind ein „HandiHaler®“ 80 und weitere Anschlusssteile gezeigt. In Fig. 4 erscheinende Bezugszeichen, die bereits in Fig. 3 verwendet wurden, besitzen in Fig. 4 die gleiche Bedeutung wie in Fig. 3 und werden nachstehend nur teilweise erneut erläutert.

Die gezeigte Apparatur dient zur Bestimmung der Verteilung des aerodynamischen Feinanteils in einer aus einem Inhalator ausgebrachten Medikamentendosis. Hierzu dient ein (Kaskaden-)Impaktor 75, wobei sich z.B. der „Andersen Kaskadenimpaktor Mark II“ mit Stages 0 bis 7 und Filter (ESM Andersen Instruments, Erlangen) eignet. Es handelt sich hierbei um einen mehrstufigen Violdüsen – Kaskadenimpaktor, welcher sich aus 8 Trennstufen (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, Filter) zusammensetzt. Beispielsweise kann ein bindemittelfreies Borsilikatglasfaserfilter, 76 mm Durchmesser, Porengröße 1 µm, Rückhaltevermögen  $\geq 99.98\%$ , 0.3 µm DOP Partikel bei 32 l/min durch 100 cm<sup>2</sup>, Fa. Pall **Gelman** Sciences 600 South Wagner Road.-Ann Arbor, Michigan 481003 im Impaktor eingesetzt werden.

Als Probeneinlass dient ein Sample Induction Port (SIP) 78, z.B. der Andersen-Induction-Port USP (ESM Andersen Instruments, Erlangen). Dieser ist über ein Verbindungsteil „High Top USP“ 77 (ESM Andersen Instruments, Erlangen) und einen Präseparator 76 mit dem Impaktor 75 verbunden. Der Präseparator (Vorabscheider) 76 dient zum Abscheiden großer Teilchen. Die Vermessung der Düsendurchmesser der einzelnen Trennstufen wird in regelmäßigen Abständen (mittels Stage Mensuration) überprüft. Neue Impaktoren sind grundsätzlich vor der ersten Benutzung zu vermessen. Details zu Ausführungsformen des SIP 78 und des High Top USP 77 sind z.B. in der Europäischen Pharmakopoe abgebildet (Eur. Ph. 3, Nachtrag 2000).

In der Abbildung gezeigt ist außerdem eine Impaktor-Standschale 23, die mit der Grundplatte 1 über Befestigungsmittel 47 verankert ist und dem Impaktor 75 festen Halt verleiht.

Saugseitig ist der Impaktor 75 an seinem Fuß über den Verbindungsadapter 81 und weiter über einen Gummi-Vakuumschlauch 40 ( $D = 8 \pm 0,5 \text{ mm}$ ,  $l = 450 \text{ mm}$ ) mit der Steuereinheit verbunden. Da die Grundplatten des Impaktors vom Hersteller mit Kunststoffoliven oder anderen Oliven geliefert werden, die nicht der Forderung der EP/USP von  $\geq 8 \text{ mm} \pm 0,5$  entsprechen, sind Anpassungen in der beschriebenen Weise erforderlich.

Weiter sind Anschlusssteile gezeigt, die am Eingang des SIP 78 anzubringen sind, nämlich der Inhalator-Adapter 72, die Verschlusskappe 73 für den SIP sowie der Adapter 74 mit Olive für den SIP. O-Ringe sind mit dem Bezugszeichen 87 versehen. Der Adapter 74 mit Olive für den SIP dient zur Flusseinstellung und Messung am SIP (siehe Erläuterung weiter unten) und ist mit Hilfe eines Siliconschlauches ( $D_i = 12 \times 2,5 \text{ mm}$ ,  $L = \text{ca. } 50 \text{ cm}$ ; in Fig. 4 nicht gezeigt) mit dem Flügelradströmungssensor 37 zu verbinden. Über der Inhalator-Adapter 72 für den SIP wird der Inhalator 80 an den SIP 78 so angeschlossen, dass ein spannungsfreier, dichter Sitz gewährleistet ist. Dies ist durch geeignete fertigungstechnische Maßnahmen sicherzustellen. Die Verschlusskappe 73 für den SIP wird verwendet, wenn - vor jeder Messung der aerodynamischen Teilchengröße - der Kaskadenimpaktor 75 auf Dichtigkeit überprüft wird. Hierzu wird der Kaskadenimpaktor 75 mit der Verschlusskappe 73 am SIP 78 verschlossen und ein Druck von etwa 20 – 30 mbar unter dem Normaldruck angelegt. Die Verschlusskappe 73 dient außerdem zum Verschließen des SIP bei der quantitativen Bestimmung des Pulverinhalts nach Erfolg der Ausbringung.

Schließlich ist in Fig. 4 die Verschlusskappe 100 für den High Top USP 77 gezeigt. Mit dieser wird der High Top USP 77 beim Ausspülen zur Bestimmung und quantitativen Ermittlung des darin befindlichen Wirkstoffes verschlossen. Die Verschluss- und Schutzkappe 100 ist innen endseitig mit einem Siliconbelag versehen, durch die der High Top beim Ausspülen durch leichten Druck schonend verschlossen werden kann. Die Kappe 100 dient außerdem zum Schutz der Kanten am Auslass, wenn das Gerät nicht in Gebrauch ist.

Alle übrigen mit Bezugszeichen versehenen Teile wurden bereits zu Fig. 3 erläutert.

Betriebsweise:

Wie oben erläutert, ist die Vorrichtung gemäß der Erfindung geeignet zur Bestimmung der Parameter „abgegebene Dosis“ (Messung mit dem Dosis-Sammelrohr) und „Verteilung des aerodynamischen Feinanteils“ (Messung mit dem Kaskadenimpaktor). Nachstehend wird die hierzu erforderliche Einstellung der Steuereinheit sowie die Durchführung der  
5 Messungen näher beschrieben.

Flusseinstellung mit dem Mess-Sammelrohr:

Die Vakuumpumpe 84, das Steuergerät 89 und die beiden elektronischen Vakuummessgerä-  
10 te 36 werden angeschaltet. Die Vakuumpumpe 84 wird durch eine Mindestvorlaufzeit von 15 Min. vor Beginn der Flusseinstellung auf die erforderliche Betriebstemperatur gebracht. Das Manometer 22, 29 usw. und die Vakuummessgeräte 36 wurden auf Dichtigkeit geprüft. Diese Dichtigkeitsprüfung ist bei jeder Apparatur Bestandteil der Funktionsprüfung und Wartung. Sie ist grundsätzlich vor dem Betreiben der Steuereinheit durchzu-  
15 führen.

Ziel der Flusseinstellung ist, den Durchfluss bei am Mess-Sammelrohr 68 angelegtem Vakuum mit dem Durchflusskontrollventil so einzustellen, dass der Druckabfall gemessen an P1 (Fig. 1) innerhalb des Inhalators 80 bzw. mit Ersatzwiderstand 66 4,0 kPa (40,8 cm  
20 Wassersäule) beträgt. Gemäß den Vorgaben der EP/USP ist der Druckabfall im Inhalator zu messen. Genauere Angaben enthält die EP/USP nicht. Es hat sich im Falle des „Handi-Haler<sup>®</sup>“ als sinnvoll erwiesen, den Druckabfall im Bereich des Mundstücks zu messen. Bei der Entwicklung einer Prüfmethode ist außerdem ein geeignetes Filter auszuwählen. Dies erfolgt in Abhängigkeit von der jeweiligen Pulvermischung. Das Filter ist so zu wählen,  
25 dass kein Durchbruch des Pulvers erfolgt. Beispielsweise hat sich das Glasfaser-Vorfilter GF92 (Schleicher & Schuell AG, 37582 Dassel, Durchmesser 50 mm, Ref.No 10421030) bewährt.

Das Mess-Sammelrohr 68 wird auf dem Halter 10 der Steuereinheit angebracht und saug-  
30 seitig über einen Adapter 58 und einen Vakuumschlauch 40 mit der Saugereinheit verbunden. Die Pharmakopöen (Pharm. Eur. 2000, USP 24) geben für die Schlauchverbindung 40 die Werte  $D_i = 8 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$ , Länge  $50 \text{ cm} \pm 10 \text{ cm}$  an.

Bei den Kapsel- Pulver- Inhalatoren ist es schwierig, ohne aufwendige Maßnahmen den Fluss in den Inhalatoren zu messen. Außerdem unterliegt der Fluss durch den Inhalator starken Schwankungen, wenn eine Kapsel im Inhalator eingelegt ist. Aus diesen Gründen wird das Mess-Sammelrohr in der Regel mit einem Adapter 67 und eingepasstem Ersatzwiderstand 66 betrieben. Der Ersatzwiderstand 66 muss einen Strömungswiderstand besitzen, der gleich dem des Inhalators 80 mit Kapsel ist, wenn der Strömungswiderstand des Inhalators 80 ohne Kapsel gleich dem Sollwert ist. Ferner kann der Ersatzwiderstand 66 auf der Eintritts- und Austrittsseite leicht mit Strömungsmessgeräten verbunden werden. Der Ersatzwiderstand 66 ist abhängig vom eingesetzten Inhalatortyp und wird nur zur Flusseinstellung eingesetzt. Der Ersatzwiderstand für den „HandiHaler<sup>®</sup>“ ist z. B. so konstruiert, dass er sich über einen Bereich von einem Druck bei ca. 15 bis 50 cm Wassersäule und einem Volumenstrom von ca. 25 bis 45 l/min analog dem „HandiHaler<sup>®</sup>“ mit Kapsel verhält.

Mit einem Vakuumschlauch 38 ( $D_i = 8$  mm, Länge 35 cm) wird die Anschlussolive 69 an P1 des Mess-Sammelrohres 68 mit dem als Differenzdruck-Messinstrument zum Einstellen des Druckabfalls in der Saugereinheit integrierten Manometer 22 verbunden. Das Durchfluss-Kontrollventil 33 wird geschlossen, die Steuerung des 2-Wege-Magnetventils 27 auf „Dauer“ gestellt. Am Manometer 22, 29 usw. wird der Nullpunkt der Wassersäule eingestellt und das Durchfluss-Kontrollventil 33 vorsichtig geöffnet, bis eine Wassersäule von 40,8 cm eingestellt ist. Der Absolutdruck an beiden Seiten des Durchflusskontrollventils (Messpunkte P2 und P3 - s. Fig. 1) wird abgelesen und dokumentiert. Die einregulierte Stellung des Nadel-Ventils am Durchflusskontrollventil 33 bleibt unverändert. Optional kann eine Sicherung angebracht werden, die den Hahn gegen unbeabsichtigtes Verstellen sichert. Bei angelegter Flussrate muss der Quotient aus dem Druckverhältnis zwischen den Druckmesspunkten P3 zu P2 gleich oder kleiner 0,5 sein („kritischer Durchfluss“; „critical flow“). Durch Auswechseln des Adapters 67 mit dem eingepassten Ersatzwiderstand 66 gegen einen Adapter 64 zur Flussmessung kann die Durchflussrate mit dem Flügelradströmungssensor 37 gemessen und abgelesen werden (Anzeige am z.B. in das Steuergerät 89 integrierten Messgerät). Dabei ist darauf zu achten, dass der Silicon-Verbindungsschlauch 38 (Länge 50 cm,  $D_i = 12$  mm) nicht abgeknickt wird. Die so ermittelte Luftvolumen-Durchflussrate wird als Prüf-Durchflussrate Q in Litern je Minute definiert. Die Prüf-Durchflussrate Q hat eine Toleranz von  $\pm 5\%$ . Die Prüf-Durchflussdauer t

in Sekunden wird so festgelegt, dass ein bestimmtes Volumen von beispielsweise 4 Litern durch den Inhalator 80 strömt. Die genannten 4 l werden von der EP/USP gefordert. Durch entsprechende Umrechnung der Saugzeit können mit der erfindungsgemäßen Steuereinheit auch weitere Volumina problemlos umgesetzt werden.

5

Beispiel zur Berechnung der Saugzeit:

$$\text{Saugzeit} = \frac{60 \text{ Sekunden} \times \text{gefordertes Saugvolumen}}{\text{abgelesener Durchfluss}}$$

10

Bei einem Fluss von beispielsweise 39 l/min ergibt sich eine Saugzeit von 6,15 sec. Bei abweichenden Prüf-Durchflussraten ergeben sich andere Saugzeiten zur Erreichung eines geforderten Luftvolumens von 4 Litern.

15

Vor der eigentlichen Bestimmung der ausgebrachten Dosis wird das Mess-Sammelrohr 68 gegen ein Dosis-Sammelrohr 60 ausgewechselt. Durch das Auswechseln des HandiHaler<sup>®</sup>-Adapters 62 gegen den „Adapter zur Flussmessung“ 64 und Anschluss an den Flügelradströmungssensor 37 kann der angelegte Fluss zur Kontrolle gemessen werden. Die Steuerung des 2-Wege-Magnetventils 27 wird am Steuergerät 89 auf „Timer“ gestellt und an der

20

Zeiteinstellung (Timer) die errechnete Saugzeit eingestellt.

25

Die Steuereinheit wird also einerseits mit dem Mess-Sammelrohr und andererseits mit einem Dosis-Sammelrohr betrieben. Das Mess-Sammelrohr dient nur zur Einstellung und Ermittlung der erforderlichen Messparameter, das Dosis-Sammelrohr hingegen zur eigentlichen Bestimmung der ausgebrachten Dosis. Grund hierfür ist die in der Praxis erforderliche **quantitative** Mehrfachbestimmung. Hierzu ist ein dichtes und leicht „reinigbares“ System erforderlich. Beim Mess-Sammelrohr ist beispielsweise bedingt durch den P1-Stutzen reinigungsmäßig und auch meßtechnisch ein gewisses Gefahrenpotential dergestalt gegeben, dass sich dort Pulver einlagern kann. Dies gilt besonders bei Bestimmungen im

30

spurenanalytischen Bereich.

Sollte mit einem Inhalator eingestellt werden, für den es keinen Ersatzwiderstand gibt, so muss der jeweilige Inhalator in der entsprechenden Betriebsweise mit einem entsprechenden Widerstand berücksichtigt und eingebaut werden.

5

Ausbringung des Wirkstoffs und Bestimmung der abgegebenen Dosis:

Die Bestimmung der Ausbringung wird mit einem Dosis-Sammelrohr durchgeführt. Sind alle Betriebsparameter entsprechend den geltenden Prüfungsvorschriften an der Steuereinheit eingestellt, die Anlage entsprechend überprüft, der Inhalator 80 (beispielsweise der HandiHaler<sup>®</sup>) qualifiziert und der erforderliche Fluss eingestellt, kann mit der Bestimmung der Ausbringung begonnen werden. Der Inhalator wird mit einer Kapsel beschickt, die Kapsel gelocht und der geschlossene Inhalator in den Adapter 62 im Dosis-Sammelrohr 60 eingesetzt. Dann wird der Startknopf gedrückt, wobei durch die eingestellte Zeitsteuerung das Magnetventil 27 geöffnet und der Inhalt der Kapsel durch einen Entleerungsvorgang ausgebracht wird. Dabei ist darauf zu achten, dass der Quotient der Drücke P3/P2 kleiner 0,5 ist. Ausbringungen aus weiteren Kapseln erfolgen in der Prüfungsvorschrift angegebenen Anzahl. Der Inhalator 80 wird nach jeder Ausbringung abgenommen und der Inhalt entsprechend der Prüfungsvorschrift für die Bestimmung aufgearbeitet. Jede Kapsel wird in einem separaten Dosis-Sammelrohr 60 ausgebracht und entsprechend aufgearbeitet. Der in der Regel extrahierte Inhalt des Dosis-Sammelrohres 60 wird in einen Saugfinger 120 (Fig. 9) durch kurzzeitiges Anlegen eines Unterdruckes abgesaugt. Zum Absaugen wird der Dichtring 121 (Fig. 10) zwischen Saugfinger 120 und Dosis-Sammelrohr angebracht. Die quantitative Bestimmung erfolgt in der Regel mittels HPLC.

25

Bestimmung der Verteilung des aerodynamischen Feinanteils:

Flusseinstellung am Kaskadenimpaktor:

Der zusammengebaute Kaskadenimpaktor 75 wird aufrecht stehend in die an der Steuereinheit dafür vorgesehenen Schale 23 positioniert und mit dem SIP 78 verbunden. Vor jeder Bestimmung ist eine Dichtigkeitsprüfung am Impaktor durchzuführen. Der SIP 78 wird mit der Verschlusskappe 73 verschlossen. Bei laufender Vakuumpumpe 84, eingeschalte-

tem Steuergerät 89 (Magnet-Ventil dauerhaft geöffnet) und Vakuummessgeräten 36, sowie geschlossenem Durchflusskontrollventil 33 wird vorsichtig ein Unterdruck von etwa 20 bis 30 mbar durch Öffnen des Durchflusskontrollventils 33 eingestellt. Das Vakuummessgerät 36 am Messpunkt P2 (rechtes Manometer) wird bei geschlossenem Nadelventil beobachtet.  
5 Der eingestellte Unterdruck darf maximal 1 mbar/ sec abnehmen.

Anschließend wird am Eingang des SIP 78 über einen Anschlussadapter 74 mit Olive für SIP der Flügelradströmungssensor 37 angeschlossen und der im Rahmen der Bestimmung  
10 der abgegebenen Dosis ermittelte und definierte Volumenfluss von beispielsweise 39 Liter/min eingestellt. Damit wird zugleich gewährleistet, dass beide Bestimmungen, also die „Gleichförmigkeit der ausgebrachten Dosis“ und die „Verteilung des aerodynamischen Feinanteils“, bei gleichem Fluss durchgeführt werden. Liegt eine Vorgabe zum einzustellenden Volumenfluss nicht vor, so kann er wie oben beschrieben mit den entsprechenden  
15 Devices in Verbindung mit dem Mess-Sammelrohr ermittelt werden. Um das gewünschte Saugvolumen von beispielsweise 4 Litern zu erzielen, wird am Timer des Steuergerätes 89, die aus dem Volumenfluss errechnete Saugzeit von 6,15 Sekunden eingestellt. Bei angelegter Flussrate muss der kritische Durchfluss (Quotient P3/P2 gleich oder kleiner 0,5) gewährleistet sein.

20 Zum Einbringen des Kapselinhaltes in den Impaktor 75 wird ein geeigneter Inhalator-Adapter 72 mit vorbereitetem Inhalator 80, wie bei der Ausbringung beschrieben, auf den SIP 78 aufgesetzt. Das Steuergerät wird zuvor auf Timer-Steuerung gestellt. Das Öffnen des Magnetventiles 27 erfolgt durch Starten des Timers an dem elektronischen Steuergerät  
25 89. Das Pulver wird in den Impaktor 75 ausgebracht. Der Impaktor 75 wird anschließend zerlegt, die Rückstände beispielweise im Einlassteil (Adapter 72, Sample Induction Port 75, High Top USP 77), im Präseparator 76, auf den Prallplatten der Kaskaden 0 bis 7 und dem Filter aufgearbeitet und bestimmt.

30 Die Erfindung ist nicht auf die in den Abbildungen gezeigten Ausführungsformen beschränkt, sondern umfasst im Rahmen der Ansprüche z.B. auch Ausführungsformen, in denen fachnotorisch austauschbare Mittel verwendet werden. Diese sind dem Fachmann bekannt.

## Patentansprüche

1. Steuereinheit zur Flussregulierung zum Einsatz in einer Vorrichtung zur Prüfung  
5 der Ausbringung einer Pulverdosis aus einem Pulverinhalator, enthaltend
- ein durch eine Schaltuhr steuerbares erstes Ventil,
  - eine Schaltuhr zur Steuerung des ersten Ventils,
  - ein mit dem ersten Ventil verbundenes, die Luftdurchleitung ermöglichendes Verbindungsstück,
  - 10 - ein an das Verbindungsstück anschließendes Durchflusskontrollventil,
  - einen am ersten Ventil vorgesehenen Anschluss für eine Saugvorrichtung,
  - einen am Durchflusskontrollventil vorgesehenen Anschluss für ein Sammelrohr oder einen Impaktor und
  - ein Mittel zur Messung des Luftvolumenstromes durch das Sammelrohr, bzw. den Im-
  - 15 paktor
- dadurch gekennzeichnet**, dass das Mittel zur Messung des Luftvolumenstromes ein kalibrierbarer Strömungssensor ist.
2. Steuereinheit nach Anspruch 1, bei der der kalibrierbare Strömungssensor ein Flügelradströmungssensor ist.
- 20 3. Steuereinheit nach Anspruch 1 oder 2, bei der an einem an den Strömungssensor angeformten Ansaugrohr ein Dämpfungsfilter angebracht ist.
- 25 4. Steuereinheit nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der die Schaltuhr und eine Vorrichtung zur Anzeige der mit dem kalibrierbaren Strömungssensor gemessenen Werte in einem Steuergerät integriert sind.
5. Steuereinheit zur Flussregulierung zum Einsatz in einer Vorrichtung zur Prüfung  
30 der Ausbringung einer Pulverdosis aus einem Pulverinhalator, enthaltend
- ein durch eine Schaltuhr steuerbares erstes Ventil,
  - eine Schaltuhr zur Steuerung des ersten Ventils,
  - ein mit dem ersten Ventil verbundenes, die Luftdurchleitung ermöglichendes Verbin-

dungsstück,

- ein an das Verbindungsstück anschließendes Durchflusskontrollventil,
- einen am ersten Ventil vorgesehenen Anschluss für eine Saugvorrichtung,
- einen am Durchflusskontrollventil vorgesehenen Anschluss für ein Sammelrohr oder einen Impaktor,
- zwei in Saugrichtung vor und nach dem Durchflusskontrollventil angebrachten Anschlussstellen für jeweils ein Druckmessgerät,
- über jeweils ein Verbindungsstück an den Anschlussstellen angebrachte Druckmessgeräte,

10 **dadurch gekennzeichnet**, dass die Verbindungsstücke aus einer inneren, die Luftleitung ermöglichenden Kapillare und einem die Kapillare ummantelndem Außenrohr bestehen.

6. Sammelrohr zur Verwendung in Verbindung mit einer Steuereinheit zur Flussregulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5,

15 **dadurch gekennzeichnet**, dass die innere Oberfläche des Sammelrohres mit einer Rauhtiefe von höchstens 6,3 eine sehr glatte Fläche aufweist.

7. Sammelrohr nach Anspruch 6, das die Grundform eines Hohlzylinders aufweist, an einer Seite zwei Einkerbungen zur Aufnahme je eines O-Rings aufweist und an der gegenüberliegenden Seite des Hohlzylinders konisch geformt ist.

8. Vorrichtung zur Prüfung der Ausbringung einer Pulverdosis aus einem Pulverinhalator, enthaltend

- eine Steuereinheit zur Flussregulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5,
- eine am Anschluss für eine Saugvorrichtung angebrachte Vakuumpumpe und
- ein Sammelrohr gemäß einem der Ansprüche 6 oder 7 oder einen Kaskadenimpaktor.

9. Verfahren zur Prüfung der Ausbringung einer Pulverdosis aus einem Pulverinhalator unter Verwendung einer Vorrichtung gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass in einem ersten Schritt unter Verwendung eines Mess-Sammelrohres die zur Erreichung des geforderten Saugvolumens erforderliche Saugzeit ermittelt wird und in einem zweiten Schritt unter Verwendung eines Dosis-Sammelrohres in der ermittelten Saugzeit Pulver aus einem am Dosis-Sammelrohr angebrachten Pulverinhalator in das Dosis-

Sammelrohr eingebracht wird, wobei das Dosis-Sammelrohr im Gegensatz zum Mess-Sammelrohr keine Anschlussolive zum Anschluss eines Druckmessgerätes aufweist.

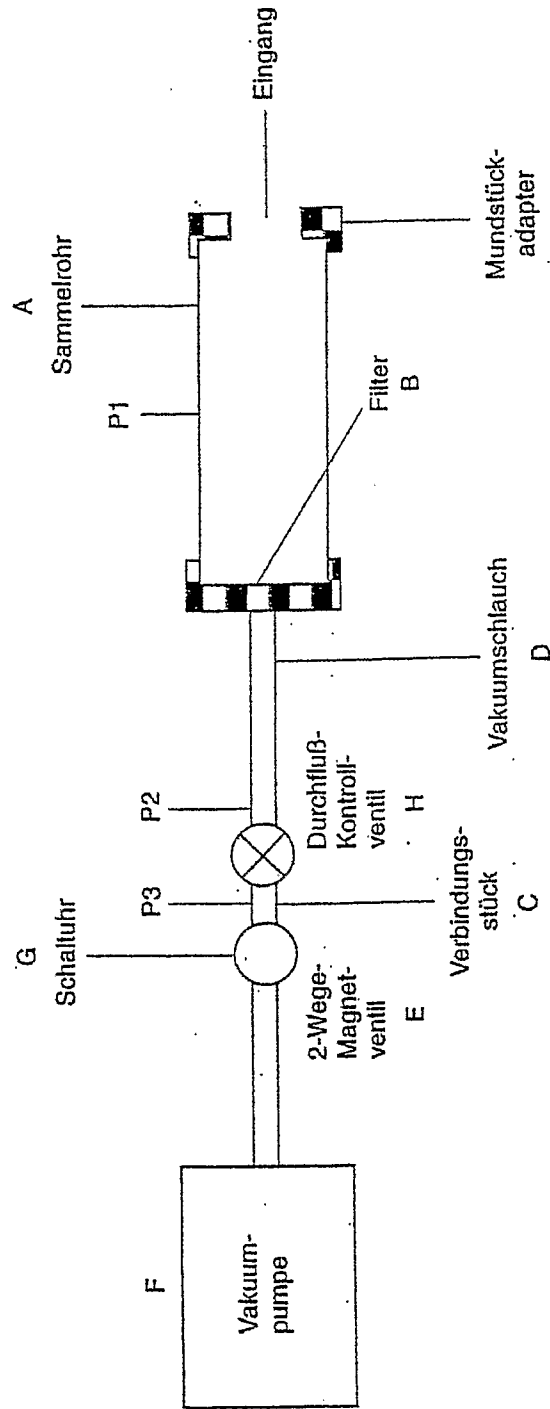


Fig. 1

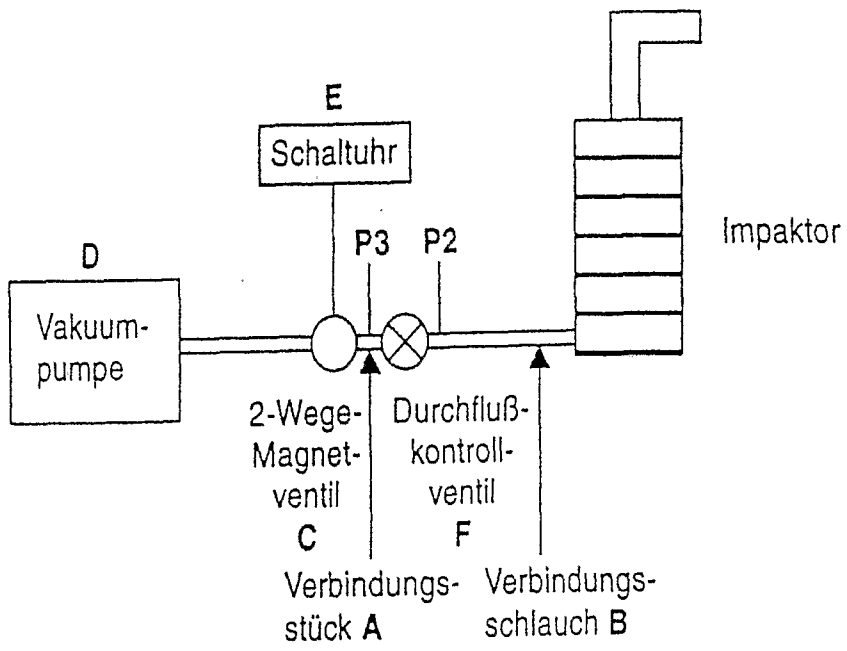
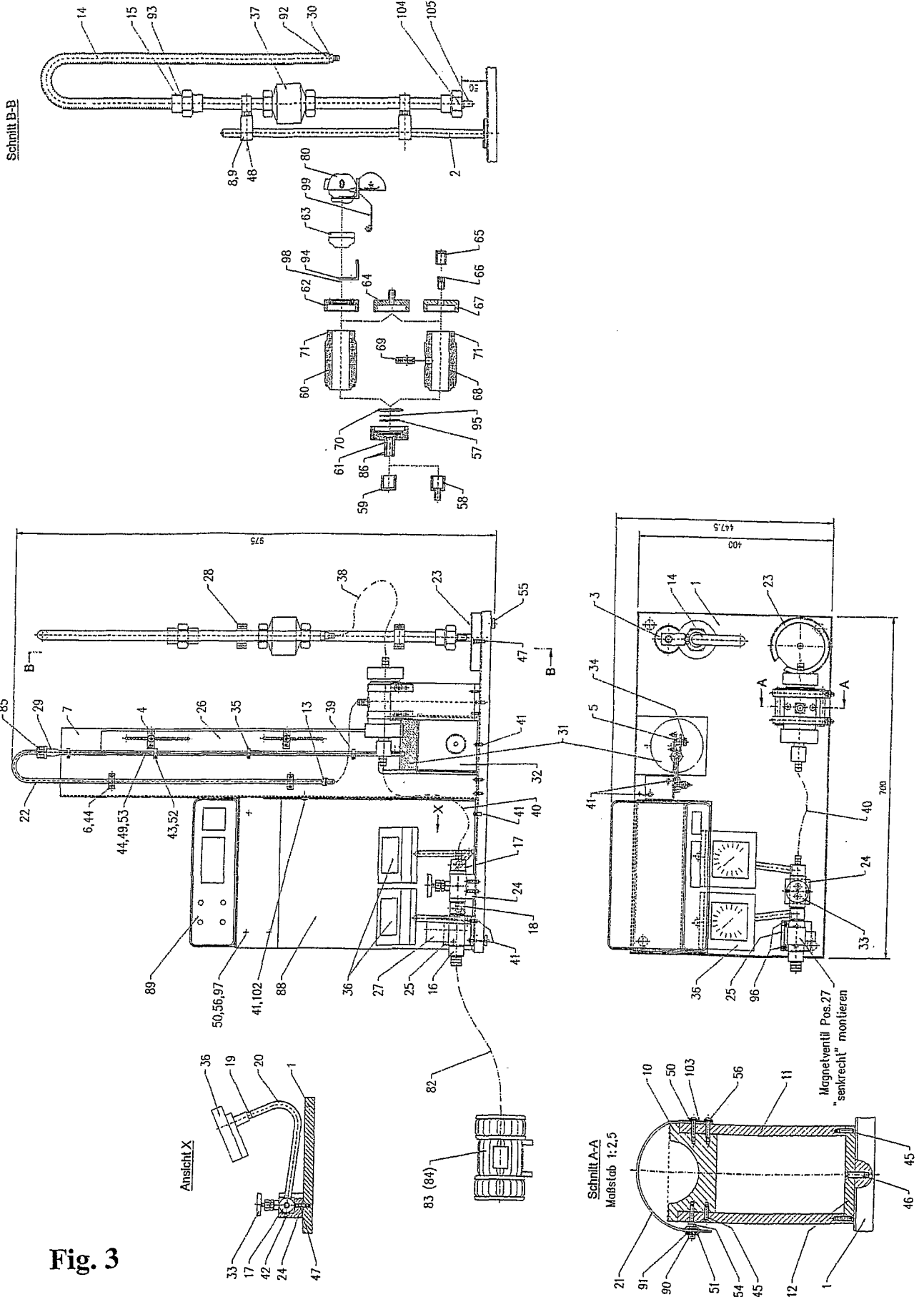


Fig. 2



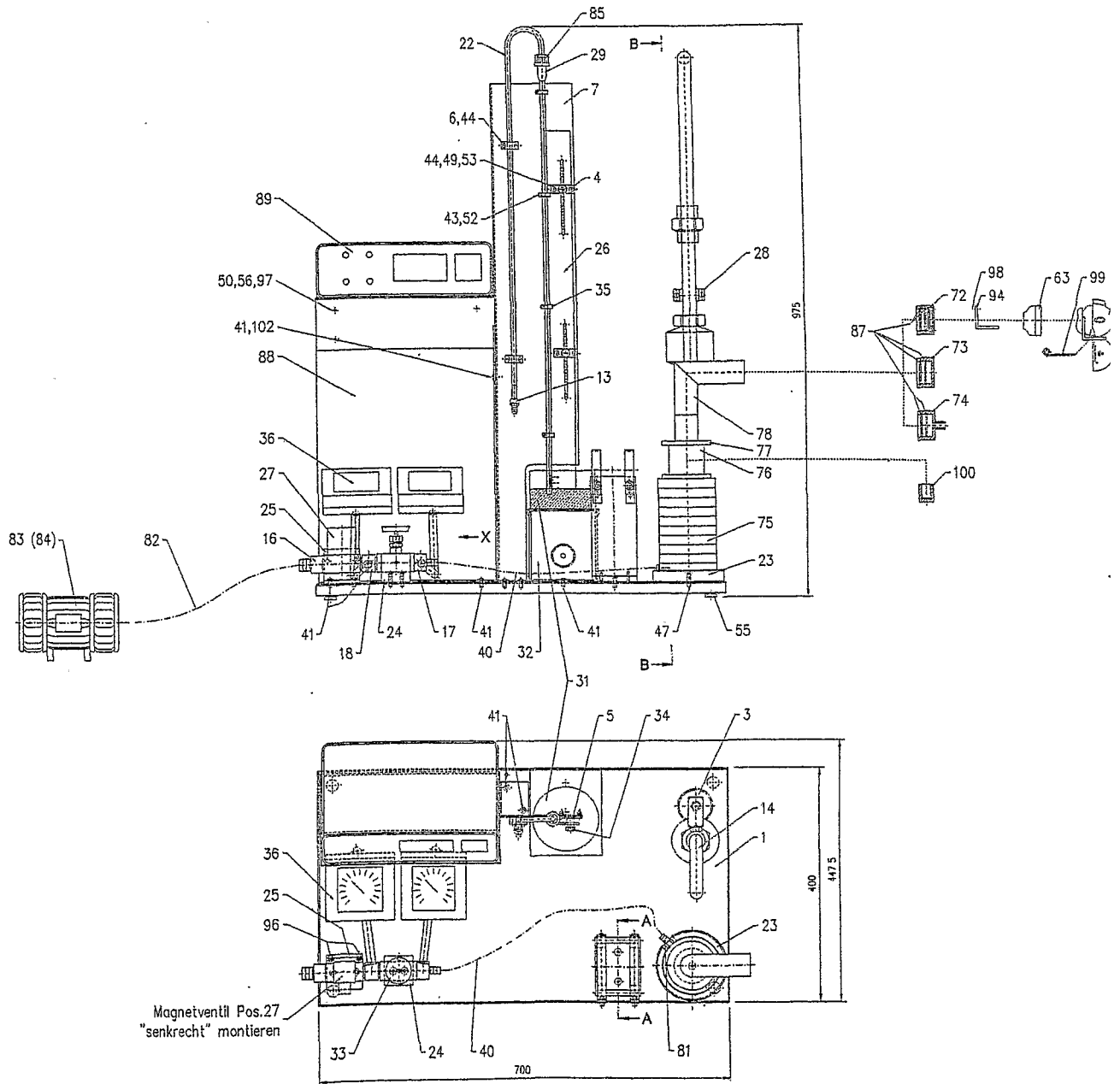


Fig. 4

5/9

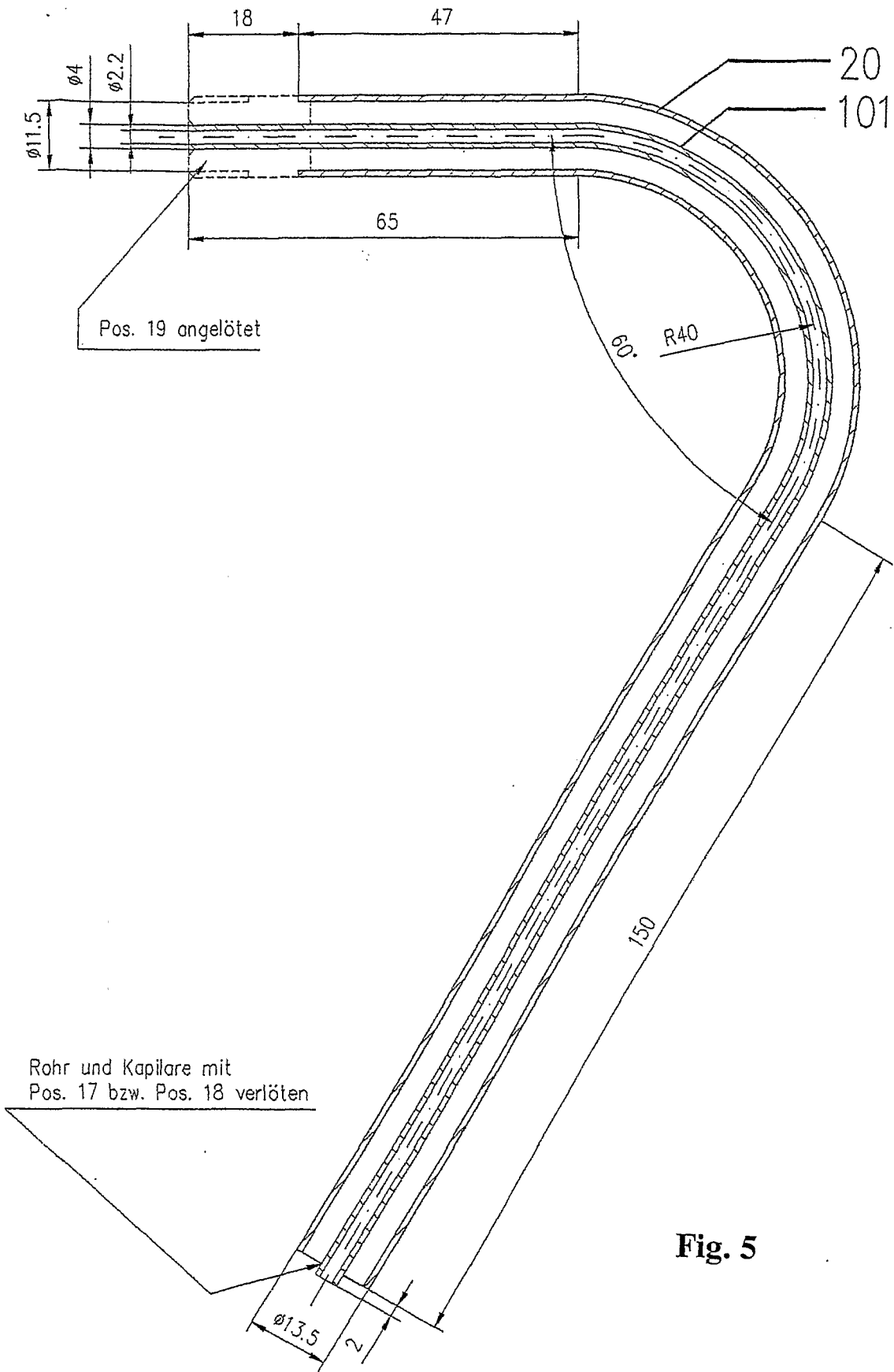
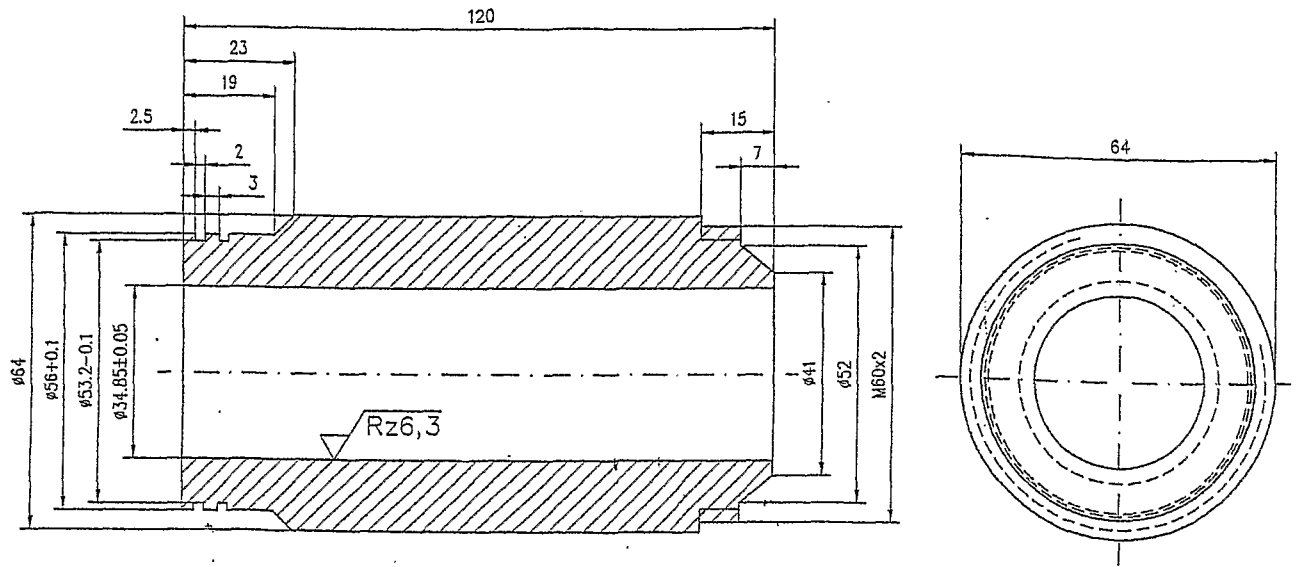
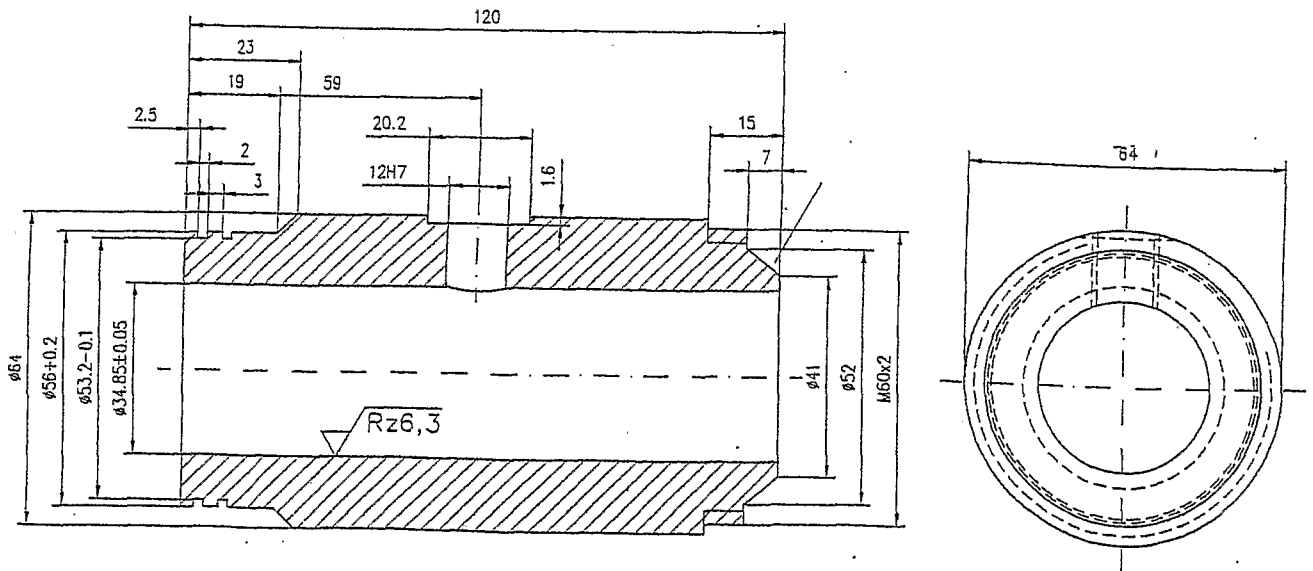


Fig. 5



A



B

Fig. 6

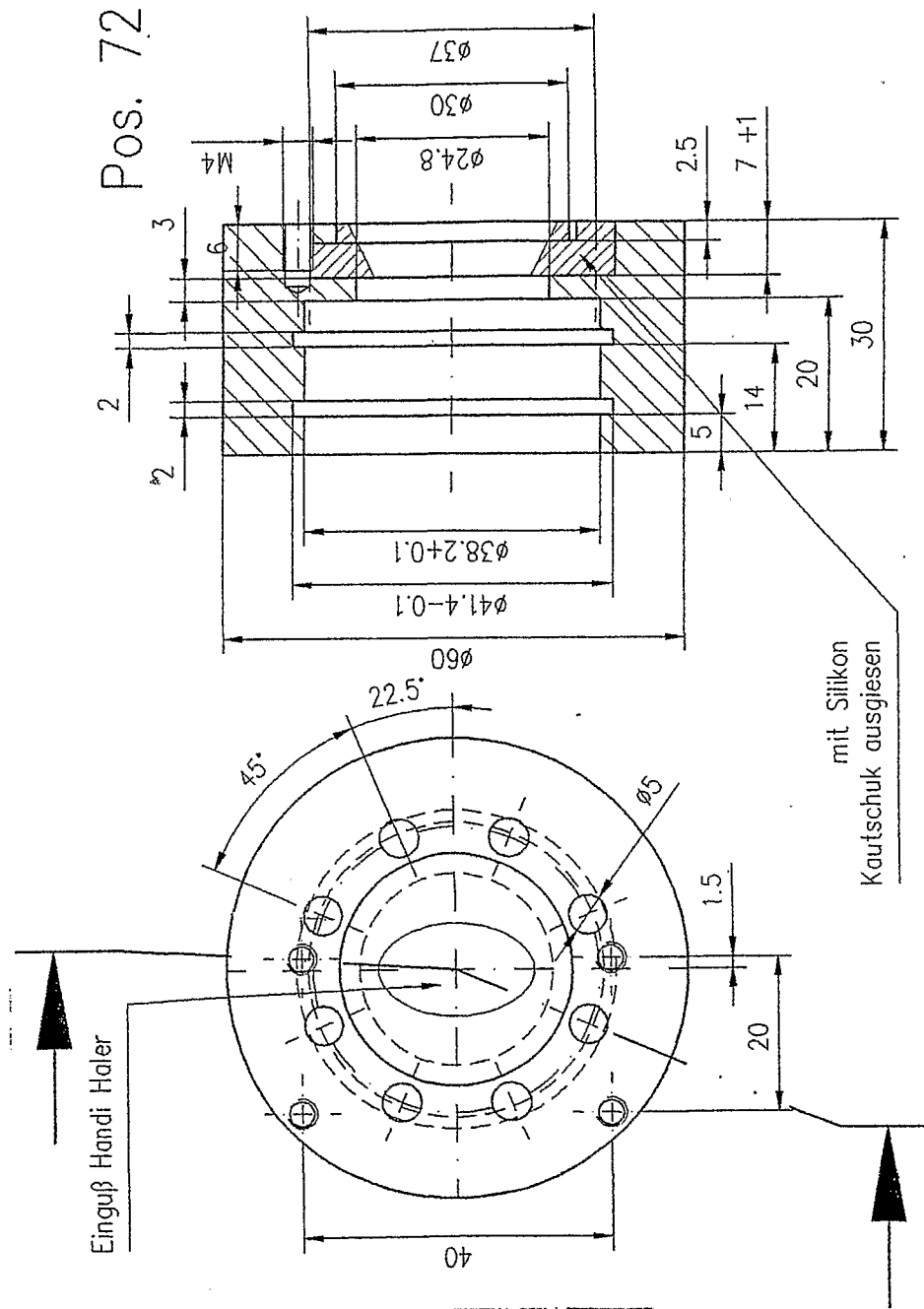


Fig. 7

8/9

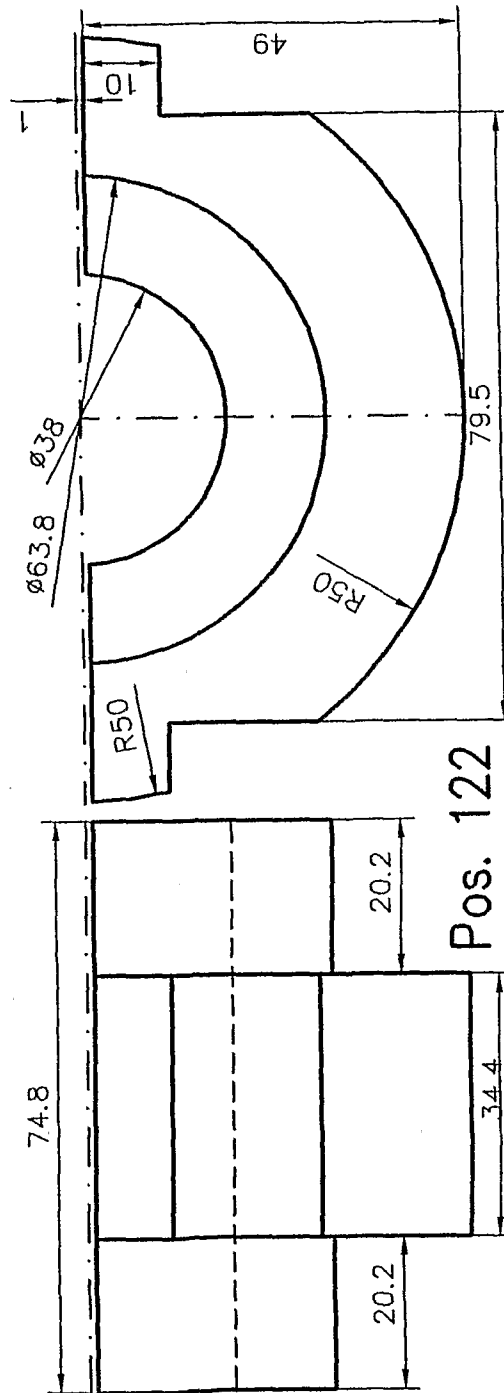


Fig. 8



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No

PCT/EP 02/07040

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A62B27/00 G09B23/28 A61B5/00 A61M15/00 A61M16/00  
 G01F1/00 G01F3/00 G01F7/00 G01F11/00 G01F13/00  
 A61M5/172

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A62B G09B A61B A61M G01F

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 197 14 684 A (MEDECONTROL ELECTRONICS GMBH) 15 October 1998 (1998-10-15) the whole document	1-9
A	FR 2 800 288 A (APP MEDICAL DE PREC AMP L) 4 May 2001 (2001-05-04) page 4, line 5 -page 5, line 16 page 8, line 1-17 figure 1	1-9
A	US 5 669 877 A (BLOMQUIST MICHAEL L) 23 September 1997 (1997-09-23) abstract; figures column 2, line 33 -column 4, line 7 column 5, line 52 -column 6, line 43	1-9
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2002

Date of mailing of the international search report

15/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lager, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07040

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 197 20 701 A (GSF FORSCHUNGSZENTRUM UMWELT) 19 November 1998 (1998-11-19) claim 3; figures column 1, line 30 -column 2, line 7 column 3, line 16-47	1-9
A	BELFORTE G ET AL: "A tester for artificial respirators" MEASUREMENT, INSTITUTE OF MEASUREMENT AND CONTROL. LONDON, GB, vol. 27, no. 4, June 2000 (2000-06), pages 241-250, XP004197438 ISSN: 0263-2241 the whole document	1-9
A	GB 2 351 155 A (MSP CORP) 20 December 2000 (2000-12-20) abstract; figures page 1, line 3-9 page 3, line 10-16 page 5, line 25 -page 6, line 32	1-9
A	US 5 887 586 A (MARCHNER HANS ET AL) 30 March 1999 (1999-03-30) abstract; figure 2 column 2, line 40 -column 5, line 18	1-9
A	US 4 730 500 A (HUGHES NATHANIEL) 15 March 1988 (1988-03-15) figures column 1, line 53-63	

Continuation of Box I.2

For reasons of clarity (PCT Article 6) and unity (PCT Rule 13), Claims 6 and 7 are interpreted as follows:

Claim 6: Control unit according to one of Claims 1 to 5 characterized in that the inner surface of the collecting duct is very smooth with a roughness of at most 6.3;

and

Claim 7: Control unit according to Claim 6 in which the collecting duct has the basic shape of a hollow cylinder, ...

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as the International Preliminary Examining Authority, the EPO therefore generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies in the case that the claims were amended after the international search report was received (PCT Article 19) or in the case that the applicant provides new claims in the course of the proceedings under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 02/07040

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19714684	A	15-10-1998	DE 19714684 A1	15-10-1998
FR 2800288	A	04-05-2001	FR 2800288 A1	04-05-2001
US 5669877	A	23-09-1997	US 6241704 B1 US 5935099 A US 5810771 A	05-06-2001 10-08-1999 22-09-1998
DE 19720701	A	19-11-1998	DE 19720701 A1 AT 216608 T DE 59803923 D1 DK 983103 T3 WO 9852633 A1 EP 0983103 A1 JP 2001525710 T	19-11-1998 15-05-2002 29-05-2002 19-08-2002 26-11-1998 08-03-2000 11-12-2001
GB 2351155	A	20-12-2000	US 6453758 B1 DE 10028599 A1	24-09-2002 28-12-2000
US 5887586	A	30-03-1999	AU 2811395 A EP 0768847 A1 JP 10502003 T WO 9600046 A1	19-01-1996 23-04-1997 24-02-1998 04-01-1996
US 4730500	A	15-03-1988	US 4453542 A EP 0168496 A1 WO 8502970 A2 US 4896541 A US 4635857 A	12-06-1984 22-01-1986 18-07-1985 30-01-1990 13-01-1987

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07040

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A62B27/00 G09B23/28 A61B5/00 A61M15/00 A61M16/00  
 G01F1/00 G01F3/00 G01F7/00 G01F11/00 G01F13/00  
 A61M5/172

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A62B G09B A61B A61M G01F

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 197 14 684 A (MEDECONTROL ELECTRONICS GMBH) 15. Oktober 1998 (1998-10-15) das ganze Dokument	1-9
A	FR 2 800 288 A (APP MEDICAL DE PREC AMP L) 4. Mai 2001 (2001-05-04) Seite 4, Zeile 5 -Seite 5, Zeile 16 Seite 8, Zeile 1-17 Abbildung 1	1-9
A	US 5 669 877 A (BLOMQUIST MICHAEL L) 23. September 1997 (1997-09-23) Zusammenfassung; Abbildungen Spalte 2, Zeile 33 -Spalte 4, Zeile 7 Spalte 5, Zeile 52 -Spalte 6, Zeile 43	1-9
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. November 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

15/11/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lager, J

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 197 20 701 A (GSF FORSCHUNGSZENTRUM UMWELT) 19. November 1998 (1998-11-19) Anspruch 3; Abbildungen Spalte 1, Zeile 30 -Spalte 2, Zeile 7 Spalte 3, Zeile 16-47 ---	1-9
A	BELFORTE G ET AL: "A tester for artificial respirators" MEASUREMENT, INSTITUTE OF MEASUREMENT AND CONTROL. LONDON, GB, Bd. 27, Nr. 4, Juni 2000 (2000-06), Seiten 241-250, XP004197438 ISSN: 0263-2241 das ganze Dokument ---	1-9
A	GB 2 351 155 A (MSP CORP) 20. Dezember 2000 (2000-12-20) Zusammenfassung; Abbildungen Seite 1, Zeile 3-9 Seite 3, Zeile 10-16 Seite 5, Zeile 25 -Seite 6, Zeile 32 ---	1-9
A	US 5 887 586 A (MARCHNER HANS ET AL) 30. März 1999 (1999-03-30) Zusammenfassung; Abbildung 2 Spalte 2, Zeile 40 -Spalte 5, Zeile 18 ---	1-9
A	US 4 730 500 A (HUGHES NATHANIEL) 15. März 1988 (1988-03-15) Abbildungen Spalte 1, Zeile 53-63 -----	

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

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

1.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich \_\_\_\_\_
  
2.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
  
3.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
\_\_\_\_\_

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Aus Klarheits- und Einheitlichkeitsgründen, Artikel 6 PCT und Regel 13 PCT, wurden die Ansprüche 6 und 7 wie folgt interpretiert:

Anspruch 6: Steuereinheit nach einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass die innere Oberfläche des Sammelrohres mit einer Rauhtiefe von höchstens 6.3 eine sehr glatte Fläche aufweist;  
und

Anspruch 7: Steuereinheit nach Anspruch 6 bei der das Sammelrohr die Grundform eines Hohlzylinders aufweist,...

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07040

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19714684	A	15-10-1998	DE 19714684 A1	15-10-1998
FR 2800288	A	04-05-2001	FR 2800288 A1	04-05-2001
US 5669877	A	23-09-1997	US 6241704 B1	05-06-2001
			US 5935099 A	10-08-1999
			US 5810771 A	22-09-1998
DE 19720701	A	19-11-1998	DE 19720701 A1	19-11-1998
			AT 216608 T	15-05-2002
			DE 59803923 D1	29-05-2002
			DK 983103 T3	19-08-2002
			WO 9852633 A1	26-11-1998
			EP 0983103 A1	08-03-2000
			JP 2001525710 T	11-12-2001
GB 2351155	A	20-12-2000	US 6453758 B1	24-09-2002
			DE 10028599 A1	28-12-2000
US 5887586	A	30-03-1999	AU 2811395 A	19-01-1996
			EP 0768847 A1	23-04-1997
			JP 10502003 T	24-02-1998
			WO 9600046 A1	04-01-1996
US 4730500	A	15-03-1988	US 4453542 A	12-06-1984
			EP 0168496 A1	22-01-1986
			WO 8502970 A2	18-07-1985
			US 4896541 A	30-01-1990
			US 4635857 A	13-01-1987

专利名称(译)	用于流量调节的控制单元		
公开(公告)号	<a href="#">EP1406701A1</a>	公开(公告)日	2004-04-14
申请号	EP2002748820	申请日	2002-06-26
[标]申请(专利权)人(译)	百灵佳殷格翰国际股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	勃林格殷格翰制药GMBH & CO.KG		
当前申请(专利权)人(译)	勃林格殷格翰制药GMBH & CO.KG		
[标]发明人	WOLF HARALD FACHINGER ANDREAS MEMMESHEIMER HOLGER		
发明人	WOLF, HARALD FACHINGER, ANDREAS MEMMESHEIMER, HOLGER		
IPC分类号	A61B5/087 A61M15/00 A62B27/00 A61B5/00 A61M5/172 A61M16/00 G01F1/00 G01F3/00 G01F7/00 G01F11/00 G01F13/00 G09B23/28		
CPC分类号	A61M15/00 A61B5/087 A61M2202/064 A61M2205/3331 A61M2209/02		
优先权	10131516 2001-07-02 DE		
其他公开文献	EP1406701B1		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明涉及一种用于流量调节的控制单元，用于检查来自粉末吸入器的粉末剂量的输出的装置中。本发明还涉及一种与控制单元(89)结合使用的集管(60,68)，以及一种包含所述控制单元(89)和所述集管(60,68)的装置。