(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P20010936 A2

HR P20010936 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: A 61 M 15/00

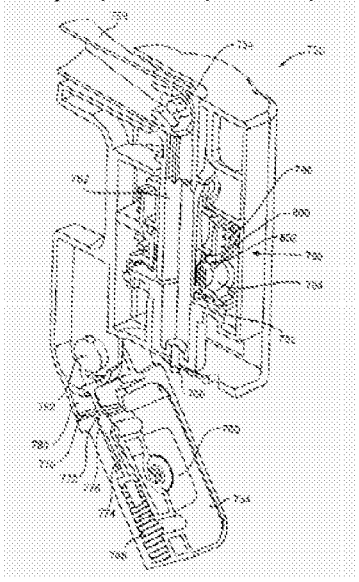
(21) Broj prijave u HR: P20010936A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 19.12.2001.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US00/18084
Datum podnošenja međunarodne prijave 29.06.2000.
(87) Broj međunarodne objave: WO 01/00263
Datum međunarodne objave 04.01.2001.

(31) Broj prve prijave: 60/141,793
60/198,060
(32) Datum podnošenja prve prijave: 30.06.1999.
18.04.2000.
(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US

(71) Podnositelj prijave: Nektar Therapeutics, 150 Industrial Road, San Carlos, 94070 CA, US
(72) Izumitelji: Carlos Schuler, 10344 Denison Avenue, 95014 Cupertino, US
Steve Paboojian, 2133 Avy Avenue, Menlo Park, 94025 CA, US
Derrick, J. Tuttle, 400 E. Poplar Avenue #3, San Mateo, 94401 CA, US
Adrian E. Smith, 2803 Alhambra Drive, Belmont, 94002 CA, US
Dennis, R. Rasmussen, 244 Fairview Lane, Santa Clara, 95051 CA, US
Aneesh Bakshi, 1080 Ralston Avenue, #6, Belmont, 94002 CA, US
Andrew Clark, 436 Valdez Avenue, Half Moon Bay, 94019 CA, US
Brian R.S. Ward, 291 Quinnhill, Los Altos, 94024 CA, US
Kevin, S. Nason, 600 Rainbow Drive, Apt. 222, Mountain View, 94041 CA, US
William W., Jr. Alston, 2336 Westmoreland Drive, San Jose, 95124 CA, US
(74) Punomoćnik: Dragomir Modrušan, ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: SUSTAVI I METODE PRETVORBE FARMACEUTSKIH PRIPRAVAKA U AEROSOL

(57) Sažetak: Sustavi i metode za dobivanje farmaceutske formulacije u obliku aerosola. Prema jednoj metodi je respiratornim plinovima spriječen protok u pluća pri pokušaju inhalacije. Zatim je respiratornim plinovima naglo dozvoljen protok u pluća. Protok respiratornih plinova se može koristiti za ekstrakciju farmaceutske formulacije iz spremnika i smještanja farmaceutske formulacije u protok respiratornih plinova u aerosol.



HR P20010936 A2

OPIS IZUMA

Reference koje se odnose na aplikacije

Ova aplikacija djelomično je nastavak aplikacije i zahtjeva U.S. Patentnih aplikacija 60/141,793 od 30. lipnja 1999, te 60/198,060, od 18. travnja 2000, koji su ovdje u potpunosti ugrađene citatom.

Učinkovito unošenje lijeka u pacijenta je odlučujući aspekt bilo koje uspješne terapije, pa su predložene različite tehnike unošenja. Primjerice, jedna pogodna metoda je oralno davanje pilula, kapsula, eliksira i slično. Međutim, oralno davanje je u nekim slučajevima nepoželjno jer se mnogi lijekovi degradiraju u probavnom traktu prije apsorpcije. Druga tehnika je subkutana injekcija. Jedna od nedostataka je slabo prihvaćanje tog pristupa od pacijenata. Ostali predloženi načini davanja uključuju transdermalna, intranazalna, intrarektalna, intravaginalna i pulmonarna unošenja.

Od posebnog interesa su tehnike pulmonarnog unošenje u pluća koja se zasnivaju na inhalaciji farmaceutske formulacije od pacijenta, tako da dispergirani aktivni lijek stiže u distalnu (alveolnu) regiju pluća. Predloženi su različiti sustavi za stvaranje aerosola koji dispergiraju farmacetuske formulacije. Primjerice, U. S. Patenti br. 5.785,049 i 5,740,794, a koji prikazi su ovdje ugrađeni citatom, opisuju primjere naprave za dispergiju prašaka koji koriste komprimirani plin da se prašak prevede u aerosol. Ostali tipovi sustava za stvaranje aerosola uključuju MDI (koji tipično imaju lijek koji je spremljen u propelantu), nebulizatore (koji prevodi tekućine u aerosol korištenjem komprimiranog plina, obično zraka) i slično.

Sljedeća tehnika koja je od interesa u izumu je upotreba udahnutih plinova za dispergiranje farmaceutske formulacije. Na taj način, pacijent je sposoban dati energiju potrebnu za tvorbu formulacije obliku aerosola, a njegovom vlastitom inhalacijom. To osigurava su da je nastajanje aerosola i inhalacija ispravno sinkronizirani. Upotreba udahnutog plinova od pacijenta se može koristiti po nekoliko osnova. Primjerice, za neke faramcetuske formulacije, kao što je inzulin, može biti poželjno da se ograniči brzina protoka do neke mjere. Primjerice, PCT/US99/04654, prijavljeno 11 ožujka 1999, prikazuje unošenje u pluća pri brzinama manjim od 17 litara po minuti. U sljedećem primjeru, istovremena U .S. Patentna aplikacijska serija br. 09/414,384 opisuje tehnike unošenja u pluća u kojima je postoji veliki otpor protoka za početnom periodu vremena, nakon čega slijedi period manjeg otpora protoka. Kompletni prikaz svih gornjih navoda je ovdje ugrađen citatom.

Sljedeći problem u korištenju od pacijenta udahnutih plinova je u tome što brzina protoka može drastično varirati među pojedincima. Primjerice, kao što je prikazano na Slici 1, slučajni uzorci 17 pojedinaca koji su mjereni dva puta tjedno kroz četiri tjedna su imali brzine protoka između od oko 5 litara po minuti do oko 35 litara po minuti. Takva raznolikost može mijenjati mogućnost dispergiranja formulacije unutar struje plina, mogućnost razbijanja aglomerata praškaste formulacije, te mogućnost pretvorbe formulacije u aerosol koji dostiže dubinu pluća.

Stoga, se izum odnosi na tehnike za reguliranje protoka udahnutih plinova koji se mogu koristiti za deispergiranje farmaceutske formulacije. U jednom aspektu izum se odnosi na tehnike povećanja mogućnosti dispergiranja formulacije unutar struje plina dobivene iinhalacijom pacijenta, povećanja mogućnosti razbijanja aglomeracije praškaste formulacije, te povećanja mogućnosti formulacije u obliku acrosola da dostigne dubinu pluća.

Sažetak izuma

Izum odnosi na sustave i metode koji omogućuju uzdahom reguliranu isporuku aerosolnih farmaceutskih tvari. U jednom aspektu, izum koristi protok respiratornih plinova dobivenog od pacijenta, a da se farmaceutska formulacija prevede u aerosol. U sljedećem određenom aspektu izuma, izum je sposoban ekstrahirati praškastu farmaceutsku formulaciju iz spremnika, razbiti aglomeraciju i uvesti formulaciju u pluća upotrebom inhalaciju pacijenta u širokom rasponu brzina. Prema sljedećem aspektu izuma, prikazane su naprave i metode koje učinkovito unose farmaceutski aerosol duboko u pluća.

Prema izumu, protok respiratornih plinova u pluća se početno može spriječiti dok nije dostignut prethodno određeni vakuumu stvoren od korisnika, a zatim naglo započinje protoka respiratornih plinova. U jednoj odredenoj cjelini, nagli početak protoka respiratornog plina koristi se za prevođenje formulacije u aerosol. Prema toj cjelini, pri pokušaju inhalacije preko otvorenog dijela za usta na jednom kraju naprave, protok respiratornih plinova do pluća je u početku spriječen. Respiratorni plinovi su zatim naglo pušteni da teku do pluća, a nakon dostizanja prethodno određenog vakuumu koji stvara korisnik. Protok respiratornih plinova je korišten za ekstrakciju farmaceutske formulacije iz spremnika i smještanja farmaceutske formulacije unutar protoka respiratornih plinova da nastane aerosol.

Početnim sprječavanjem protoka respiratornih plinova u pluća, a pri pokušaju udisanja, naprave i metode ovog izuma prikazuju način osiguravanja da nastala struja plina ima dovoljnu energiju da ekstrahira farmaceutsku formulaciju iz spremnika. U jednom aspektu, protok do pluća respiratornih plinova se može početno spriječiti smještanjem ventila

unutar dišnog puta koji vodi do pluća, a otvaranjem ventila da dozvoli protok respiratornih plinova. Prema izumu, ventil se otvora kada je dostignut prag pokretačkog vakuuma uzrokovan pokušajem inhalacije. Na taj način, kada je ventil otvoren, nastala struja plina ima dovoljnu energiju da ekstrahira farmaceutske formulaciju i prevede je u aerosol.

U sljedećoj cjelini, izum prikazuje napravu za stvaranje aerosola koja sadrži kućište koje definira dišni put, te mehanizam spone koji povezuje spremnik koji sadrži farmaceutsku formulaciju s dišnim putem. Naprava dalje sadrži ventil koji sprječava protok respiratirnih plinova preko dišnog puta dok ljava protok respiratornih plinova preko dišnog puta, a da se ekstrahira farmaceutska formulacija iz spremnika i da stvori aerosol.

Mogu se koristiti različite vrste ventila za postizanje praga vakuuma, a da se spriječi protok preko dišnog puta, kao što će biti diskutirano niže. Primjerice, ventil može sadržavati dio za zatvaranje koji ima otvor i dio koji se provlači koji je provučen preko otvora kada je prag pokretačkog vakuuma prouzročen. Kao jedan specifični primjer, dio za zatvaranje može imati elastičnu popustljivu membranu, a dio koji se provlači može imati loptu koja se provlači preko membrane kada se treba postići prag vakuumu. U sljedećem aspektu, prag pokretačkog vakuuma od ventila je u rasponu od oko 20 cm H_2O do oko 60 cm H_2O. U jednom aspektu, ventil je konfiguriran tako da se nalazi unutar spremnika. Pogodno je da se na taj način ventil se može proizvesti skupa sa spremnikom.

Prema sljedećem aspektu, izum prikazuje naprave i metode za reguliranje protoka respiratornih plinova da se dobije jednoličan protok zraka, neovisno u brzini disanja korisnika. U sljedećem aspektu, sustav uključuje regulacijski sustav koji regulira protok respiratornih plinova preko dišnog puta, a nakon otvaranja ventila. Kombinacijom regulacije protoka s ventilom za postizanje praga vakuuma prema ovom izumu nastaju napravc i metodc za isporuku acrosola kojc su učinkovite u isporuci formulacije u obliku aerosola duboko u pluća.

U još jednom aspektu, naprave i metode iz izuma mogu ograničiti protok respiratornih plinova do brzine koja je manja od određene brzine tijekom određenog vremena. Primjerice, brzina protoka može biti ograničena na manju od oko 15 litara po minuti u rasponu vremena od oko 0.5 sekundi do oko 5 sekundi, a što odgovara rasponu volumena od oko 125 mL do oko 1.25 L. Regulacija brzine protoka je pogodna zato što se može povećati sistemska bioraspoloživost aktivnog sredstva neke farmaceutske formulacije putem apsorpcije duboko u pluća, što je općenito opisano u PCT aplikaciji br. PCT/U.S. 99/04654, prijavljene 3 ožujka 1999., te istovremene U.S. aplikacije serijskog br. 09/414,384, prethodno ugrađenih citatom.

Mogu se koristiti različite tehnike da se ograniči ili regulira protok respiratornih plinova. Primjerice, može postojati signalizacija korisniku koja pokazuje da je brzina protoka prevelika, što dozvoljava da korisnik podesi brzinu udisanja. Primjeri signalizacije koji se mogu koristiti uključuju audio signale uključujući zvižduk, vizualni signal, kao što je indikatorska svjetla ili pokazatelj razine protoka, osjetni signal kao što je vibracija i slično. Kao alternativa, protok respiratornih plinova se može kontrolirati reguliranjem veličine dišnog puta koji vodi u pluća. Primjerice, može se koristiti elastični popustljivi ventil se da se dobije otpor protoka zasnovan na brzini protoka preko naprave i time ograniči brzina na određenu brzinu.

U jednom aspektu, naprava daljnje ima regulacijski sustav za reguliranje protoka respiratornih plinova preko dišnog puta pri odredenoj brzini. Primjerice, regulacijski sustav može biti konfiguriran da ograniči brzinu protoka na manje od oko 15 litara po minuti kroz određeno vrijeme ili na određeni udahnuti volumen. Mogu se koristiti različiti regulatori protoka za reguliranje protoka plinova na određenu brzinu kao što će biti detaljno diskutirano dolje. Primjerice, regulator brzine može sadržavati ventil koji je konstrukiran od elastičnog elementa, kao što je meki elastomer, a koji ograničava protok na određenu brzinu dok također sprječava protok u suprotnom smjeru. Takav ventil može imati odušak koji dozvoljava protok zraka preko ventila kao odgovor na primjenjeni vakuumu, te jedan ili više stijenki koje mogu kolabirati, a koje okružuju rupu za odušak. Na taj način, povećana razina tlaka vakuuma provlači stijenke jedne prema drugoj, pa time smanjuje ili zatvara otvor za odušak čime nastoje veći otpor protoku ili je protoka skroz spriječen. Primjerice, takav se ventil može smjestiti u paralelni put protoka. Kad jedanput brzina protoka postane prevelika, ventil se zatvara pa tako ukupni zrak koji prolazi preko naprave mora proći preko drugog puta protoka. Postajanjem tog puta protoka određene veličine, protok plinova preko naprave se može održavati ispod brzine praga.

U sljedećoj odredenoj cjelini, regulacijski sustav ima mehanizam za signalizaciju da se omogući informacija o brzini protoka respiratornih plinova. Primjerice, mehanizam signalizacije može sadržavati zviždaljku koja je povezana s dišnim putem i dobiva se zvižduk kada je maksimalna brzina pređena. Alternativni regulacijski sustav može sadržavati restrikcijski mehanizam koji ograničava veličinu dišnog puta. Pogodno je da se restrikcijski mehanizam može podešavati na različite brzine protoka respiratornih plinova preko dišnog puta. Restrikcijski mehanizam se može podesiti ručno ili automatski, kao što je upotrebom elastičnog popustljivog materijala.

Može se koristiti elektronski vođen kontrolni sustav sa zatvorenom petljom da se podesi restrikcijski mehanizam. U jednom aspektu, kontrolni sustav je konfiguriran da ograniči protok na određenu brzine kroz određeno vrijeme ili na određeni udahnuti volumen, a zatim da se osjeti i podesi restrikcijski mehanizam da dozvoli povećanje protoka

respiratornih plinova preko dišnog puta. Na taj način, brzina protoka respiratornih plinova se može regulirati ograničavanjem protoka na određenu brzine kroz određeno vrijeme, a da se omogući odgovarajuća isporuka farmaceutske formulacije u pluća. Kontrolni sustav se zatim može koristiti da se restrikcijski mehanizam podesi tako da korisnik može udobno puniti pluća respiratornim plinovima i unositi farmaceutsku formulaciju duboko u pluća. Upotreba regulacijskog sustava i kontrolnog sustava prema ovom izumu je pogodna jer napravu mogu koristiti brojni korisnici koji imaju različitu brzinu inhalacije, a s napravom koja za regulaciju protoka respiratornih plinova tako da se farmaceutska formulacije isporuči u pluća.

Prema jednom aspektu izuma, nakon što je brzina protoka ograničena kroz željeno vrijeme ili volumen inhalacije, veličina dišnog puta se može povećati da se dobije povećana brzina protoka. To se može postići, primjerice, otvaranjem drugog dišnog puta zraka koji prolazi kroz napravu. Na taj način, korisnik može komotno udisati bez otpora, a da bi se napunila pluća korisnika s respiratornim plinovima i da se unese farmaceutska formulacija duboko u pluća.

U alternativnom aspektu, izum može koristiti različite integratore protoka da se dozvoli povećanje brzine protoka preko naprave za inhalaciju nakon određenog vremena, a da se dozvoli komotno punjenje njihovih pluća na kraju procesa. Takvi integratori protoka mogu imati jednu ili više pokretnih dijelova čije se pokretanje zasniva na volumenu protoka preko naprave. Na taj način, kada je početni (regulirani) volumen inhaliran, dio se pokreće toliko da otvori drugi kanal za plin i dozvoli povećanje protoka plina. Primjeri integratora protoka koji se mogu koristitom punjene mjehove s otvorom za odušak i slično.

Farmaceutske formulacije za upotrebu sa sustavima i metodama iz ovog izuma mogu biti tekuće ili praškaste formulacije. U jednom aspektu metode, farmaceutska formulacije sadrži praškasti lijek. Protok respiratornih plinova se koristi da se razbiju aglomerati praška koji je ekstrahiran iz spremnika. U dišne puteve se mogu smjestiti različite strukture koje pomažu procesu razbijanja aglomerata.

U sljedećoj cjelini, izum prikazuje spremnike koji sadrže tijelo spremnika koje definirane šupljinu koja je obuhvaćena pokrovom koji može probušiti. Spremnik daljnje ima ventil za postizanje praga vakuuma koji je povezan na tijelo spremnika. U jednom aspektu, ventil za postizanje praga vakuuma je konfiguriran da se otvara kad je vakuum manji od 40 cm H_2O.

Prema sljedećem aspektu, izum također može koristiti različite tehnike koji osiguravaju da korisnik ispravno smjesti usta na mjesto za usta tijekom upotrebe naprave za tvorbu aerosola. Primjerice, vodilica za usne može biti uključena na mjesto za usta da dozvoli korisniku da smjesti usne pokraj vodilice. U sljedećem primjeru, mjesto za usta može imati naznačen ugriz ili drugačiju oznaku. Alternativno, može postojati jedna ili više rupica na mjestu za usta. Te rupice moraju biti pokrivene usnama da bi se stvorio dovoljni vakuumu koji pokreće napravu. Kao daljnji primjer, mjesto za usta može imati kružni-do-eliptični profil. Eliptični dio mora biti pokriven pacijentovim ustima da bi vakuumu bio dovoljan da pokrene napravu.

Postoje drugi aspekti ovog izuma koji će stručnjak lako uočiti, a prema crtežima i detaljnom opisu koji slijede.

Kratki opis slika

Slika 1 je graf koji ilustrira prosječnu brzinu udisaja kod 17 pojedinaca koja je mjerena dva puta tjedno tijekom četiri tjedana.
Slika 2 je graf koji ilustrira regulaciju brzine udisaja pacijenta u vremena, a prema izumu.
Slika 3 je graf koji ilustrira regulaciju brzine udisaja drugog pacijenta u vremena, a prema izumu.
Slika 4 je shematski prikaz sustava koji se može koristiti za ekstrakciju farmaceutske formulacije iz spremnika, za razbijanje aglomeracije formulacije i za smještaj formulacije unutar protok respiratornih plinova pri čemu nastaje aerosol, a prema izumu.
Slika 5 je perspektiva naprave za tvorbu aerosola prema izumu.
Slika 6 je dio presjeka naprave sa Slike 5 pokazane u otvorenom položaju ili kad je sprema za unošenje.
Slika 7 ilustrira napravu za tvorbu aerosola sa Slike 6 u zatvorenom ili radnom položaju, a u skladu s izumom.
Slika 8 ilustrira napravu za tvorbu aerosola sa Slike 6 kada se umeće spremnik, a u skladu s izumom.
Slika 9 ilustrira napravu za tvorbu aerosola sa Slike 8 kada je spremnik umetnut, te kada je naprava postavljena na zatvoreni ili radni položaj, te kada respiratorni plinovi protiču preko naprave.
Slika 10 je djelomični perspektivni presjek spremnika i pripadajuće cijevi preko koje se farmaceutska formulacija može ekstrahirati u skladu s izumom.
Slika 11 ilustrira spremnik i cijev sa Slike 10 dok je cijev postavljena dalje od donjeg dna spremnika da se poveća brzina protoka respiratornih plinova preko cijevi, a prema izumu.
Slika 12 je shematski bočni presjek sustava za tvorbu aerosola koji ima oprugu koja regulira protok respiratornih plinova kroz ustav, a prema izumu.
Slika 13 je shematski bočni presjek sustava za tvorbu aerosola koji ima sustav za regulaciju protoka koji regulira

protok respiratornih plinova kroz ustav, a prema izumu.

Slika 14 ilustrira cjelinu cijevi koja se može koristiti za razbijanje aglomeracije farmaceutske formulacije prema izumu.

Slika 15 je bočni presjek jedne cjeline naprave za tvorbu aerosola prema izumu.

Slika 16 je bočni presjek sljedeće cjeline naprave za tvorbu aerosola prema izumu.

Slika 16A ilustrira poklopac naprave za tvorbu aerosola sa Slike 16.

Slika 17 je bočni presjek sljedeće cjeline naprave za tvorbu aerosola prema izumu koji ilustrira upotrebu naprave koja ima signalizaciju za brzinu protoka.

Slika 18 ilustrira sljedeću cjelinu naprave za tvorbu aerosola iz izuma.

Slika 19 ilustrira jednu određenu cjelinu naprave za tvorbu aerosola iz izuma.

Slika 19A ilustrira disk koji ima više spremnika koji se može umetnuti u napravu za tvorbu aerosola sa Slike 19.

Slika 19B ilustrira prednji kraj naprave za tvorbu aerosola sa Slike 19.

Slika 20 ilustrira sljedeću cjelinu naprave za tvorbu aerosola iz izuma.

Slika 20A ilustrira napravu za tvorbu aerosola sa Slike 20 koja pokazuje kad je poklopac postavljen u otvoreni položaj.

Slika 21 je perspektiva još jedne cjeline naprave za tvorbu aerosola prema izumu.

Slika 22 ilustrira jednu određenu cjelinu naprave za tvorbu aerosola koja može držati više pakete lijeka.

Slika 22A ilustrira spojku za upotrebu s napravom za tvorbu aerosola sa Slike 22.

Slika 23 ilustrira jednu određenu cjelinu naprave za tvorbu aerosola koja može držati više paketa lijeka.

Slika 23A ilustrira mjesto za usta naprave za tvorbu aerosola sa Slike 23.

Slika 24 ilustrira vrpcu spremnika koja se može koristiti unutar naprave sa Slike 23.

Slika 25 ilustrira još jednu alternativnu cjelinu naprave za tvorbu aerosola prema izumu.

Slika 26 ilustrira jednu cjelinu naprave za tvorbu aerosola prema izumu.

Slika 27 je shematski prikaz ventila za postizanje praga vakuuma prema izumu.

Slika 28 je lopta i membrana ventila za postizanje praga vakuuma prema izumu.

Slika 29 je ventil za postizanje praga vakuuma oblika kišobrana prema izumu.

Slika 30 je shematska ilustracija jedne cjeline ventila za postizanje praga vakuuma prema izumu.

Slike 31A i 31B ilustriraju ventil za postizanje praga vakuuma tipa peraja prema izumu.

Slike 32 ilustrira ventil za postizanje praga vakuuma tipa vretena prema izumu

Slike 33 ilustrira sljedeći ventil za postizanje praga vakuuma tipa vretena prema izumu.

Slike 34A i 34B ilustriraju ventil za postizanje praga vakuuma tipa kišobrana prema izumu.

Slike 35 ilustrira ventil za postizanje praga vakuuma tipa lopte i magneta prema izumu.

Slike 36A i 36B ilustriraju ventil za postizanje praga vakuuma tipa kupole koja ima dva stabilna položaja, a prema izumu.

Slike 37A i 37B ilustriraju ventil za postizanje praga vakuuma tip prekidača na mehanički pritisak prema izumu.

Slika 38 ilustrira ventil za postizanje praga vakuuma tip krhke membrane prema izumu.

Slike 39 ilustrira sljedeći ventil za postizanje praga vakuuma tip prekidača na mehanički pritisak prema izumu.

Slika 40 ilustrira ventil za postizanje praga vakuuma tip koji se provlači na prema izumu.

Slika 41 je shematski dijagram regulatora protoka prema izumu.

Slike 42A i 42B ilustriraju regulator protoka tipa koji se pokreće tamo-amo ("shutlle") prema izumu.

Slika 43 ilustrira regulator protoka tipa lopte prema izumu.

Slike 44A i 44B ilustriraju regulatore protoka tipa mjeha, a prema izumu.

Slika 45 ilustrira regulator protoka tipa stošca prema izumu.

Slika 46 ilustrira sljedeću cjelinu regulatora protoka prema izumu.

Slika 47 ilustrira regulatora protoka tipa pjene prema izumu.

Slika 48 ilustrira regulatora protoka tipa kišobrana prema izumu.

Slika 49 ilustrira regulator protoka koji je spremnik tekućine prema izumu.

Slika 50 ilustrira sljedeću cjelinu regulatora protoka prema izumu.

Slika 51 ilustrira regulator protoka tipa vretena prema izumu.

Slika 52 ilustrira regulator protoka tipa stošca koji se može raširiti prema izumu.

Slike 53A i 53B ilustriraju regulator protoka tipa šarenice prema izumu.

Slika 54 ilustrira regulator protoka tipa kotača prema izumu.

Slike 55A i 55B ilustriraju regulatora protoka tipa preklopa prema izumu.

Slike 55A i 55B ilustriraju regulator protoka tipa elastomerne patke prema izumu.

Slike 57-59 ilustriraju alternativne regulatore protoka tipa elastomerne patke prema izumu.

Slika 60 sustavno ilustrira integrator protoka tipa u kojem je protok kroz, a prema izumu.

Slika 61 sustavno ilustrira integrator protoka tipa u kojem je protok pokraj, a prema izumu.

Slike 62A i 62B ilustriraju integrator protoka tipa koji se pokreće tamo-amo ("shutlle") prema izumu.

Slike 63 ilustrira integrator protoka tipa pokretača prema izumu.

Slika 64 je pogled kraja zupca integratora protoka sa Slike 63.

Slika 65 ilustrira kotač koji se može koristiti u integratoru protoka sa Slike 63.

Slike 66A i 66B ilustriraju integrator protoka tipa koji se pokreće tamo-amo ("shutlle") prema izumu.

Slika 67 ilustrira integrator protoka tipa tajmera koji je kočnica izumu.

Slika 68 ilustrira kočnicu i kotač integratora protoka sa Slike 67.
Slika 69 shematski ilustrira sustav za tvorbu aerosola koji ima različite komponente postavljene u serije prema izumu.
Slika 70 shematski ilustrira sustav za tvorbu aerosola koji ima paralelan tip integratora protoka s prorokom pokraj, a prema izumu.
Slika 71 shematski ilustrira sustav za tvorbu aerosola koji ima paralelan tip integratora protoka s prorokom kroz, a prema izumu.
Slika 72 je prednja perspektiva jedne cjeline naprave za tvorbu aerosola iz izuma.
Slika 73 ilustrira napravu sa Slike 72 u položaju za unošenje.
Slika 74 je pogled sa zadnje strane naprave sa Slike 72.
Slika 75 je presjek naprave sa Slike 73.
Slika 76 je presjek naprave sa Slike 72.
Slika 77 je bočni presjek naprave sa Slike 72.
Slika 78 ilustrira napravu sa Slike 72 kada je u položaju za unošenje.
Slika 79 je prednji pogled još jedne cjeline naprave za tvorbu aerosola iz izuma.
Slika 80 ilustrira napravu sa Slike 79 kada je u položaju za unošenje.
Slika 81 je presjek naprave sa Slike 79.
Slika 82 ilustrira napravu sa Slike 82 kada je drugi put protoka otvoren da se dozvoli povećani protok zraka preko naprave.
Slika 83 je bočni pogled naprave sa Slike 81.
Slika 84 je prednji pogled sljedeće cjeline naprave za tvorbu aerosola iz izuma.
Slika 85 ilustrira napravu sa Slike 84 kada je u položaju za unošenje.
Slika 86 je presjek naprave sa Slike 84.
Slika 87 je bočni pogled naprave sa Slike 86.
Slika 88 je prednji pogled jedne cjeline mjesta za usta prema izumu.
Slika 89 je bočni pogled alternativnog mjesta za usta prema izumu.

DEFINICIJE

"Aktivno sredstvo" ovdje opisano uključuje sredstvo, lijek, spoj, pripravak, tvar i smjesu koja ima farmakološki, obično povoljan učinak. To uključuje hranu, dodatke hrane, lijekove, vakcine, vitamine ili ostala sredstva s dobrim učinkom. Ovdje se termin koristi tako da uključuje fiziološki ili farmakološki aktivna sredstva koji produciraju lokalizirane ili sustavne efekte u pacijentu. Aktivna sredstva koja se mogu unijeti uključuju sljedeće: antibiotici, antivirusna sredstva, antiepileptici, analgetici, antiupalna sredstva i bronhodilatatori, te virusi, a mogu biti anorganski i organski spojevi, uključujući, a bez ograničenja, lijekove koji djeluju na periferne živce, andregernične receptore, kolinergične receptore, mišiće skeleta, kardiovaskularni sustav, glatke mišiće, krvotok, mjesta sinapsa, mjesta spajanja neuroefektora, endokrine i hormonske sustave, imunološki sustav, reproduktivni sustav, skelet, autokoidni sustav, probavne i sekrecijske sustave, histamiski sustav centralnog nervno sustava. Pogodna sredstva se mogu biti: polisaharidi, steroidi, hipnotici i sedativi, psihički aktivator, sredstva za smirenje, antikonvaskulanti, sredstva za relaksaciju mišića, sredstva protiv Parkinsonove bolesti, analgetici, antiupalna sredstva, sredstva za kontrast mišića, protumikrobna sredstva, antimalarici, hormonska sredstva uključujući kontraceptive, simpatomimetici, polipeptidi i proteini koji mogu izazvati fiziološke efekte, diurctici, sredstva za regulaciju lipida, antiandrogena sredstva, antiparazitici, neoplastici, hipoglikemična sredstva, nutricijska sredstva i suplementi, suplementi rasta, masti, sredstva protiv enteritisa, elektroliti, vakcine i dijagnostička sredstva.

Primjeri aktivnih sredstava korisnih u ovom izumu uključuju, ali nisu na njih ograničeni, sljedeće: inzulin, kalcitonin, eritropoietin (EPO), Fakor VIII, Faktor IX, ceredazu, cerezim, ciklosporin, stimulirajući faktor granulocitne kolonije (GCSF), inhibitor alfa-1 proteinaze, elkatonin, stimulirajući faktor kolonije granulocitnih makrofaga (GCSF), hormon rasta, humani hormon rasta (HGH), oslobađajući hormon hormona rasta (GHRH), heparin, heparin male molekulske mase (LMWH), interferon alfa, interferon beta, interferon gama, interleukin-2, hormon za osobađanje luteinizirajućeg hormona (LHRH), samostatin, analozi samostatina ukjučujući oktreotid, analog vazopresina, folicil stimuirajući faktor (FSH), faktor rasta sličan inzulinu, inzulintropin, receptor antagonista interleukina-1, interleukin-2, interleukin-3, interleukin-4, interleukin-6, interleukin-10, stimulirajući faktor kolonije makrofaga (M-CSF), nervni faktor rasta, paratiroidni hormin (PTH), timozin alfa 1, inhibitor Ib-IIIa, alfa 1 antitripsin, antitijelo respiratornog sincitalnog virusa, transmembranski regulatorni gen cistične fibroze (CFTR), deoksiribonukleaza (Dnase), protein koji povećava bakterícidnost/permeabilost (BPI), antitijelo anti-CMV, recpetor interleukina-1, 13-cis-retinska kiselina, pentamidin izotioureat, albuterolni sulfat, metaloproterenolni sulfat, beklometazin diprepionat, triamcinolon acetamid, budezonid acetonid, ipratropijev bromid, flunizolid, kromolin natrij, ergotamin tartarat i analozi, prisutni kao same molekule, virusni vektori, povezani s virusnim česticama, povezani s nukleinskim kiselinama ili ugrađeni u lipide ili materijae koji sadrže lipide, plazmid DNA ili RNA ili ostali spojevi nukleinskih kiselina koje su pogodne za transfekciju ili transformaciju stanica, posebno stanica alveolarne regije pluća. Aktivna sredstva mogu biti u raznim oblicima, kao što su topljive i netopljive, nabijene ili nenabijene molekule, komponente i molekulski kompleksi farmaceutski prihvatljivih soli. Aktivna sredstva mogu biti prirodne molekule ili mogu biti rekombinantno pripravljene, ili mogu biti analozi

prirodnih ili rekombinantno pripravljenih aktivnih tvari s jednom ili više aminokiselina podvrgnutih adiciji ili deleciji. Nadalje, aktivna sredstva mogu sadržavati oslabljene žive ili umrtvljene viruse pogodne za upotrebu u vakcini "Dijametar medijalne mase" ili "MMD" je mjera srednje vrijednosti veličine čestica jer su čestice iz izuma općenito polidispergirane (tj. sastoje se od raspona veličine čestica). Ovdje prikazane MMD vrijednosti su određene centrifugalnom sedimentacijom, mada se može koristiti bilo koja uobičajena tehnika za mjerenje prosječne veličine čestica.

"Aerodinamički dijametar medijalne mase" ili "MMAD" je mjera aerodinačkog promjera dispergirane čestice. Aerodinamički dijametar je koristi da opiše aerosolizirani prašak prema njegovoj brzini nanošenja i označuje promjer sfere jedinične gustoće koja ima istu brzinu nanošenja u zraku kao čestica. U pojmu aerodnamični promjer sadržan je oblik čestice, gustoću i fizička veličina čestice. Ovdje se MMAD odnosi na srednju ili medijalnu veličinu aerodinamične čestice praška u obliku aerosola koja je određena, ako nije drugačije naznačeno, slijedom sudara.

OPIS SPECIFIČNIH CJELINA

Izum se odnosi na sustave i metode davanja formulacija farmaceutskih tvari u obliku aerosola potrebom protoka respiratornih plinova dobivenih od pacijenta. Farmaceutske formulacije koje mogu biti prevedene u aerosol uključuju praškaste lijekove, tekuće otopine ili suspenzije i slično, i mogu uključivati aktivno sredstvo. Naprave iz ovog izuma se mogu koristiti za jedno ili više davanja.

U nekim cjelinama koristi se protok respiratornih plinova prouzročenih od pacijenta da se ekstrahira farmaceutska formulacija iz spremnika, da se razbije aglomeracija farmaceutske formulacije i unese farmaceutska formulacija u pacijentova pluća. Jedna određena prednost izuma je mogućnost izvođenja takvih funkcija neovisno o pacijentovoj prirodnoj brzini inhalacije. Stoga, u jednom aspektu izuma, inhalirani respiratorni plinovi kontrolirani su da ostanu unutar prihvatljivog raspona brzine protoka za adekvantu isporuku farmaceutske formulacije u pluća.

U sljedećem aspektu, izum je sastavljen tako da regulira protok udahnutih plinova tako da plinovi imaju dovoljnu energiju da ekstrahiraju farmaceutsku formulaciju iz spremnika, razbiju aglomeraciju formulacije i da se isporuče u pacijentova pluća. U nekim slučajevima, izum je daljnje sastavljen da održava brzinu inhalacije ili inhalirani volumen ispod maksimalne razine najmanje neko vrijeme, a kad se početno isporučuje lijek. Na taj načni će formulacija u obliku aerosola proticati pri prihvatljivoj brzini protoka kojim se povećava mogućnost smještanja u pacijentov dišni put i ulaska u pluća. Nakon početne isporuke farmacetuske formulacije u pluća, neke cjeline iz izuma mogu biti sastavljene da dozvole disanje pacijentu pri normalnoj brzini protoka kojim se pune pacijentova pluća s respiratornim plinovima, te da se uz to isporuči farmaceutska formulacija duboko u pluća.

Da se farmaceutska formulacija prevede u aerosol, protok respiratornih plinova preferirano ima dovoljnu energiju da ekstrahira farmaceutsku formulaciju iz spremnika. Da se osigura dovoljna energija respiratornim plinovima, izum može biti sastavljen da priječi protok respiratornih plinova u pluća kada pacijent pokuša udahnuti. Respiratornim plinovima je zatim naglo dozvoljeno da uđu u pluća pacijenta nakon što je postignut prag vakuuma. Naglim puštanjem protoka respiratornih plinova samo kad je korisnik postigao davani vakuum, dostignuta je relativno velika brzina protoka da se dobije struja plina dovoljne energije. Jedan način da se postigne takav proces je smještanje restrikcijskog ventila ili drugog mehanizma za blokiranje prolaza u pacijentov dišni put, a da se priječi ulaz respiratornih plinova u pluća pacijenta kada pacijent pokušava inhalirati. Restrikcija ili ventil mogu brzo biti uklonjeni ili se otvoriti da se dozvoli ulaz respiratornim plinovima u pluća. Stoga je pacijent može biti podučen da inhalira do dostizanja pokretačkog vakuuma. Prag pokretačkog vakuuma može biti konfiguriran tako da prouzroči dovoljnu energiju nastaloj struji plina kada su plinovi pušteni da teku u pacijentova pluća. Prag vakuuma je preferirano u rasponu od oko 20 cm H_2O do oko 60 cm H_2O, tako da nastala struja plina ima dovoljnu energiju a ekstrahra i razbije aglomeraciju farmaceutske formulacije. Najpreferiranije, prag vakuumu je najmanje 40 cm, H_2O.

Mogu se koristiti različiti ventili za postizanje praga vakuuma da se spriječi ulazak respiratornih plinova u pluća do dobivanja praga vakuuma pri inhalaciji. Primjerice, ventil za postizanje praga može sadržavati elastični popustljiv ventil kao što je fleksibilna membrana koja je postavljena na dišni put i konfogirarana je tako da se ugiba kada je prag vakuuma dostignut ili prestignut. Alternativno, ventil za postizanje praga vakuuma može sadržavati membranu koja je zarezana i koja je konfigurirana da se otvori kada je postignut ili prestignut prag vakuuma. Kao sljedeći primjer, ventil za postizanje praga vakuuma može sadržavati elastomernu membranu koja ima otvor. Preko otvora je provučena lopta kad je postignut ili prestignut tlak praga. Ostali tipovi ventila imaju mehanizme s dva stabilna položaja, dijagrame i slično.

U jedni određenom aspektu izuma, ventil za postizanje praga vakuuma može biti ugrađen u spremnik koji također drži farmaceutski formulaciju. Na taj način, svaki put kad je umetnut novi spremnik u napravu za tvorbu aerosola, naprava je snabdjevena i ventilom za postizanje praga vakuuma. Ovo posebno ima prednost kada ventil za postizanje praga vakuuma sadrži membranu koja je konfigurirana da pukne nakon što je prag vakuuma postignut ili prestignut.

Za one koji prirodno dišu brže željene maksimalne brzine protoka, izum omogućuje usporenje brzine protoka u vremenu kada se formulacija u obliku aerosola isporučuje u pluća. To je grafički ilustrirano na Slici 2. U vremenu T_1, udisanje pacijenta uzrokuje protok plinova u pluća pacijenta. U vremenu T_1, brzina proroka je dosta iznad početne brzine, $Q_{POČETNI}$ koja je poželjna za početnu ekstrakciju farmaceutske formulacije iz spremnika, kao što je prije opisano. Stoga, ventil za postizanje praga vakuuma ili drugi mehanizam sprječavanja protoka nije potreban kod ljudi koji tako dišu. Kratko nakon T_1 je vrijeme T_2, pri čemu je brzina protoka regulirana ispod $Q_{ISPORUČNI}$ brzine protoka. Brzina protoka je održavana ispod $Q_{ISPORUKA}$ brzine od T_2 do T_3 pri čemu je formulacije u obliku aerosola isporučena u pluća pacijenta. Nakon vremena T_3, regulacija protoka plina je prekinuta i pacijentu je dozvoljeno da udiše svojom regularnom brzinom da se pluća pune respiratornim plinovima koji služe da daljnju isporuku farmaceutske formulacije duboko u pluća.

Slika 3 grafički prikazuje primjer u kojem pacijent ima prirodnu brzinu udisanja koja je ispod $Q_{ISPORUKA}$. Kao što je prikazano na Slici 3, sprječavanjem protoka respiratornih plinova tijekom udisanja pacijenta, te zatim naglim puštanjem protoka respiratornih plinova, početna brzina protoka u vremenu T_1 je $Q_{POČETNI}$. Na taj način postoji dovoljna energija a se ekstrahira formulacija iz spremnika. Nakon nastavljenog disanja pacijenta, brzina protoka polako pada ispod $Q_{ISPORUKA}$ brzine protoka jer je pacijentova prirodna brzina inhalacije manja od $Q_{ISPORUKA}$ brzine protoka. Stoga, nakon vremena T_1 nije potrebno regulirati pacijentovu brzinu protoka pri disanju, pa je stoga dozvoljeno da pacijent udiše pri udobnoj razini.

Mogu se prikazati razne sheme i metode za regulaciju brzine protoka pri inhalaciji ispod brzine protoka $Q_{ISPORUKA}$ od vremena T_2 do vremena T_3. Kao jedna primjer, pacijent može dobiti razne metode signalizacije koji dozvoljavaju da pacijent sam regulira brzinu odisaja. Primjerice, naprave za tvorbu aerosola mogu imati zviždaljku koja proizvodi zvižduk kad pacijentova brzina protoka prelazi brzinu protoka $Q_{ISPORUKA}$. Ostali tipovi signala koji se mogu koristiti uključuju vizualne signale, osjetne signale i audio signale i slično. Može postojati kontrolni mehanizmom s mjerenjem vremena koji pokazuje korisniku kada je vrijeme T_3 prošlo, tako da korisnik može završiti inhalaciju pri udobnoj razini.

U sljedećem primjeru se brzina pacijentove inhalacije može regulirati restrikcijom ili poticanjem respiratornih plinova koji se inhaliraju. Primjerice, može se mijenjati veličina dišnog puta, a da se kontrolira brzina protoka udahnutih plinova. Način regulacije je ručni, poluautomatski ili automatski. Primjerice, korisnik može ručno podesiti veličinu dišnog puta ili postaviti restrikciju dišnog puta da bi se kontrolirala brzina protoka. Alternativno, veličina dišnog puta se može podesiti prema pacijentovoj vlastitoj inhalaciju, kao što je ovdje detaljno opisano. U još jednom primjeru, može postojati automatski sustav s jednim ili više senzora protoka, a da se regulira veličina dišnog puta te da se regulira protok respiratornih plinova.

Jedna određena prednost restrikcije protoka respiratornih plinova za kontrolu brzine inhalacije je što se može dobiti relativno veliki pad brzine protoka, brzina protoka se održavati malom dok energija nije dovoljna da prevede formulaciju u aerosol i da isporuči formulaciju u pacijentova pluća.

U sljedećoj alternativi, protok respiratornih plinova se može regulirati smještanjem perforacije ili drugog restrikcijskog dijela na u pacijentov dišni put koji je načinjen za upotrebu za specifičnog pacijenta. Na taj način, naprava za tvorbu acrosola se može krojiti prema specifičnom pacijentu jednostavnom prilagodbom veličine perforacije prema prirodnoj brzini protoka pri inhalaciji pacijenta.

Naprave prema ovom izumu mogu sadržavati serijski ili paralelno vezane puteve protoka. U bilo kojem slučaju može biti poželjno da se održi konstatna, prethodno određena, brzina protoka u velikoj populaciji pacijenata. Za serijski konstrukt, kao što je prikazano na Slici 4, preferirano je da je odnos restrikcija/vakuum protoka uglavnom linearan. Za paralelne konstrukte, kao što je primjerice prikazano na Slici 70, preferirano je imati omjer restrikcija/vakuum protoka izrazito nelinearan.

Sada će prema Slici 4 bit prikazan sustav 10 koji koristi serijski vezane konstrukte za ekstrakciju praškastog lijeka iz spremnika 12 koristeći pacijentovo udisanje respiratornih plinova. Sustav 10 sadrži ventil za postizanje praga vakuuma 14 koji može biti konfiguriran da se otvara kada je vakuum unutar linije 16 nizvodno od ventila za postizanje praga vakuuma 14 unutar 20-60 cm H_2O, preferirano veći od 40 cm H_2O. Također je na liniju 16 povezan regulacijski sustav 18 koji regulira protok respiratornih plinova preko sustava 10. Kao primjer, regulacijski sustav 18 može imati restrikcijski mehanizam koji može koristiti kontrolu interne veličine linije 16 i stoga regulirati protok respiratonih plinova preko linije 16. Pogodno je da regulacijski sustav 18 može imati kontrolni sustav koji podešava restrikcijski mehanizam. S kontrolnim sustavom se može rukovati ručno ili automatski, korištenjem kontrolora. Primjerice, u sustavu 10 mogu biti na raspolaganju senzori za protok plina koji su povezani na kontrolor da se odredi brzina protoka respiratornih plinova u sustavu. Koristeći tu informaciju, kontrolor može kontrolirati stupanj restrikcije linije 16. Mada je regulacijski sustav 18 pokazan uzvodno od spremnika 12, bit će razumljivo da regulacijski sustav 18 može biti na drugim mjestima, uključujući nizvodno od spremnika 22 i uzvodno od ventila za postizanje praga vakuuma 14.

Regulacijski sustav 18 je povezan na spremnik 12 linijom 20. Izlazeći iz spremnika 12 je linija 22 koja je u doticaju s mehanizmom za razbijanje aglomeracije 24. Na taj način, prašak ekstrahiran iz spremnika 12 može biti deaglomeriran prije napuštanja sustava 10 i prolaza u pluća pacijenta. Izlazeći iz mehanizma za razbijanje aglomeracije 24 je linija 26 koja može biti vezana na mjesto za usta (nije pokazano) iz kojeg pacijent inhalira. Stoga, sa sustavom 10 pacijent može primiti dozu lijeka u obliku aerosola inhalacijom iz mjesta za usta dok pacijent prouzročuje vakuum dovoljan da se otvori ventil za postizanje praga vakuuma 14. Kada se ventil za postizanje praga vakuuma 14 otvori, praškasti lijek je ekstrahiran iz spremnika 12 i prolazi preko mehanizma za razbijanje aglomerata 24. U isto vrijeme, regulacijski sustav 18 kontrolira protok respiratormih plinova unutar prihvatljive brzine tako da lijek u obliku arosola može ispravno proći u pluća pacijenta. Nakon nekog vremena, regulacijski sustav 18 može biti konfiguriran da prestane raditi tako da pacijent može inhalirati pri udobnoj brzini za punjenje pluća respiratornim plinovima i da se dovede lijek duboko u pluća.

Sada će prema Slici 5 biti prikazan primjer cjeline naprave za tvorbu aerosola 28. Naprava 28 općenito sadrži cilindrično kućište 30 koje ima mjesto za usta 32 na jednom kraju. Kućište 30 nadalje ima otvore 34, 36 i 38 što definira put protoka respiratornih plinova kao što je opisano detaljnije kasnije. Pogodno je da postoji razdjeljivač 40 između otvora 36 i 38 da dozvoli privremeni protok respiratornih plinova izvan kućišta 30. Slično, razdjeljivač 42 omogućuje uvođenje respiratornih plinova u kućište 30 kroz otvor 35 (vidi Sliku 6).

Preko osi na kućište 30 je vezan nosač spremnika 44. Pogodno je da se koristi klin 46 za spoj 44 na kućište 30. Na taj način nosač 44 može biti pokrenut u otvoreni položaj kao što je pokazano na Slici 6 da se dozvoli punjenje spremnika u napravu 28. Nosač 44 može biti pokrenut na zatvoreni ili otvoreni položaj kao što je pokazano na Slici 7. Kao što je najbolje pokazano na Slikama 6 i 7, nosač 44 ima otvor 48 koji je poravnan prema otvoru 34 kada je nosač 44 pokrenut u zatvoreni položaj. Nosač 44 nadalje ima još jedan otvor 50 koji je smješten ispod dva prodiruća jezička na kućištu 30.

Kao što je najbolje prikazano na Slici 8, kada je nosač 55 pokrenut u otvoreni položaj, spremnik 54 se može umetnuti u napravu 28. Spremnik 54 sadrži tijelo spremnika 56 koji ima komoru 58 (pokazana iscrtkanom linijom) koji drži praškasti lijek. Tijelo spremnika 56 je sastavljeno tako da se u dio gornje komore može prodrijeti pomoću jezička 52 kao što je opisano detaljnije kasnije. U tijeku spremnika se nalazi ventil za postizanje praga 60 koji sadrži membranu koja je konfigurirana da napukne pri specifičnom pragu vakuuma.

Spremnik 54 je umetnut u napravu 28 tako da je ventil za postizanje praga vakuuma 60 poravnan prema otvoru 36. Također je komora 58 miruje unutar otvora 50. Kad je spremnik 54 umetnut u nosač 44, nosač 44 je pokrenut u radni položaj kao što ilustrira Slika 9. Kada je ventil za postizanje praga 80 u zatvorenom položaju, poravnat je s otvorom 34. Nadalje, jezičci 52 prodiru u tijelo 56 preko komore 58 i vraćaju natrag poklopac da se dobije par otvora kojim je omogućen pristup prašku sadržanom u komori 58. Kad je nosač 44 pokrenut u zatvoreni položaj, korisnik može smjestiti usta preko mjesta za usta 32 i pokušati inhalirati. Protok respiratornih plinova preko naprave 28 je spriječen dok korisnik ne prouzroči dovoljni vakuum da se otvori ventil za postizavanje vakuuma 60. U tom času, respiratorni plinovi naglo mogu proticati preko otvora 34, otvora 36, komora 58, otvora 38 i preko mjesta za usta 32, kao što je ilustrirano strelicom.

Prema slikama 10 i 11, bit će prikazan primjer jedne tehnike koja se može koristiti za regulaciju protoka respiratornih plinova preko naprave za tvorbu aerosola, kao što je naprava 28. Na Slici 10 je prikazan spremnik 62 koji ima komoru 64 koja je tipično napunjena farmaceutskom formulacijom (nije prikazano). Na Slici 10, prodiruća cijev 66 je već prodrla preko poklopca preko komore 64 i distalni kraj 68 cijevi 66 je unutar komore 64. Na Slici 10, distalni kraj 68 cijevi 66 je smješten pored dna komore 64. Na taj način dišni put između distalnog kraja 68 i dna prostora 64 je smanjen na mjeru koja ne dozvoljava protok respiratornim plinovima u prostor 64 i iz penetrirajuće cijevi 66. Kao što je prikazano na Slici 11, distalni kraj 68 je pokrenut vertikalno uspravno tako da je dalje odmaknut od dna komore 64. Na taj način se može povećati brzina protoka respiratornih plinova.

Mogu se koristiti razne tehnike podešavanja razmaka između distalnog kraja 68 i dna komore 64. Primjerice, jedna tehnika koja se može koristiti je usisna sila proizvedena od inhalacije pacijenta. Specifičnije, kad pacijent počinje inhalirati, izvor vakuuma nastao unutar cijevi 68 inhalacijom će pokretati dno komore 64 prema distalnom kraju 68. Zatim se mogu koristiti različiti mehanizmi za kontrolu razmaka izmedu distalnog kraja 68 i dna komore 64. Primjerice, razni mehanizmi kosine mogu biti uključeni u kontrolu relativnog pomicanja između spremnika 62 i prodirajuće cijevi 66. Mogu se koristiti automatski mehanizmi kao što su solenoidi, klipovi i slično. Nadalje, također se mogu koristiti razne ručne tehnike, uključujući upotrebu ruku korisnika ili prstiju.

Jedna karakteristika penetrarajuće cijevi 66 je da ima konvergentni kraj cijevi koji služi za razbijanje aglomerata za praške unutar komore 64. Specifičnije, kako pacijent inhalira da bi esktrahirao prašak iz komore 64, konvergentni put protoka dobiven prenetrirajućom cijevi 66 razbija aglomerate praška i olakšava tvorbu aerosola i depoziciju unutar pluća.

Prema slici 13, bit će opisana cjelina naprave za tvorbu aerosola 70 da bi se ilustrirala tehnika za regulaciju protoka respiratornih plinova preko naprave. Zbog pogodnosti ilustracija, ilustriran je samo dio naprave 70 i podrazumijeva se da se mogu koristiti ostale komponente da se upotpuni naprava. Naprava za tvorbu aerosola 70 sadrži kućište 72 i nosač spremnika 74. Nosač spremnika 74 može biti konfiguriran da je pokretan prema kućištu zbog da bi unošenje u spremnik 76 bilo pogodno. Spremnik 76 ima komoru 78 i ventil za postizanje praga vakuuma 80 koji može biti konstruiran da bi bio sličan drugim ovdje opisanim cjelinama. Nosač spremnika 74 ima otvor 82 koji je postavljen prema ventilu za postizanje vakuuma 80 da se dozvoli protok respiratornih plinova preko ventila 80, a kad je otvoren. S kućištem 72 je povezana penetrirajuća cijev 84 koja prodire u spremnik 76 da bi postojao pristup komori 78 na sličan način kao što je opisano u prethodnim cjelinama. Na taj način, kad pacijent inhalira iz naprave 70, otvara se ventil za postizanje praga kada je dostignut prag vakuuma. Respiratorni plinovi protiču kroz komoru 78 i iz penterirajuće cijevi 84 kao što je ilustrirano strelicama.

Naprava 70 nadalje ima oprugu 86 postavljenu između kućišta 72 i nosača spremnika 74. Kad je ventil 80 otvoren, vakuum unutar penetrirajuće cijevi 84 uzrokuje da je dno komore 78 povučeno prema penetrirajućoj cijevi 84. Konstanta opruge 86 se može odabrati da kontrolira razmak između dna komore 78 i penetrirajuće cijevi 84, a da se regulira protok kroz napravu. U nekim slučajevima, može biti poželjno da se odabere konstanta opruge 86 zasnovana na prosječnoj brzini protoka prouzročenog inhalacijom pacijenta. Naprava 79 nadalje ima klin 88 koji održava razmak između dna komore 78 i penetrirajuće cijevi 84 na određenom razmaku. Na taj način komora 78 neće biti kompletno povučen prema penetrirajućoj cijevi 84.

Prema slici 13, bit će opisana naprava za tvorbu aerosola 90. Naprava 90 može biti konstruirana iz elemenata sličnih onim prethodnom opisanim u vezi s napravom za tvorbu aerosola 70. Stoga, zbog pogodnosti diskusije, slični elementi korišteni u napravi za tvorbu aerosola 90 će se obilježiti istim brojevima koji su korišteni u opisu naprave 79 i neće dalje biti opisivani. Naprava za tvorbu aerosola 90 se razlikuje od naprave za tvorbu aerosola 70 u tome što koristi elektronski kontroler 92 koji kontrolira razmak između penetrirajuće cijevi 84 i dna komore 78. Kontroler 92 je elektronički povezan na solenoid 94 koji može biti istegnut ili stisnut da kontrolira razmak između penetrirajuće cijevi 84 i komore 78. Senzor za kontrolu protoka 96 može biti smješten bilo gdje unutar dišnog puta naprave 90 da bi mjerila brzina protoka preko naprave. Kada kontroler 92 primi signal od senzora 96, može slati signal solenoidu 94 i podesiti razmak i stoga regulirati brzinu protoka. Jedna prednost upotrebe kontrolera 92 je u tome što se može također uključiti mjerač vremena tako da se solenoid 94 može potpuno istegnuti nakon nekog vremena. Na taj način kad je formulacija u obliku aerosola dostigla pluća pacijenta, solenoid 94 može biti kompletno istegnut da dozvoli korisniku udobnu inhalaciju bez ikakvog otpora da se napune pluća respiratornim plinovima.

Prema slici 14, bit će opisana još jedna cjelina sužene cijevi 98 koja se može smjestiti nizvodno od spremnika. Sužena cijev 98 sadrži cjevastu strukturu 100 koja ima presavijeni dio 102 i skraćeni dio 104. Kad je farmaceutska formulacija ekstrahirana iz spremnika, prolazi preko cjevkaste strukture 100 kao što je prikazano strelicama. Promjena u smjeru uzrokovana presavijenim dijelom 102 uzrokuje aglomeriranom prašku da obuhvati stijenke strukture 100 i pomaže razbijanju aglomeracije. Kada se dostigne skraćeni dio 104, prašak je dalje potresan i protok je povećan koji daljnje razbija aglomeraciju. Mada je prikazan s jednim presavijenim dijelom nakon čega slijedi skraćeni dio, bit će razumljivo da mogu postojati različite cjevaste strukture s različitim rasporedom smjera promjena i/ili skraćenih dijelova da se olakša razbijanje aglomeracije praška.

Prema Slikama 15-26, bit će opisane razne cjeline naprava za tvorbu aerosola. Mada nije pokazano, naprave za tvorbu aerosola sa Slika 15-26 će tipično imati penetrirajuću cijev s jednom ili više penetrirajućih struktura da se probuši poklopac spremnika sličan prethodno opisanim cjelinama. Te naprave mogu također imati ventil za postizanje praga vakuuma i regulacijski sustav za reguliranje protoka respiratornih plinova u plućima pacijenta na način sličan onom opisanom u prethodnim cjelinama. Dalje će se podrazumijevati da se komponente različitih naprava sa Slika 15-26 mogu dijeliti, supstituirati i/ili mijenjati jedan s drugim.

Prvo će prema Slici 15 biti opisana jedna cjelina naprave za tvorbu aerosola 106. Naprava 106 sadrži kućište 108 koje ima poklopac 110. Poklopac 110 se može pokrenuti na otvoreni položaj da se primi list 112 od spremnika 114. Poklopac 110 ima različitu dugmad 116 koji mogu biti pritisnuti da uđu u povezani spremnik 114 prije inhalacije. Pogodni poklopac 110 ima prozor 118 koji pokazuje da je list 112 napunjen i može također pokazati datum i tip lijeka naštampanog na listu 112. Kućište 108 nadalje sadrži mjesto za usta 120 i pokrov 122 koji može klizati i koji može skliznuti prema mjestu za usta 120 kada nije u upotrebi.

Kada je pacijent spreman primiti tretman, pacijent umeće pokrov 122 da oslobodi mjesto za usta 120. Jedan od dugmadi 116 je zatim pritisnut i korisnik inhalira dok usta pokrivaju mjesto za usta 120. Dok je dugme 116 pritisnuto, list 112 se može zamijeniti s novim listom sa spremnicima.

Slika 16 ilustrira napravu za tvorbu aerosola 124 koji sadrži pokrov 126 (vidi također Sliku 16A) i ladicu 128 koja može klizati unutar pokrivala 126 i pokazana je strelicom. Ladica 128 je konfigurirana da sadrži spremnik 130. Kao što je

prikazano na Slici 16A, kad je ladica 128 zatvorena, spremnik 130 je držan unutar pokrova 126. Pogodno komora spremnika 130 može biti konfigurirana da bude probušen kada je ladica 128 zatvorena. Različita dugmad 132 mogu omogućiti ladici 128 da se povuče nakon upotrebe. Pokrov 126 nadalje ima mjesto za usta 134 i prozor koji pokazuje da li je spremnik pun, skupa s pokazivanjem datuma i tipa lijeka. Brojač 138 može postojati da se pokaže kumulativni broj korisnika naprave.

Slika 17 ilustrira napravu za tvorbu aerosola 140 koja sadrži kućište 142 koje ima mjesto za usta 144 i poklopac 146. Poklopac se može kretati između otvorenog položaja i zatvorenog položaja, kao što je ilustrirano iscrtkanom linijom. Kada je poklopac 146 zatvoren, spremnik 148 je probušen u naprava je spremna za pogon. Pogodno je da poklopac ima podignuti prozor 150 koji sadrži loptu 152. Dio iza prozora 150 može biti u komunikaciji s putem protoka zraka, i stoga uzrokuje lopti 152 da se pokreće unutar regije, a ovisno o brzini protoka respiratornih plinova preko naprave 140. Pogodna je upotreba znakova minus i plus se omogući pacijentu vizualni signali o brzini protoka kroz napravu. Na taj način, pacijent može podesiti brzinu inhalacije zasnovano na vizualnom signalu. Naprava 140 može imati dio za skladištenje 154, a za čuvanje dodatnog spremnika 148.

Slika 18 ilustrira napravu 156 koja sadrži kućište 158 koje ima mjesto za usta 160 i poklopac 162. Šarka 164 je korištena da poveže poklopac 162 na kućište 158. Poklopac 162 se može pokretati unutar otvorenog položaja i zatvorenog položaja. Kada je u otvorenom položaju, spremnik 166 se može unositi u kućište 158. Poklopac 162 je zatim zatvoren i spremnik je vidljiv preko prozora 168. Poklopac 162 ima dugme na pritisak 170 koji se pritisne da prije upotrebe probuši spremnik 166.

Slika 19 ilustrira napravu za tvorbu aerosola 172 koja sadrži kućište 174 i vrata 176 koji su povezana na kućište 174 pomoću šarke 178. U napravu 172 se može umetnuti disk 180 koji ima više spremnika kao što ilustrira Slika 19A. Vrata 176 imaju birač 184 koji se može rotirati da se rotira disk 180 unutar naprave 172. Vrata 176 također imaju prozor 186 da se vidi spremnik koji je probušen pomoću rotacijskog birača 184. Kada je korisnik spreman primiti tretman, smješta usta preko nosa 187 naprave 172 i počinje inhalirati. Inhalacija pacijenta otvara poklopac 188 i dozvoljava pretvorbu formulacije u aerosol i ulazak u pluća pacijenta. Da se primi sljedeći tretman, svi korisnici jednostavno okreću birač 184 kojim se buši sljedeći spremnik, čineći napravu 172 spremnom za operaciju.

Prema Slikama 20 i 20A, bit će opisana alternativna naprava za tvorbu aerosola 190. Naprava 190 sadrži kućište 192 i poklopac 194 koji je povezan na kućište 192 pomoću šarke 196. Naprava 190 nadalje sadrži mjesto za usta 198 preko kojeg pacijent inhalira. Kao što je prikazano na Slici 20A, naprava 190 je u otvorenom položaju i spremnik 200 je smješten u položaj za unošenje. Poklopac 194 se zatim može zatvoriti u položaj ilustriran na Slici 20. Poklopac 194 ima dugme na pritisak 202 koji je pritisnut i buši spremnik 200 tako da se farmaceutska formulacija može ekstrahirati. Poklopac 194 također ima tajmer 204 koji se ručno postavi povlačenjem tajmera 204 prema dugmetu 202 prije stavljanja u pogon. Korisnik zatim počinje inhalirati preko mjesta za usta 198 da se farmaceutska formulacije prevede u aerosol. Preferirano, korisnik inhalira do isteka vremena tajmera 204. Kao što je prikazano na Slici 20A, poklopac 194 može imati više mjesta čuvanje, a za čuvanje dodatnih spremnika 200.

Slika 21 ilustrira napravu za tvorbu aerosola 206 koja sadrži kućište 208 koje ima otvor 210 za primanje spremnika 212. Naprava 206 nadalje ima napravu za zatvaranje 214 koja, kad je zatvorena, uzrokuje bušenje spremnika 212. Naprava 206 nadalje ima vrata 216 i mjesto za usta 218 koji se može produljiti (pokazano iscrtkanom linijom). Kada je naprava za zatvaranje 214 zatvorena tako da probuši spremnik 212, vrata 216 su također otvorena i mjesto za usta 218 je produljeno.

Prema Slici 22, bit će prikazana sljedeća naprava za tvorbu aerosola 220. Naprava 220 sadrži kućište 222 i kvačicu 224 i sadrži mjesto za čuvanje 226 i mjesto za otpad 228. Mjesto za čuvanje 226 ima više spremnika 230 koji se mogu smjestiti u kućište 222, kao što je kasnije opisano. Kada je spremnik iskorišten, izbačen je u dio za otpad 228. Pogodno je da se zatvarač 232 se može ukloniti preko dijela za čuvanje 226. Upotreba kvačice 224 ima prednost jer se kvačica koja se može zamijeniti može povezati s kućištem 222, što čini da se naprava 220 može koristiti višestruko.

Kao što je najbolje prikazano na Slici 22, kućište 220 daljnje ima birač 234 koji se može rotirati tako da jedan od spremnika 230 iz dijela za spremanje 226 dode u kućište 222. Kada je smješten u kućište 222, spremnik 230 biva probušen. Kućište 222 nadalje sadrži brojač 236 koji pokazuje koliko spremnika je ostalo neprobušeno. Spojeni poklopac s mjestom za usta 238 je povezan s kućištem 222 i uklanja se prija inhalacije.

Stoga da bi se koristila naprava 220 korisnik jednostavno rotira birač 234 da dođe do bušenja sljedećeg spremnika. Poklopac 238 je uklonjen i pacijent inhalira farmaceutsku formulaciju u obliku aerosola i unosi formulaciju unutar pluća pacijenta. Kada je spreman za sljedeću dozu, birač 234 je opet rotiran, što uzrokuje izbacivanje upotrebljenog spremnika u dio za otpad 228 i dospijeće sljedećeg spremnika. Kada su svi spremnici upotrebljeni, kvačica 224 se uklanja i nadomješta novom kvačicom.

Slika 23 ilustrira napravu za tvorbu aerosola 240 koja sadrži kućište 242 i poklopac 244 pričvršćen na kućište 242. Mjesto za usta koje se može ukloniti pokriva 246 je također prisutno (vidi također Sliku 23A). Poklopac 246 uklanja pacijent prije inhalacije. Naprava 240 je konfigurirana tako da ima vrpcu 248 spremnika 250 (kao što je prikazano na Slici 24). Kad je vrpca 248 unutar kućišta 242, klizni dio 252 se može pokretati da pokaže željeni spremnik koji treba biti probušen. Klizni dio 252 se može zatim otpustiti da probuši odabrani spremnik. Klizni dio 252 može biti zavaren unutar naprave 240 tako se zavareno mjesto može pokrenuti na odgovarajući spremnik po kliznom dijelu 252. Naprava 240 može također imati zviždaljku 254 koja proizvodi audio signal kada inhalacija korisnika prelazi maksimalnu brzinu protoka. Korisnik može jednostavno inhalirati pri manjoj brzini dok zviždaljka 254 ne prestane proizvoditi zvižduk.

Slika 25 ilustrira napravu za tvorbu aerosola 256 koja sadrži kućište 258 i pokrivalo za mjesto za usta 260 koje je spojeno na kućište 258. Poklopac 260 se uklanja prije upotrebe. Kućište 258 dalje ima otvor 262 koji se pruža preko kućišta 258. Na taj način, vrpca 264 spremnika 266 može biti punjena prolaskom kroz otvor 262. Alternativno, vrpca 264 se može odvojiti u dijelove tako da svaki spremnik može biti unešen u otvor. Kućište 258 ima dugme 268 koje može biti otpušteno da se probuši napunjeni spremnik.

Kada pacijent počne inhalirati, njegova brzina protoka je praćena mjeračem plina 270. Na taj način, korisnik ima vizualni signal koji mu pomaže da inhalira pri odgovarajućoj brzini protoka. Kućište 258 može imati kvačicu 272 da se naprava 258 može nositi u džepu kao pero.

Slika 26 ilustrira napravu za tvorbu aerosola 274 koja sadrži kućište 276 koje ima mjesto za usta 278 i rotirajuće tijelo 280 tako da se može rotirati relativno prema kućištu 276. Naprava 274 je sastavljena tako da primi paket spremnika 282 na zadnjem kraju naprave 276. Paket spremnika 282 ima više spremnika 284 koji mogu biti probušeni kada su spremni za upotrebu. Mada je paket spremnika 282 pokazan da ima cilindričnu geometriju, bit će razumljivo da se mogu koristiti ostali geometrijski oblici, uključujući cijev s kvadratnim presjekom.

Kad je paket spremnika 282 smješten u napravu 274, rotirajuće tijelo 280 se zarotira u spremnik dolazi u položaj u kojem se spremnik probuši. Ako pacijent inhalira pri prevelikoj brzini protoka, kućište 276 je konfigurirano tako da vibracijom to signalizira korisniku, tako da se može podesiti brzina protoka pri inhalaciji.

Za postizanje praga vakuuma se mogu koristiti različiti ventili koji sprječavaju protok plinova u pacijentova pluća dok pacijent ne prouzročuje dovoljni vakuum potreban da se esktrahira prašak iz spremnika. Takvi ventili mogu biti konfigurirani tako da spriječe bilo koji protok plinova dok vakuum prouzročen od pacijenta ne dostiže ili prelazi prag koji pokreće tlak ventila. Nakon što se ventil otvara, ventil daje minimalni otpor. Kad se protok zaustavlja, ventil može biti konfiguriran da se ponovo vrati u početni položaj.

Na Slici 27 je prikazan shematski prikaz sustava ventila 300 koji ima ventil za postizanje praga vakuuma 302 koji može biti konfiguriran da pukne pri tlaku od oko 20 cm H_2O do oko 60 cm H_2O, preferiranije manje od oko 50 cm H_2O, a da se dozvoli protok kroz napravu za tvorbu aerosola u smjeru pokazanog strelicama. Na taj način, može se postići relativno visoka brzina protoka u kratkom periodu na početku inhalacije i omogućiti dispergiranje praška iz spremnika.

Sustav 300 može imati kontrolni ventil 304 da se spriječi puhanje korisnika kroz napravu. Takav kontrolni ventil se može ugraditi bilo gdje u napravu za tvorbu aerosola, i pogodno ga je integrirati unutar ventila za postizanja praga vakuuma. Sustav 300 može biti konfiguriran da ima mali otpor protoka plinova kad je ventil 302 otvoren. U nekim slučajevima, a kad je potrebno, sustav 300 može biti konfiguriran da se može vratiti u početno stanje ventila 302. U nekim slučajevima, sustav 300 može biti konfiguriran da ima mehanizam za podešavanje praga pokretačkog tlaka, smanjivanje i ponovo postavljanje razine vakuuma i/ili ponovo povećanje praga pokretačkog tlaka.

Jedan tip ventila za postizanje praga koji se koristiti ima silikonski gumeni ventil koji je krojen da omogući protok pri željenom tlaku praga i da omogući povratak inhibicije protoka. Takav ventil se može sam vratiti u početni položaj i ne zahtjeva mehanički otpor. Primjeri takvih ventila su opisani u primjerice U. S. Patentima br. 4,991,745, 5,033,655, 5,213,236, 5,339,995, 5,377,877, 5,409,144, te 5,439,143, a ovdje su svi prikazi ugrađeni citatom.

Primjeri raznih vrsta ventila za postizanje praga koji se mogu ugraditi u napravu za tvorbu aerosola su ilustrirani na Slikama 28-40. Na Slici 28 je prikazan ventil za postizanje praga 206 koji se provlači i koji je sastavljen od kućišta 308 koji ima ulaz 310 i izlaz 312. Membrana 314 kao što je elastomerna membrana, pruža se unutar kućišta 308 i ima centralni otvor 316. Lopta 318 je zataljena unutar kućišta 308 i konfigurirana je tako da se provlači preko otvora 316 kada je korisnik stvorio dovoljan vakuum, kao što je pokazano iscrtkanom linijom. Kad lopta prođe kroz membranu 314, dozvoljen je protok plina preko kućišta 308 prolaskom preko puta 320. Pogodno je štapić 322 postaviti ponovo u početni položaj upotrebom lopte 318 koju treba pritisnuti natrag na drugu stranu membrane 314 da bi se ventil vratio za sljedeću upotrebu.

Slika 29 ilustrira ventil tipa kišobrana 324 koji se provlači. Ventil 324 sadrži kućište 326 koje ima podupirač 328 koji

sprječava aksijalni pomak kišboranskog dijela 330 dok korisnik ne stvori dovoljni vakuum. U tom vremenu, kišobranski dio 330 se savija i prolazi jezičac 332, kao što je prikazano iscrtkanom linijom. Plinovima je zatim dozvoljeno da protiču kroz otvor 334 poduprt od 328. Može se koristiti štapić 336 za postavljanje u početni položaj, da bi se kišobranski dio 330 vratio natrag preko jezička, a prije sljedeće upotrebe.

Slika 30 ilustrira ventil za postizanje praga 338 koji ima cjevasto kućište 340 na koji je spojen dio ventila 343. Kosina 344 nakošava dio ventila 342 prema jezičcu 346. Na taj način plinovima je dozvoljeno da protiču preko kućišta 340 kad je dostignut dovoljni vakuum da se prevlada sila kosine i stoga dozvoli dijelu ventila 342 da se otvori, kao što je pokazano iscrtkanom linijom.

Slika 31A ilustrira ventil za postizanje praga tipa praga 348 koji se može koristiti u cjevastom kućištu. Ventil 348 sadrži dva dijela 350 u položaju prikazanom na Slici 31A. Kada je sila vakuuma dovoljna, sila opruge je prevladana i dijelovi 350 se pokreću u otvoreni položaj kao što je prikazano na Slici 31B, a da se dozvoli protok plinova.

Slika 32 ilustrira ventil za postizanje praga tipa vretena 354 koji sadrži cjevasto kućište 356 koji ima vreteno 358 koje je između jezičaca 360 i 361. Prolaz kroz kanal 362 je podešen tako da je plinovima dozvoljen protok preko kanala 362 i oko ventila 358, a kada od korisnika stvoreni vakuum pokreće vreteno prema jezičcu 361. Sila uslijed trenja između vretena 358 i kućišta 356 se može mijenjati ovisno o željenoj sili praga koji je potreban za otvaranje ventila.

Slika 33 ilustrira sljedeći ventil za postizanje praga tipa vretena 364 koji sadrži cjevasto kućište 366 i čep 368. Vreteno 370 je smješteno unutar kućišta 366 tako da je pokraj čepa 366, pa je tim spriječen protok plinova preko kućišta 366. Kada je pacijent proizveo dovoljni vakuum, vreteno 370 sklizne u kućište 366 i odmakne se od čepa 366. Na taj način plinovima je dozvoljen protok kroz kućište 366.

Slika 34A ilustrira ventil za postizanje praga vakuuma 372 koji sadrži cjevasto kućište 374 koji ima podupirač 376 koji drži kišobranski dio 378 koji se može iskrenuti i koji ima loptu 380. Lopta 380 služi da dio za osiguranje 378 podupire 376 kada je primjenjen vakuum od korisnika. Kao što je prikazano na Slici 34B, član 378 je konfiguriran da se iskrene kada je vakuum proizveden od korisnika dovoljan. Kada je u iskrenutom položaju, plinovi teku preko otvora 382 u podupiraču 376, kao što je pokazano. Dio 378 se može ponovo postaviti u položaj prikazan na Slici 34A, a prije sljedeće upotrebe.

Ventil za postizanje praga vakuuma se može sastaviti da bude u otvorenom ili zatvorenom položaju prema prethodno određenoj jakosti magnetskog polja. Primjerice, Slika 35 prikazuje ventil za postizanje praga vakuuma 384 koji sadrži kućište 386 koje nosi čeličnu loptu 388. Također je unutar kućišta 386 magnet 390 i elastomerno brtvilo 392 koje ima centralni otvor 394 koji je manjeg promjera od lopte 388. Na taj način magnet 390 drži loptu 388 preko otvora 394 da se spriječi protok plinova preko kućišta 386. Kada korisnik proizvede dovoljni vakuum, lopta 388 se pokreće prema čepu 396 kao što je prikazano iscrtkanom linijom. Plinovi zatim slobodno protiču preko otvora 394 u oko lopte 388. Magnetsko polje je postavljeno da bude dovoljno jako da takvu loptu vrati u početni položaj i prekine protok zraka kada korisnih prestane inhalirati.

Slika 36A ilustrira ventil za postizanje praga vakuuma 398 koji sadrži cjevasto kućište 400 koje ima restrikciju 402 s centralom rupicom 404. Kupola 406 koja ima dva stabilna položaja je povezana na podupirač 407 koji je smješten u unutarnjem dijelu kućišta 400 i pokriva rupicu 404 kada je u položaju prikazanom na Slici 36A. Kada korisnik proizvede dovoljan vakuum, kupola 406 se pokrene u drugi položaj kao što je prikazano na Slici 36B. Na taj način, plinovi mogu proticati preko rupice 404 a zatim preko otvora 408 i podupirača 407, kao što je prikazano strelicama.

Slika 37 ilustrira ventil za postizanje praga vakuuma 410 koji sadrži cjevasto kućište 412 koje ima fleksibilni mjehur 414 koji je zataljen na kućište 412. Kada je tlak ispod tlaka praga, mjehur 414 održava oblik kao što je prikazano na Slici 37A. Na taj način, prolazak lopte 416 preko mjehura 414 je spriječen i stoga je spriječen protok plinova preko kućišta 412. Kanali 418 su povezani s unutarnjim mjehurom 414, tako da kada pacijent proizvede vakuum koji je veći od tlaka praga, mjehur se pomiče u položaj prikazan na Slici 37B i dozvoljava se protok plinova preko kućišta 412.

Slika 38 ilustrira ventil za postizanje praga vakuuma 420 koji sadrži cjevasto kućište 422 koji ima krhku dijafragmu 424. Dijafragma 424 je konfigurirana da pukne kada je od korisnika dostignu prag vakuuma, kao što je prikazano iscrtkanom linijom.

Slika 39 ilustrira ventil za postizanje praga vakuuma 426 koji sadrži cjevasto kućište 428 i dio ventila 430 koji je klipom spojen na kućište 428. Dio ventila 430 sprječava protok plinova kroz kućište 428, a kada je u zatvorenom položaju, kao što je prikazano na Slici 39. Čep 432 sprječava otvaranje djela ventila 430 dok nije dostignu prag vakuuma od korisnika. Čep 432 je povezan na membranu 434 koja je unutar komore 436. Prostor 436 je u komunikaciji s unutrašnjosti kućišta 428 preko prolaza 438. Na taj način kada je postignut dovoljni vakuum, čep 432 se podiže i dozvoljava otvaranje dijela ventila 430. Pogodno je da postoji odušak 440 koji dozvoljava protok zraka u prostor 436, a kada je membrana

pomaknuta prema gore. Također može postojati opruga 442 da pokreće dio ventila 430 u otvoreni položaj kada je čep podignut.

Slika 40 ilustrira ventil za postizanje praga vakuuma 444 tipa koji se provlači, a koji sadrži kućište 446 i dio ventila 448 koji je unutar kućišta 446. Čep 450 drži dio ventila 448 na mjestu dok pacijent nije prouzročio prag vakuuma. U to vrijeme dio ventila 448 kolabira, kao što je pokazano iscrtkanom linijom i dozvoljava dijelu ventila 448 prolaz iza čepa 450.

Mogu se koristiti različiti regulatori koji ograničuju protok plinova preko naprave za tvorbu aerosola u pluća korisnika, a nakon što je prašak ekstrahiran iz spremnika i preveden u aerosol. Takvi regulatori postoje da ograniče brzinu protoka kroz napravu u određenom vremenu, a da se osigura da je brzina protoka dovoljno spora da aerosol putuje preko dišnog puta i prođe anatomski mrtvi volumen.

Slika 41 shematski ilustrira jednu cjelinu regulatora protoka 460. Regulator 460 može biti konfiguriran da ograniči protok plinova da bi bili manji od oko 15 L/minm, a preferiranije manji od oko 10 L/min. Regulator 460 može biti konfiguriran tako da je otpor protoka mali kod niskog vakuuma i poveća se kada korisnik generira vakuum. Pogodno je da regulator 460 bude smješten na put protoka koji je paralelan spremniku koji sadrži prašak. U takvom slučaju, regulator protoka može dovesti do otpora sustava R koji se kreće od oko 0.1 (cm $H_2O)^{1/2}$/standard litara po minuti (SLM) do otpora puta protoka spremnika. Alternativno, kontrolor protoka može biti smješten u seriju sa spremnikom. U takvom slučaju, otpor sustava R može biti u rasponu od otpora protoka spremnika do otpora većeg od 1.0 (cm $H_2O)^{1/2}$/SML.

Na Slikama 42-59 prikazani su različiti tipovi regulatora protoka koji se mogu koristiti u napravi za tvorbu aerosola da reguliraju protok plina nakon što je spremnik otvoren. Primjerice, Slika 42A ilustrira regulator protoka 462 koji sadrži kućište 464 L oblika koji ima kanal za protok 466. Pokretni dio (shutlle) 468 ima rubni zatvarač 470 koje može kliziti unutar kućišta 464. Povratna opruga 472 ukošava pokretni dio 468 u položaj pokazan na Slici 42A. Kako se brzina protoka kroz 464 povećava, pokretni dio 468 se pokreće unutar kućišta 464 da komprimira oprugu 472 i zatvori kanal za protok 466. Na taj način, brzina protoka je ograničena na neku brzinu. Ako je brzina protoka prevelika, kanal 466 se zatvara kad pokretni dio 468 obuhvati čepove 474, kao što je prikazano na Slici 42B. Kada protok stane, opruga 472 pokreće pokretni dio 468 u početni položaj.

Slika 43 ilustrira regulator protoka 476 koji također uključuje ventil za postizanje vakuuma koji je sličan konstrukciji prethodno opisanog na Slici 28. Regulator sadrži kućište 478 koje ima suženi kanal za protok 480 i membranu 482 koja služi kao ventil za postizanje praga vakuuma na sličan način kao što je prethodno opisano. Na Slici 43 lopta 484 prolazi kroz membranu 482 i pritisnuta je na oprugu 486 vakuumom dobivenim od korisnika. Kako se taj vakuum povećava, opruga 486 se komprimira kako se lopta 484 pokreće u kanal 480, kao što je prikazano iscrtkanom linijom. Kao rezultat, dolazi do restrikcije puta protoka i stoga ograničenog protoka plinova. Konstanta opruge 486 se može podesiti da se dobiju karakteristike kontrole protoka.

Slike 44A i 44B ilustriraju regulator protoka 488 koji sadrži cjevasto kućište 490 u koje je umetnut mijeh 492. Mijeh 492 može biti konstruiran od elastomera i konfiguriran je da se komprimira kada protok preko kućišta 490 raste kao što je pokazano na Slici 44A. Kada mijeh 492 komprimiran, put protoka 494 kroz mijeh 492 se smanjuje i ograničava brzinu protoka.

Slika 45 ilustrira regulator protoka 496 koji sadrži cjevasto kućište 498 u koji je klizno smješten konusni dio 502 koji ima rupice 501. Restrikcijski dio 502 ima kanal za protok 504 je također unutar kućišta 498. Opruga 506 se nalazi između konusnog dijela 500 i restrikcijskog dijela 502. Kako brzina protoka preko rupica i kanala za protok 504 raste, opruga 506 se komprimira i konusni dio 500 se pokreće dalje u kanalu za protok 504, čime se ograničava protok plinova preko kućišta 498.

Slika 46 ilustrira regulator protoka 508 koji sadrži cjevasto kućište 510 koji ima zatvoreni kraj 512 i kanale za protok 514 koji dozvoljavaju protok plinova u kućište 510 iz drugog kućišta 516 koje ima kanal za protok 518. Opruga 520 nakošava kućište 510 u lijevo kao što prikazuje Slika 46. Kako se brzina protoka povećava, opruga 520 se produljuje i pokreće kućište 510 u desno na Slici 46. Kad se to događa, kućište 516 sprječava kanalima za protok 514 ograničenje brzine protoka.

Slika 47 ilustrira regulator brzine protoka 520 koji sadrži cjevasto kućište 522 koji ima odjeljak 524 koji je napunjen pjenom 526 iz otvorene ćelije. Pjenasti materijal iz otvorene ćelije sprječava i regulira protok plinova preko kućišta 522 upotrebom primjenjenog vakuuma, a komprimiranjem pjene i sužavanjem poroznog kanala za protok.

Slika 48 ilustrira regulator protoka 528 koji sadrži cjevasto kućište 530 koji ima podupirač 532 s mnoštvom otvora 534. Kišbranski dio 536 je učvršćen podupiračem 532 i ograničava protok plina preko kućišta 530. Pogodno je da se

kišobranski dio 536 može izokrenuti na sličan način kao što je opisano za Slike 43A i 43B, a koji također djeluju kao ventil za postizanje praga vakuuma.

Slika 49 ilustrira regulator protoka 538 koji sadrži kućište 540 koje ima ulaznu cijev 542 i izlaznu cijev 544. Unutar kućišta 540 je tekućina 546. Kada plinovi protiču kroz kućište 540, plinovi se propuhuju kroz tekućinu 546 koja regulira protok plinova kroz kućište.

Slika 50 ilustrira regulator protoka 548 koji sadrži cjevasto kućište 550 koje ima vratni dio 552. Pokretni dio (shutlle) 554 je držan unutar kućišta 550 i utjeran je u vratni dio 552 povećanjem sile vakuuma. Sila potrebna da se pokrene pokretni dio 554 je kontrolirana oprugom 556. Na taj način, kako se sila vakuuma povećava, protok je spriječen i ograničava brzinu protoka preko kućišta 550.

Slika 51 ilustrira regulator protoka 556 koji sadrži cjevasto kućište 558 koji ima vreteno 560 koje može klizati unutar kućišta 558. Opruga nakošava vreteno 560 na desno kao što prikazuje Slika 51, tako da je put protoka 564 vretena 560 postavljen prema putu protoka 566 u kućištu 558. Stoga u položaju prokazanom na Slici 51, plinovi mogu proticati preko kućišta 558 prolazom preko puta protoka 564 i puta protoka 568 u vretenu 560. Međutim, kako se sila vakuuma povećava, vreteno 560 se pokreće na lijevo i sprječava put protoka 566 i stoga ograničava protok plinova preko kućišta 558.

Slika 52 ilustrira regulator protoka 570 koji sadrži cjevasto kućište 572 koji ima konusni dio 574 koji se može proširiti. Konus 574 sadrži rupicu 576 i konfiguriran je tako da plin može proticati preko rupice 576 kao i oko konusa 574 kada je brzina protoka mala kao što je prikazano na Slici 52. Kada je brzina protoka povećana, konus 574 se proširi i zatvara kućište 572, tako da je protok plina dozvoljen samo preko rupice 576.

Slike 53A i 53B ilustriraju regulator protoka 580 koji sadrži ventil 582 poput šarenice. Jedan kraj 584 se može pričvrstiti, a drugi kraj 586 i može biti rotiran da se pokreće ventil 582 u položaj prikazan na Slici 53B. Na taj način se brzina protoka preko ventila 582 može regulirati.

Slika 54 ilustrira regulator protoka 588 koji sadrži kućište 590 koje ima kotač 592 s lopatom, a koji se može rotirati samo u jednom smjeru, kao što je prikazano strelicama. Kotač s lopatom 592 je preko osi pričvršćen na kućište 590 spojem na bazi trenja koje se može podesiti da regulira količinu protoka plina kroz kućište 590. Zato što se može rotirati samo u jednom smjeru, kotač s lopatom 592 također služi kao kontrolni ventil.

Slike 55A i 55B ilustriraju regulator protoka 594 koji sadrži cjevasto kućište 596 koji ima resicu 598. Resica 598 je konfigurirana tako da se zatvara kada osjeti visoki protok plina kao što je ilustrirano na Slici 55B, a da se reducira brzina protoka preko kućišta 596.

Sljedeći tip regulatora plina sadrži ventil koji je konstruiran od fleksibilnog materijala kao što je meki elastomer, npr. silikonska guma, i koji ograničava protok na određenu brzinu dok sprječava protok u suprotnom smjeru. Takav ventil se također sam vraća u početni položaj i ne treba mehanička asistencija. Takvi ventili imaju otvor koji dozvoljava protok zraka kroz ventil kao odgovor na primjenjeni vakuum i jednog ili više okružujućih stijenki koje mogu kolabirati, a koje okružuju otvor, tako da povećana razina tlaka vakuuma rezultira smanjivanjem otvora i odgovara većem otporu protoka. Jedna karakteristika takvih ventila je da njihova konstrukcija može biti relativno jeftina. Jedan određeni primjer takvog ventila je opisan u U.S. Patentu br. 5,655,520 i cijeli prikaz je ovdje ugrađen citatom.

Slike 56A i 56B ilustriraju jednu cjelinu takvog regulatora protoka 600. Regulator protoka sadrži elastomerno tijelo 602 koji ima kljunasti ventil 604 koji ima otvor 606. Na Slici 56A brzina protoka je mala i otvor 606 je potpuno otvoren. Kada brzina protoka poraste, ventil 604 se počinje zatvarati kao što je prikazano na Slici 56B da ograniči protok.

Ostali primjeri takvih regulatora protoka su prikazani na Slikama 57-59. Na Slici 57 regulator protoka 608 ima kljunolik ventil 610 s otvorom na vrhu 612. Slika 58 ilustrira regulator protoka 614 koji ima kljunolik ventil 616 koji ima otvor 618 koji se pruža s vrha i silazi dolje po strani. Slika 59 ilustrira regulator protoka 620 koji ima ventil poput kljuna 622 koji ima poseban otvor 624 na vrhu i poseban otvor 626 na strani.

Nakon što je brzina protoka kroz napravu za tvorbu aerosola regulirana za neki period vremena, naprava može biti konfigurirana da dozvoljava povećanje brzine protoka. Na taj način korisnik može puniti svoja pluća dovoljnim volumenom zraka potrebnim da nosi aerosol duboko u pluća. Primjerice, nakon regulacije brzine protoka, naprava može biti konfigurirana da dozvoli udobno punjenje pluća kad korisnik nastavlja inhalirati preko naprave. Korisniku tipično može biti dozvoljeno da puni pluća pri udobnoj brzini kad je početni volumen od oko 500 mL inhaliran pri reguliranoj brzini protoka. To podrazumijeva da je nakon oko 500 mL inhaliranog zraka, lijek prošao anatomski mrvi prostor.

Da bi se dobila takva karakteristika, mogu se ugraditi različiti tajmeri ili integratori protoka u napravu za tvorbu

aerosola iz izuma. Takvi integratori protoka imaju jedan ili više pokretnih dijelova čije pokretanje je zasnovano na volumenu koji je prošao kroz napravu. Na taj način kada je početni (reguliran) volumen inhaliran, dio se pomakne dovoljno da otvori drugi plinski kanal i dozvoli povećanje protoka plina. Primjerice, integrator protoka može biti tanka resica načinjena od filma kao što je polimerni film koji ima debljinu između 0.005 i 0.020 incha a preferirano ima visokoelastično ili drugo o vremenu ovisno ponašanje. Protok zraka preko resice inducira aerodinamično podizanje. Resica može biti konfigurirana da dozvoli pristup paralelnom putu protoka nakon što je prethodno prošao određeni volumen protoka zraka preko resice.

Slika 60 shematski ilustrira integrator protoka 630 tipa kroz koji protiče zrak a koji je konfiguriran tako da je pokretanje zasnovano na brzini protoka, podrazumijevajući mali pad tlaka. Pokretanje integratora 630 se zasniva na razlici tlakova između vanjskog i unutarnjeg tlaka koji može znatno varirati čak i kad brzina protoka ostaje konstantna kada se koristi gore opisani regulator protoka. Prednost integratora 630 je da omogućuje točno mjerenje volumena.

Slika 61 shematski ilustrira integrator protoka 632 tipa kraj kojeg protiče zrak paralelno s glavnim putem protoka. Integrator 532 može pokrenuti prekidač na kraju puta da se otvori paralelni put protoka s otporom protoka.

Slike 62A i 62B ilustriraju integrator protoka pokretnog tipa (shutlle) 634 koji sadrži cjevasto kućište 636 i pokretni dio (shutlle) 638 koji može klizati unutar kućišta 636. Pogodno je da rubni zatvarač 640 zatvara mjesto spajanja kućišta 636 i pokretnog dijela 638, dok još dozvoljava klizanje pokretnog dijela 638. Čepovi 642 i 644 također ograničuju put pokretnog dijela 638. Na Slici 62A je pokretni dio 638 u zatvorenom položaju, a glavni protok preko naprave za tvorbu aerosola ide preko otvora 646 u poretni dio 638, a paralelni protok preko kanala 648 je sprijeĉen pokretnim dijelom 638. Pokretni dio 638 se pokreće preko kućišta 636 kao odgovor na brzinu protoka plina preko kućišta 636. Sila koja povlači, pa stoga i brzina pri kojoj se kreće pokreni dio 638, je proporcionalna brzini protoka. Kao što je prikazano na Slici 62B, pokretni dio 638 kreće se preko kanala 648 nakon nekog vremena i dozvoljava povećanje protoka preko kućišta 636.

Slika 63 ilustrira integrator protoka 650 koji sadrži cjevasto kućište 652 kroz koje prolazi glavni protok plina kroz napravu za tvorbu aerosola. U kućištu 652 se nalazi pokretač 654 koji je povezan na zupčanik za redukciju 656. Zupčanik za redukciju je povezan sa zupcem 658 koji ima otvor 660 kao što je prikazano na Slici 64. Zubac 658 se može rotirati preko cjevastog kućišta 662 koji omogućuje paralelan put protoka preko naprave za tvorbu aerosola. Pri pogonu, korisnik inhalira da omogući protok plina kroz kućište 652 koji pomiče paralelan pokretač 654. Stoga se zubac 658 rotira preko zupčanika za redukciju 656. Kada zubac dostiže određeni kut, otvor 660 je postavljen prema kućištu 662 tako da otvara paralelni put protoka za potiskivanje zraka.

Kao alternativa pokretaču 654, može se koristiti kotač s lopatom 664, kao što je ilustrirano na Slici 65. U takvoj cjelini, kotač s lopatom 664 može biti povezan na zupčanik za redukciju 656 na sličan način kao što je prethodno opisano.

Slike 66A i 66B ilustriraju integrator protoka 666 koji sadrži cjevasto kućište 668 koji ima paralelni put protoka 670. Na kućište 668 je povezan glavni put protoka 672. Otvor 674 smješta kućište 668 i put protoka 672 u fluidnu komunikaciju. Unutar kućišta 668 je smješten pokretni dio 676 koji ima rubni zatvarač 678, što osigurava zatvaranje na spojnici između pokretnog dijela i kućišta 668. Opruga 680 se nalazi između kućišta 668 i pokretnog dijela 676, a ventil tipa kišobrana 682 s otvorom za odušak 684 se protežc prcko kućišta 668.

Kao što je prikazano na Slici 66B, pokretni dio 676 sprječava paralelni protok plina kroz put protoka 670, izložen preko ispusnog otvora 684 (ili alternativno kontroliranim curenjem oko pokretnog dijela 676). Pokretni dio 676 pokreće se brže kada je razlika tlakova između unutarnje strane (koja ima ispusni otvor 684) i vanjskog dijela (koji ima otvor 674) povećana zbog vakuuma dobivenog od korisnika. Kada pokretni dio 676 dostiže kraj puta, paralelni put protoka 670 se otvori za zrak. Štapić 686 za vraćanje u početni položaj se može koristiti da se pokretni dio 676 vrati u položaj prikazan na Slici 66B.

Slika 67 ilustrira integrator protoka 690 koji sadrži cjevasto kućište 692 koje služi kao glavni put protoka. Sustav kočnice 694 ima ručku za kočenje 696 povezanu preko osi koja se proteže u kućište 692. Povezano se ručkom za kočenje 696 je ploča za kočenje 698 kao što je također prikazano na Slici 68. Integrator dalje sadrži kotač 700 koji se kreće preko cjevastog kućišta 702 koji služi kao paralelni put protoka za istiskivanje zraka. Kotač 400 ima otvor 703 koji se postavlja prema kućištu 702 kada je kotač 700 u postavljen u određenom kutu. Ručka za kočenje 696 je oprugom 701 vezana na kotač 700. Također je na kotač 700 povezan okidač 704 koji odgovara žlijebu 706 ručke za kočenje 696.

Da bi integrator 690 radio, korisnik puše u oprugu (nije pokazano) koja rotira kotač 700 pri konstantnoj brzini, a kada je osloboden. Kada korisnik kreira glavni protok preko kućišta 692, ručka za kočenje 696 takne otpusni okidač 704 i dio kočnice 698. Kotač se tada rotira pri konstantnoj brzini dok otvor 703 postaje postavljen prema kućištu 702 i stoga se otvara paralelni put protoka zraka za ispuštanje.

Ventili za postizanje praga vakuuma, regulatori protoka, a mogu i integratori, a iz izuma mogu biti sastavljeni na razne

načine unutar naprave za tvorbu aerosola. Primjerice, Slika 69 ilustrira sustav za tvorbu aerosola 710 u kojem su različite komponente postavljene serijski. Sustav 710 sadrži u seriji ulaz 711, ventil za postizanje praga vakuuma 712, regulator protoka 714, integrator 716 protoka tipa kroz koji prolazi zrak, spremnik 718 za držanje praškastog lijeka i izlaz 720. Ukupni otpor spremnika 718 se može konfigurirati da je manji ili jednak otporu sustava u mirovanju dok je integrator protoka 716 otvoren. Pogodno je da se redoslijed ventila za postizanje praga vakuuma 712, regulatora protoka 714, te integratora protoka 716 (ako je integrator tipa kroz koji prolazi zrak), mogu mijenjati. Alternativno, regulator protoka 716 može biti tipa pokraj kojeg prolazi zrak i koji može biti paralelan spremniku 718. Spremnik 718 može biti zadnji u seriji da se spriječi depozicija lijeka u drugim komponentama. Stoga ventil za postizanje praga vakuuma 712, regulator protoka 714 i integrator protoka 716 mogu biti integrirani u jedan mehanizam.

Slika 70 ilustrira sustav za tvorbu aerosola 722 koji sadrži ulaz 724, ventil za postizanje praga vakuuma 726, regulator protoka 728, spremnik 730, integrator protoka 732 tipa kraj kojeg prolazi zrak, te izlaz 734. Integrator je postavljen paralelno sa ventilom za postizanje praga vakuuma 726 i regulatorom 728. U sustavnom 722 maksimalni otpor može biti manji ili jednak otporu spremnika 730. Na taj način, neki korisnici mogu postići brzine protoka iznad 10L/min. Integrator radi zbog razlike tlaka između vanjskog i onog na izlazu 734. Pogodno je što ventil za postizanje praga vakuuma 726 i regulator protoka 728 mogu biti integrirani.

Slika 71 ilustrira sustav za tvorbu aerosola 736 koji sadrži ulaz 738, ventil za postizanje praga vakuuma 740, regulator protoka 742 kroz koji prolazi zrak, spremnik 746, te izlaz 748. U sustavu se može mijenjati redoslijed ventila za postizanje praga vakuuma 740 i integratora protoka 742. Nadalje, maksimalni otpor može biti manji ili jednak otporu spremnika 746. Upotreba integratora tipa kroz koji prolazi zrak omogućuje točnije mjerenje volumena jer radi na osnovi brzine protoka kroz njega samog. Sustav 736 također dozvoljava integraciju ventila za postizanje praga vakuuma 740, regulatora protoka 744 ili integratora protoka 742 ili regulatora protoka 744. U jednom aspektu, sustav 736 može biti konfiguriran tako da integrator protoka 742 ne sprječava pomicanje čavla za protok, a što se događa nakon što se ventil za postizanje praga vakuuma 740 otvori tako da zrak prolazi s velikom brzinom kompletno kroz spremnik 746 i dispergira prašak.

Slike 72-78 ilustriraju jednu određenu cjelinu naprave za tvorbu aerosola 750 koja ima ugrađeni ventil za postizanje praga vakuuma, regulator protoka, te integrator protoka. Naprava 750 sadrži kućište 752, vrata 754 koja su preko osi 756 povezana na kućište 752 i mjesto za usta 758. Kao što je najbolje prikazano na Slici 73, vrata 754 mogu biti otvorena da dozvole umetanje spremnika 760 (pokazan već otvoren) u napravu 750. Naprava 750 dalje uključuje cijev za ekstrakciju 762 koja je spojena s mjestom za usta 758 da dozvoli prolaz ekstrakta iz spremnika 760 u mjesto za usta 758. Razbijač aglomreracije 764 je u mjestu za usta 758, a da bi se razbile bilo koje količine aglomeriranog praška koji je ekstrahiran iz spremnika 760. Pogodno je da razbijač aglomeracije 764 također služi kao os oko mjesta za usta 758. Na cijev za ekstrakciju 762 je povezan sjekač 766 koji buši spremnik 760 kada su vrata 754 zatvorena, tako da lijek može biti ekstrahiran.

U vrata je ugrađen ventil za postizanje praga 768 koji sadrži membranu 770 koja ima otvor 772. Dio ventila 774 ima loptu 776 koja se može kretati kroz otvor 772 kad je od korisnika dobiven vakuuma dostigao prag. Dok je naprava u pogodnu, korisnik inhalira iz dijela za usta 758 koji kreira vakuum u cijevi 762 i prolazu 778 koji je povezan s desnom stranom membrane 770. Kad je prag vakuuma dostignut ili prestignut, lopta 776 je provučena kroz otvor 772 do dozvoli vanjskom zraku ulazak u regiju 780 vrata 754 preko oduška (nije pokazano). Na taj način, zrak protiče preko spremnika 760 i ekstrahira praškasti lijek, gdje je isporučen je u dio za usta 758. Pogodno je da naprava 750 dalje ima zubac 782 koji pokreće loptu 780 natrag kroz otvor 772 kada se vrata 754 otvaraju i zatvaraju, a da se ventil postavi u početni položaj.

Naprava 750 nadalje ima regulator protoka 784 da ograniči protok zraka preko cijevi 762 na određenu brzinu. Regulator 784 sadrži zašiljeni otvor 786 u koji se uvlači lopta 780 kad se vakuum dobiven od korisnika poveća. Opruga 785 kontrolira količinu vakuuma koji je potreban da se zatvori otvor s loptom 776. Stoga, kad brzina protoka postane velika, paralelni put protoka 788 koji vodi natrag u cijev 762 je zatvoren loptom 780. Na taj način, jedini zrak koji prolazi preko cijevi 762 mora proći kroz spremnik 760 kao što je ranije opisano. Taj put protoka ima dovoljan otpor, tako da je taj protok ograničen pri željenoj brzini. Kad korisnik ne stvara dovoljan vakuum da se zatvori put 788, protok zraka je dozvoljen kroz dva paralelna puta protoka puta.

Naprava 750 dalje ima integrator protoka 790 koji dozvoljava povećanje brzine protoka kad je određeno vrijeme prošlo, tako da korisnik može udobno puniti pluća nakon što je protok reguliran određeno vrijeme. Integrator protoka 790 sadrži kvačilo tipa dijafragme 792 nakon čega kalem 794 stoji. Kalem 794 je nagnut da rotira s torzionom oprugom 796. Na taj način kada je dijafragma 792 otpuštena od kalema 794, kalem 794 rotira dok se otvor (nije prikazano) na kalemu 794 ne postavi prema otvoru 798 (vidi Sliku 76) u cijevi 762. Pri toj točki, vanjski zrak može proticati preko paralelnog puta protoka te u cijev 762 čime se korisniku dozvoljava udobno punjenje pluća zrakom.

Dijafragma 792 je konfigurirana da se spusti i oslobodi kalem 794 zbog vakuum dobivenog u putu protoka 788, a kad

korisnik inhalira iz dijela za usta 758 kao što je prije opisano. Brzina rotacije kalema (pa stoga vrijeme potrebno da se otvori put protoka) je određena rezervoarom 800 koji sadrži mast za podmazivanje. Fiksirani dio 802 pristaje unutrašnjosti rezervoara 800 i regulira brzinu rotacije kalema dok dio 802 trenjem obuhvaća mast za pomazivanje. Mada nije prikazano, naprava 750 može imati polugu za povratak kalema u početni položaj.

Slike 79-83 ilustriraju sljedeću cjelinu naprave za tvorbu aerosola 850 koja sadrži donje kućište 852, gornje kućište 854 i mjesto za usta koje se može rotirati 856. Kao što je najbolje prikazano na Slici 80, donje kućište 852 može biti odijeljeno od gornjeg kućišta 854 da omogući umetanje u napravu 850 spremnika 858 koji sadrži lijek. Hvataljka donjeg kućišta 855 ograničava put kućišta 852 prema gornjem kućištu 854. S mjestom za usta 856 je povezana cijev 856 koja ima rezajući mehanizam 862 kojim se otvara spremnik 858, a kada je spremnik 858 umetnut i niže kućište 852 smješteno pokraj gornjeg kućišta 854.

Preko donjeg kućišta 852 je membrana 862 koji ima otvor 864. Preko otvora 864 se pruža zasun 866 koji ima loptu 868. Ispod zasuna 866 je smještena rupa 890 u nižem kućištu. Takvom konfiguracijom naprava 850 ima ventil za postizanje praga vakuuma. Na taj način kada korisnik inhalira iz dijela za usta 856, stvara se vakuum u cijevi 860 i u prostoru iznad membrane 862. Kada korisnik proizvede dovoljni vakuum, lopta 868 je povučena preko otvora 864 u membrani 862 i dozvoljava protok vanjskom zraku preko rupe 890 preko otvora 864, preko spremnika 858 i gore preko cijevi 860, a kada lijek u obliku aerosola izlazi preko dijela za usta 856.

Kad je lijek preveden u aerosol, protok zraka preko naprave 850 reguliran je na manju brzinu od neke određene brzine upotrebom elastomernog kljunastog ventila 892. Specifičnije, zrak dozvoljava protok preko dva puta, tj. preko ventila 892 i preko spremnika 858, čime se dobiva brzina protoka ispod određene količine. Kako se brzina protoka poveća, ventil 892 se počinje zatvarati da spriječi protok zraka peko puta protoka. Jedini mogući put protoka je zatim preko spremnika 858 koji ima dovoljan otpor da ograniči brzinu protoka na određenu brzinu.

Na zubac 893 povezan je zasun 866 koji širi prolaz pokraj dijela 894 koji je obuhvaćen čepom 896. Dio 894 je povezan na oprugu 897 i također može klizati unutar kljunastog ventila 898. Kad korisnik nastavi inhalirati preko dijela za usta 856, zubac 893 zasuna 866 pomiče dio 894 od čepa 896. To uzrokuje širenje ventila 898, kao što je prikazano na Slici 82, da se komprimira mijeh 900 i da se raširi ventil 898 koji je normalno zatvoren. Na taj način nakon nekog perioda vremena, ventil 898 se otvara da omogući postojanje drugog puta protoka tako da može više zraka iz okoline proticati preko naprave 850 preko rupe 890. Na taj način, korisniku je dozvoljeno udobno punjenje pluća nakon početne isporuke lijeka. Brzina kompresije mijeha 900 je kontrolirana punjenjem mijeha 900 s poznatim volumenom zraka i postojanjem male rupice na mijehu 900. Na taj način brzina kompresije je kontrolirana vremenom potrebnim da protjera zrak kroz rupicu kad je dio 894 odmaknut od čepa 896.

Slike 84-87 ilustriraju drugi cjelinu naprave za tvorbu aerosola 910 koja sadrži donje kućište 912, srednje kućište 914 i gornje kućište 916 i mjesto za usta 918. Donje kućište 912 se može pokretati relativno prema srednjem kućištu 914 da se dozvoli umetanje spremnika 920 koji sadrži lijek, kao što je ilustrirani na Slici 85. Na mjesto za usta 918 je spojena cijev 922 koja je konfigurirana da probuši spremnik 920 da lijek postane dostupan.

Srednje kućište 914 ima membranu 924 koja ima otvor 926. Dio ventila 928 ima loptu 930 koja je smještena unutar nižeg kućišta 912 i djeluje kao ventil za postizanja praga vakuuma da se osigura dovoljni vakuum kreiran od korisnika pri početnom inhaliranju lijeka. Kad je naprava u pogonu, korisnik inhalira iz mjesta za usta 918 koji kreira vakuum unutar cijevi 922 i u prostoru iznad membrane 924. Kada je postignut dovoljni vakuum, lopta 930 je povućena preko otvora 926 da se dozvoli zraku iz okoline protok u niže kućište 912 preko otvora 932, preko otvora 926, preko spremnika 920, preko cijevi 922 i iz mjesta za usta 918. Time je lijek je ekstrahiran iz spremnika 920 i isporučen je korisniku.

Naprava 910 je dalje konfigurirana da regulira brzinu protoka zraka preko naprave 910 nakon što je lopta 930 provučena preko membrane 924. To je postignuto dijelom upotrebom elasotmernog kljunastog ventila 934 u gornjem kućištu 916. Kad korisnik nastavi inhalirati, vanjski zrak ulazi preko rupe 932 i također prolazi preko otvora 926, a zatim preko ventila 934. Zrak zatim putuje preko otvora 936, otvora 938 i van preko mjesta za usta 918. Međutim, ako brzina protoka postane prevelika, ventil 934 se zatvara i sprječava protok zraka preko tog puta. Kao rezultat, zrak može samo proticati preko spremnika 920 i cijevi 922 koji, zato što je ograničene veličine, regulira brzinu protoka da se kreće unutar određene brzine čime se omogućuje stizanje lijeku u obliku aerosola do pluća.

Nakon određenog vremena, naprava 910 je konfigurirana da dozvoli povećanje protoka zraka preko naprave 910 tako da korisnik može udobno puniti pluća zrakom. To se postignuto upotrebom klipa 940 koji je povezan na gornje kućište 916 parom rotirajućih zatvarača 942 i 944. Klip 940 dalje ima rupu 946 koja se pokreće između zatvarača 942 i 944 nakon nekog vremena. Kada dođe u taj položaj, vanjski zrak protiče preko otvora 932 i također preko otvora 946, preko otvora 936 i iz mjesta za usta 918. Na taj način je dobiven dodatni put protoka koji dozvoljava korisniku udobno punjenje pluća nakon početne isporuke lijeka.

Klip 940 se pokreće zbog razlike tlakova između dijela 950 iznad klipa 940 i dijela 952 ispod klipa 940. Ta razlika tlaka je dobivena zbog vakuuma koji je kreiran u regiji 950, a kada korisnik počinje inhalirati zbog rupe za odušak 954 koja je spojena s regijom 950. Veličina rupe za odušak 954 je konfigurirana da kontrolira nastali vakuum unutar regije 950 i stoga je brzinu kretanja klipa prema gore.

Mogu se koristiti različite tehnike za osiguranje pravog položaja usta preko mjesta za usta tijekom upotrebe naprave za tvorbu aerosola iz izuma. Primjerice, vodilica za usnu može biti na mjestu za usta, a da se dozvoli korisniku da smjesti usne pokraj vodilice za usne. U sljedećem primjeru mjesto za usta može imati druge oznake. Alternativno, može postojati jedna ili više rupa sa strane mjesta za usta. Te rupe moraju biti pokrivene usnama da bi se stvarao dovoljni vakuum da bi naprava djelovala. Kao daljnji primjer, mjesto za usta može imati kružni-do-eliptični profil. Eliptični dio mora biti pokriven ustima pacijenta da bi nastao dovoljan vakuum. Može postojati dio za otpuštanje jezika koji može biti korišten da bi otpustio jezik dok se inhalira preko mjesta za usta.

Sada će prema Slici 88 biti prikazana jedna cjelina mjesta za usta 1000. Mjesto za usta 1000 ima cjevasti dio 1002 koji ima distalni kraj 1004 koji je konfiguriran da je povezan na napravu za tvorbu aerosola i otvoreni proksimalni kraj. Distalni kraj 1004 ima profil presjeka cirkularnog križa, dok proksimalni kraj 1006 ima kružni ili eliptični profil presjeka. Na taj način korisnik mora smjestiti usta preko mjesta za usta 1000 tako da njegove usne dolaze do cirkularnog dijela da bi se kreirao vakuum potreban za pokrene napravu za tvorbu aerosola. Drugi naprava za pozicioniranje usta na mjestu za usta 1000 ima par rupa 1008 koje moraju biti pokrivene korisnikovim usnama da bi se proizveo željeni vakuum. Kao alternativa, mjesto za usta 1000 može imati oznake za zagriz 1010 za gornje zube korisnika. Slično, oznake za zagriz mogu biti za korisnikove donje zube.

Slika 89 ilustrira sljedeću cjelinu mjesta za usta 1012 koja sadrži cjevasti dio 1014 koji ima distalni kraj 1016 koji može klizati preko cjevastog produžetka 1018 koji je zato povezan na napravu za tvorbu aerosola. Na taj način, korisnik može podesiti razmak između proksimalnog kraja 1020 i cjevastog dijela 1014 relativno prema napravi za tvorbu aerosola. Prema toj cjelini, naprava počinje raditi kada je cjevasti produžetak 1018 u ustima pacijenta i pacijent primjenjuje silu da spriječi produljenje 1018 gurajući produljenje 1018 prema naprijed u smjeru prema napravi, pa time započinje djelovanje naprave. Cjevasti dio 1014 također ima dio za otpuštanje jezika 1022 koji smanjuje pritisak na jezika korisnika tijekom inhalacije i omogućuje da prašak u obliku aerosola prođe jezik i uđe u pluća.

Naprave i metode iz ovog izuma mogu biti korištene s tekućim i praškastim farmaceutski formulacijama. Količina aktivne tvari u formulaciji će biti količina neophodna za isporuku terapijski učinkovite količine aktivne tvari da se dostigne željeni rezultat. U praksi će to široko varirati ovisno o određenom sredstvu, ozbiljnosti stanja i željenom terapijskom učinku. Prema preferiranoj cjelini davanja praškaste formulacije, pulmonalna isporuka je općenito pogodna za aktivnu tvar koja mora biti isporučena u dozama od 0.001 mg/danu do 100 mg/dan preferirano 0.01 mg/dan do 50 mg/dan.

Praškaste formulacije pogodne za upotrebu u ovom izumu uključuju suhe praške i čestice suspendirane ili otopljene unutar propelanta. Praškasta formulacija ima veličinu čestica odabranu da dozvoli prodor u alveolu pluća, čiji je dijametar medijalne mase (MMD) manji od 10 mm, preferirao manji od 7.5 mm i najpreferiranije manji od 5 mm, a obično je raspon dijametra od 0.1 mm do 5 mm. Emitirana doza (ED) tih prašaka je >40%, obično >40%, preferirano >50% i često >60%, a distribucija aerosolnih čestica je oko 1.0-5.0 mm, a aerodinamčki dijametar medijalne mase (MMAD) je obično 1.5-4.5 mm MMAD, a preferirano 1.5-4.0 MMAD. Ti prašci imaju sadržaj vlage ispod oko 10% mase, obično ispod oko 5% mase i preferirano ispod oko 3% mase. Takvi prašci su opisani u WO 95/24183, WO 96/32149, te WO 99/16419 koji su ovdje ugrađeni citatom.

Spremnici iz izuma mogu biti konfigurirani da imaju poklopac koji je probušen na jednom ili više mjesta kad je naprava u pogonu. Primjeri spremnika su opisani u U.S. Patentima br. 5,740, 754 i 5,785,049, a kompletan prikaz je ovdje ugrađen citatom.

Izum može koristiti različite mehanizme razbijanja aglomeracije farmaceutske formulacije kad je ekstrahirana iz spremnika. Primjerice, na putu protoka plinova može doći do jedne ili više promjena takvih koje uzrokuju da farmaceutska formulacije obuhvati stijenke puta protoka da se razbije aglomeracija formulacije. Na putu protoka mogu postojati različite kontrakcije ili restrikcije koji mogu uzrokovati da farmaceutska formulacija obuhvati stijenke puta protoka da bi se razbila aglomeracija formulacije. U drugom primjeru, put protoka može uključivati jednu ili više prepreka koje služe da farmaceutska formulacija prođe preko puta protoka. Prema preferiranoj cjelini, dijametar mehanizma razbijanja aglomerata je veći od puta protoka.

Izum je sada opisan detaljno za svrhe jasnosti i razumijevanja. Međutim, bit će razumljivo da se mogu uvesti neke promjene i modifikacije unutar obujma sljedećih zahtjeva.

PATENTNI ZAHTJEVI

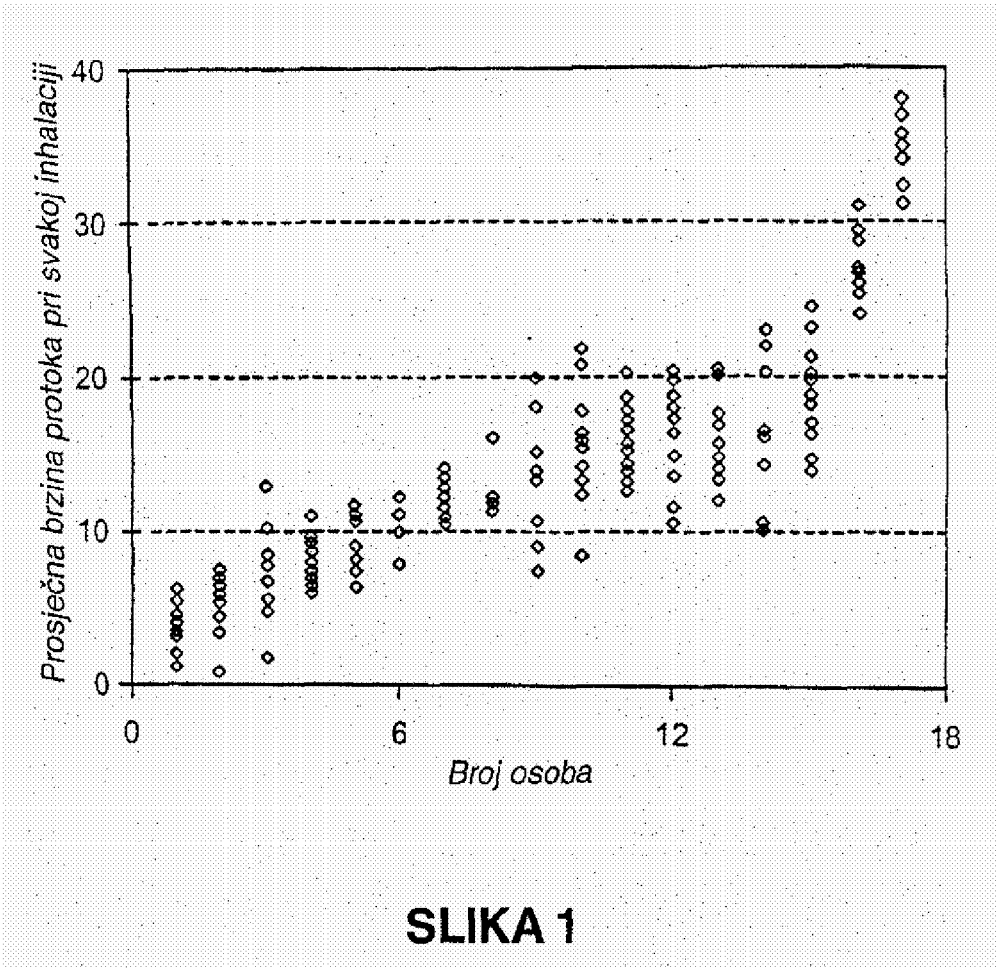
1. Metoda za dobivanje farmaceutske formulacije u obliku aerosola, **naznačeno time** da rečena metoda sadrži:
napravu koja može spriječiti proticanje respiratornih plinova do pluća pri pokušaju inhalacije, a zatim naglo puštanje protoka respiratornih plinova u pluća, te
smještanje korisnika tako da dolazi do protoka respiratornih plinova koji se mogu koristiti za ekstrakciju farmacetuske formulacije iz spremnika i unošenja farmaceutske formulacije unutar protoka respiratornih plinova, a da bi se stvorio aerosol.
2. Metoda kao u patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time** da dalje sadrži ograničavanje brzine protoka respiratornih plinova tako da brzina bude manja od neke brzine u nekom vremenu.
3. Metoda kao u patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time** da je brzina protoka manja od oko 15 L/min, te da je vrijeme u rasponu od oko 0.5 sekundi do oko 5 sekundi.
4. Metoda kao u patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time** da je brzina protoka manja od oko 8 L/min, te da je vrijeme u rasponu od oko 0.5 sekundi do oko 5 sekundi.
5. Metoda kao u patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time** da određena brzina dozvoljava da je inhalirani volumen u rasponu od oko 125 mL do oko 1.25 L.
6. Metoda kao u patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time** da korak sprječavanja protoka dalje sadrži smještanje ventila u dišni put koji vodi do pluća i otvaranje ventila da se dozvoli protok respiratornih plinova do pluća.
7. Metoda kao u patentnom zahtjevu 6, **naznačeno time** da dalje sadrži otvaranje ventila kada je dositgnut prag pokretačkog vakuuma, a zbog pokušaja inhaliranja.
8. Metoda kao u patentnom zahtjevu 7, **naznačeno time** da je prag pokretačkog vakuuma u rasponu od oko 20 cm H_2O do oko 60 cm H_2O.
9. Metoda kao u patentnom zahtjevu 6, **naznačeno time** da ventil sadrži dio za zatvaranje koji ima otvor i dio koji se provlači i koji je provučen preko otvora kada je dobiven prag pokretačkog vakuuma.
10. Metoda kao u patentnom zahtjevu 9, **naznačeno time** da dio za zatvaranje sadrži elastomernu membranu, a dio za provlačenje sadrži loptu.
11. Metoda kao u patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time** da korak ograničavanja protoka sadrži signalizaciju kada je brzina protoka dovoljna da dozvoli korisniku da podesi svoju brzinu inhalacije.
12. Metoda kao u patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time** da korak ograničavanja protoka sadrži regulaciju veličine dišnog puta koji vodi u pluća.
13. Metoda kao u patentnom zahtjevu 12, **naznačeno time** da dalje sadrži regulaciju veličine dišnog puta pomoću elastomernog kljunastog ventila.
14. Metoda kao u patentnom zahtjevu 12, **naznačeno time** da dalje sadrži regulaciju veličine dišnog puta pomoću oprugom nagnute lopte koja je unutar suženog otvora, tako da se lopta povuče u otvor kad se brzina protoka poveća.
15. Metoda kao u patentnom zahtjevu 12, **naznačeno time** da dalje sadrži regulaciju veličine dišnog puta tako da se dozvoli povećanje brzine protok nakon prolaska određenog vremena.
16. Metoda kao u patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time** da dalje sadrži postojanje drugog dišnog puta kojim se dozvoljava povećanje protoka plinova u pluća nakon prolaska određenog vremena.
17. Metoda kao u patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time** da farmaceutska formulacija sadrži praškasti lijek, te da dalje sadrži upotrebu protoka respiratornih plinova za razbijanje aglomeriranog ekstrahiranog praška.
18. Metoda davanja farmaceutske formulacije, **naznačeno time** da metoda sadrži:
upotrebu naprave za inhalaciju koja sadrži kućište koje ima prvi i drugi otvor zraku iz okoline i mjesto za usta na jednom od rečenih otvora, a naprava je konfigurirana da sprječava
protok respiratornih plinova u pluća pri pokušaju inhalacije preko rečenog mjesta za usta, te da dozvoljavanje protoka prethodno određenog prvog volumena respiratornih plinova u pluća, a rečeni prvi volumen je dovoljan za transport svih jedinica doze farmaceutske formulacije sadržane unutar naprave za inhalaciju, a iz naprave te u respiratorni trakt pacijenta; a naprava tada
dozvoljavanje protok drugog volumena respiratornih plinova u pluća.
19. Metoda kao u patentnom zahtjevu 18, **naznačeno time** da je protok respiratornih plinova spriječen pomoću naprave s ventilom smještene između otvora.
20. Metoda kao u patentnom zahtjevu 19, **naznačeno time** da je protok respiratornih plinova dozvoljen otvaranjem rečenog ventila kad je zbog inhalacije pređen prag pokretačkog vakuuma.
21. Metoda kao u patentnom zahtjevu 20, **naznačeno time** da je rečeni vakuum unutar 20-60 cm H_2O.
22. Metoda kao u patentnom zahtjevu 18, **naznačeno time** da je rečeni prvi prethodno određeni volumen respiratornih plinova u rasponu od oko 125 mL do oko 1.25 L.
23. Metoda kao u patentnom zahtjevu 18, **naznačeno time** da dalje sadrži regulaciju protoka respiratornih plinova pri prvoj brzini protoka dok kroz napravu ne prođe rečeni prethodno određeni volumen respiratornih plinova.
24. Metoda kao u patentnom zahtjevu 23, **naznačeno time** da je prva brzina protoka manja od 15 L/min.
25. Metoda kao u patentnom zahtjevu 23, **naznačeno time** da sadrži regulaciju protoka rečenog drugog volumena

respiratornih plinova na drugu brzinu potoka.

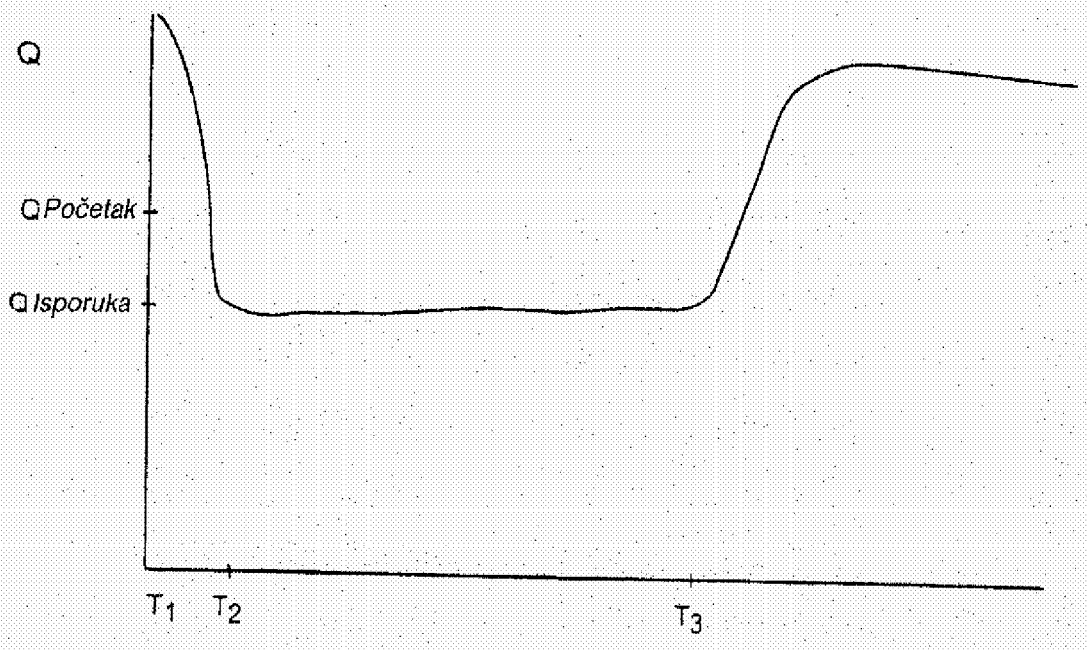
26. Naprava za tvorbu aerosola, **naznačeno time** da sadrži:
kućište koje definira dišni put;
mehanizam povezivanja adaptiran da poveže spremnik koji sadrži farmaceutski formulaciju i dišnog puta; te
ventil za sprječavanje protoka respiratornih plinova preko dišnog puta dok nije dostignut prag pokretačkog vakuuma, pri čemu se ventil otvara i dozvoljava respiratornim plinovima potok preko dišnog puta i ekstrakciju farmaceutske formulacije iz spremnika u obliku aerosola.
27. Naprava kao u patentnom zahtjevu 26, **naznačeno time** da sadrži sustav za regulaciju koji regulira protok respiratornih plinova preko dišnog puta na određenu brzinu potoka.
28. Naprava kao u patentnom zahtjevu 26, **naznačeno time** da je sustav za regulaciju konfiguriran da ograniči brzinu protoka na manju od oko 15 L/min kroz određeno vrijeme ili na određeni inhalirani volumen.
29. Naprava kao u patentnom zahtjevu 27, **naznačeno time** da regulacijski sustav sadrži mehanizam za signalizaciju koji daje informaciju o brzini protoka respiratornih plinova.
30. Naprava kao u patentnom zahtjevu 29, **naznačeno time** da mehanizam za signalizaciju sadrži zviždaljku koja je povezana s dišnim putem.
31. Naprava kao u patentnom zahtjevu 27, **naznačeno time** da regulacijski sustav sadrži restrikcijski dio koji se nalazi u dišnom putu, a restrikcijski dio definira veličinu otvora tako da protok respiratornih plinova preko dišnog puta bude ograničen.
32. Naprava kao u patentnom zahtjevu 27, **naznačeno time** da regulacijski sustav sadrži restrikcijski mehanizam za ograničavanje veličine dišnog puta.
33. Naprava kao u patentnom zahtjevu 32, **naznačeno time** da restrikcijski mehanizam sadrži elastomerni kljunasti ventil koji se zatvara kad se brzina protoka respiratornih plinova poveća.
34. Naprava kao u patentnom zahtjevu 32, **naznačeno time** da restrikcijski mehanizam sadrži loptu nagnutu pomoću opruge koja je uvučena u suženi otvor kad se brzina respiratornih plinova poveća.
35. Naprava kao u patentnom zahtjevu 32, **naznačeno time** da se restrikcijski mehanizam može prilagoditi da mijenja brzinu respiratornih plinova preko dišnog puta.
36. Naprava kao u patentnom zahtjevu 35, **naznačeno time** da regulacijski sustav dalje sadrži kontrolni sustav za prilagodbu restrikcijskog mehanizma.
37. Naprava kao u patentnom zahtjevu 36, **naznačeno time** da je kontrolni sustav konfiguriran da ograniči protok na određenu brzinu u određenom vremenu ili inhaliranom volumenu, a zatim da podesi restrikcijski mehanizam da se dozvoli povećanje protoka respiratornih plinova preko dišnog puta.
38. Naprava kao u patentnom zahtjevu 28, **naznačeno time** da dalje sadrži integrator protoka koji je konfiguriran da otvara drugi dišni put u kućištu nakon određenog vremena ili inhaliranog volumena.
39. Naprava kao u patentnom zahtjevu 26, **naznačeno time** da ventil sadrži dio za zatvaranje koji ima otvor, te dio koji se provlači kroz otvor kada je dobiven prag pokretačkog vakuuma.
40. Naprava kao u patentnom zahtjevu 26, **naznačeno time** da dio za zatvaranje sadrži elastomernu membranu, a dio koji se provlači kroz otvor sadrži loptu.
41. Naprava kao u patentnom zahtjevu 26, **naznačeno time** da je prag pokretačkog vakuuma u rasponu od oko 20 cm H_2O do oko 60 cm H_2O.
42. Naprava kao u patentnom zahtjevu 26, **naznačeno time** da dalje sadrži mehanizam za razbijanje aglomerata koji se nalazi u dišnom putu nizvodno od spremnika, a da se razvije aglomeracija esktrahirane farmaceutske formulacije.
43. Naprava kao u patentnom zahtjevu 26, **naznačeno time** da je ventil prilagođen tako da se nalazi unutar spremnika.
44. Sustav za tvorbu aerosola, **naznačeno time** da sadrži:
primatelja koji ima spremnik koji sadrži farmaceutsku formulaciju i venti za postizanje praga vakuuma;
kućište koje definira dišni put; te
mehanizam povezivanja za smještanje ventil preko dišnog puta i smještanje farmaceutske formulacije u doticaj s dišnim putem;
pri čemu je ventil za postizavanje praga vakuuma konfiguriran da se otvori kad je prag pokretačkog vakuuma dostignut, a da se dozvoli protok respiratornih plinova preko dišnog puta i esktrakcija farmaceutske formulacije iz komore da se stvori aerosol.
45. Sustav kao u patentnom zahtjevu 44, **naznačeno time** da farmaceutsk formulacija sadrži praškasti lijek.
46. Sustav kao u patentnom zahtjevu 44, **naznačeno time** da farmaceutska formulacija sadrži tekući lijek.
47. Sustav kao u patentnom zahtjevu 44, **naznačeno time** da dalje sadrži protok respiratornih plinova preko dišnog puta.

SAŽETAK

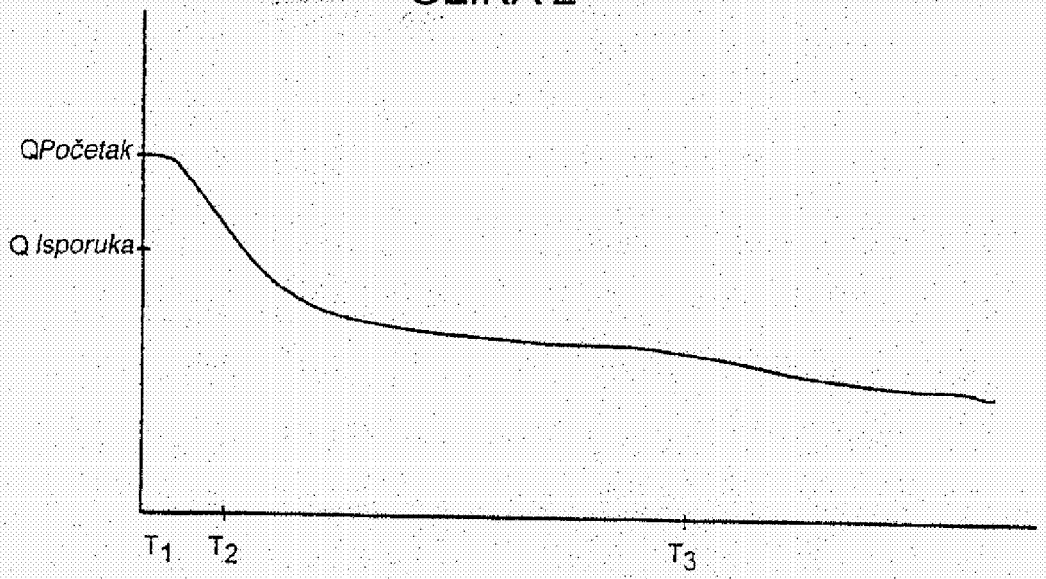
Sustavi i metode za dobivanje farmaceutske formulacije u obliku aerosola. Prema jednoj metodi je respiratornim plinovima spriječen protok u pluća pri pokušaju inhalacije. Zatim je respiratornim plinovima naglo dozvoljen protok u pluća. Protok respiratornih plinova se može koristiti za ekstrakciju farmaceutske formulacije iz spremnika i smještanja farmaceutske formulacije u protok respiratornih plinova u aerosol.


Prosječna brzina protoka pri svakoj inhalaciji
40
30
20
10
0
0
6
12
18
Broj osoba

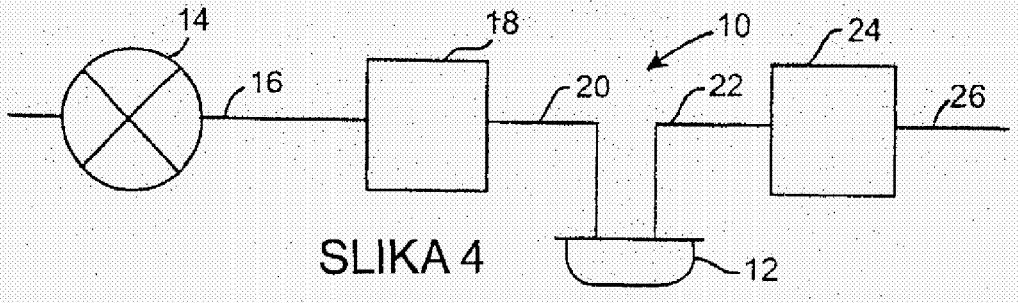
SLIKA 1



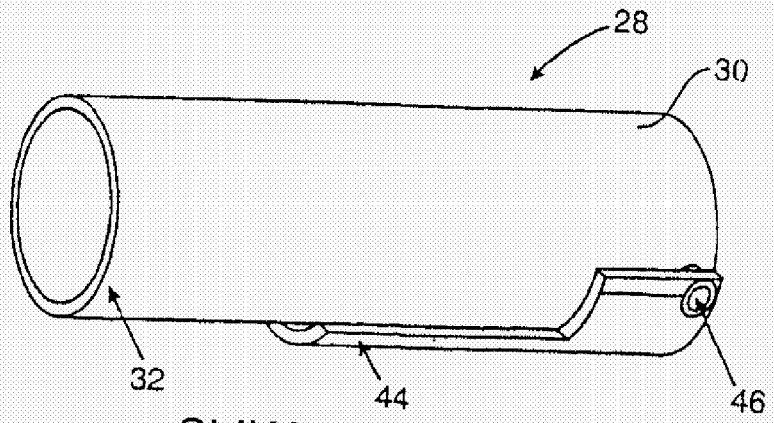
SLIKA 2



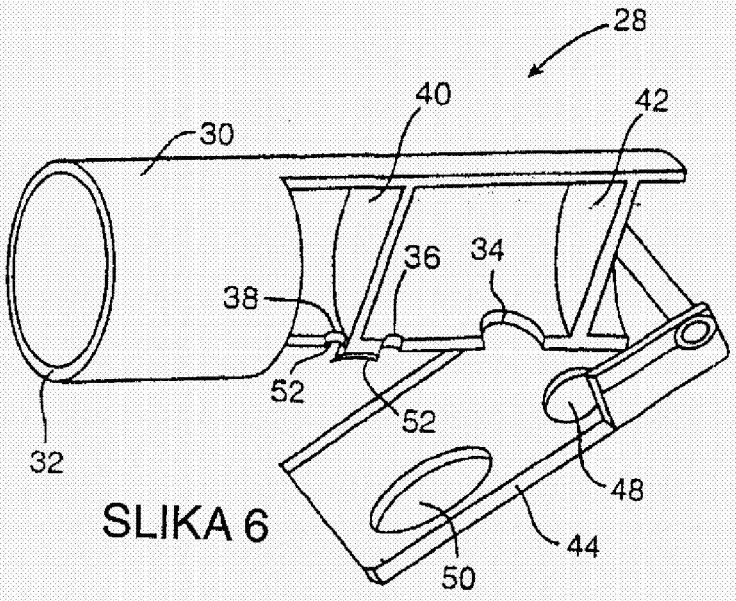
SLIKA 3



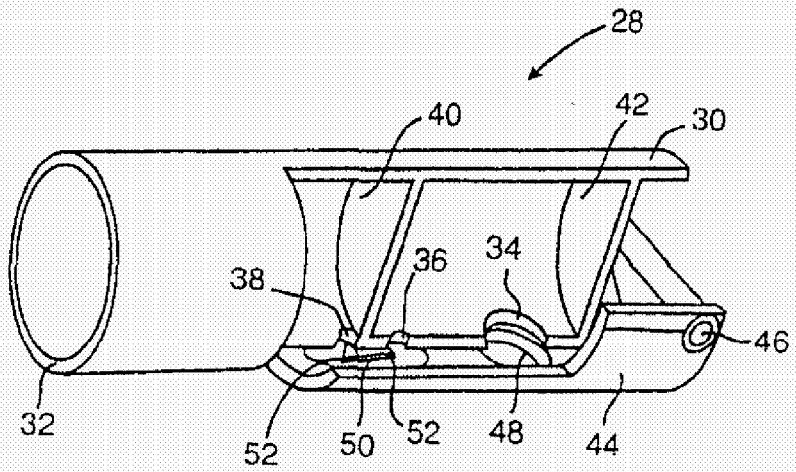
SLIKA 4



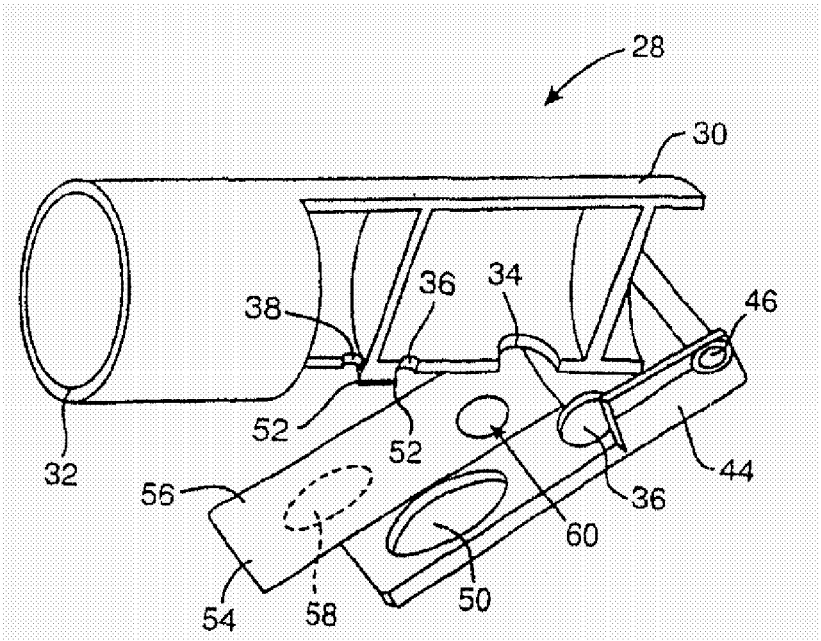
SLIKA 5



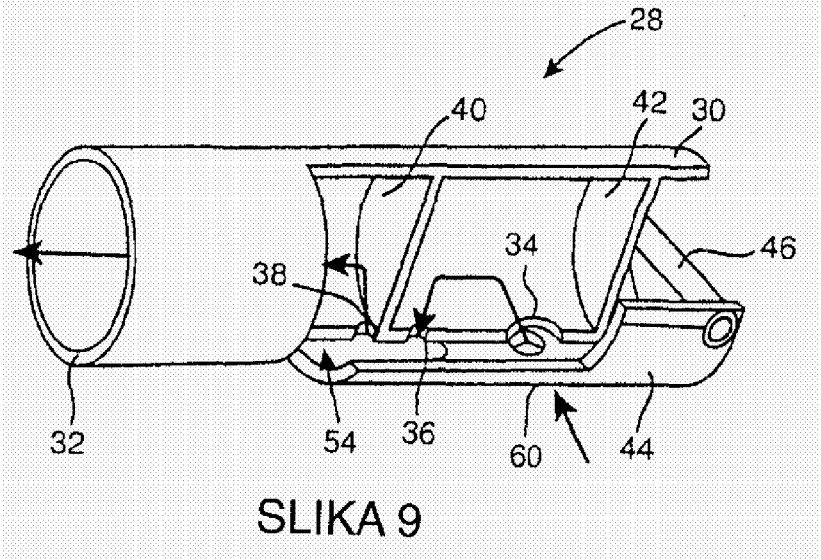
SLIKA 6



SLIKA 7

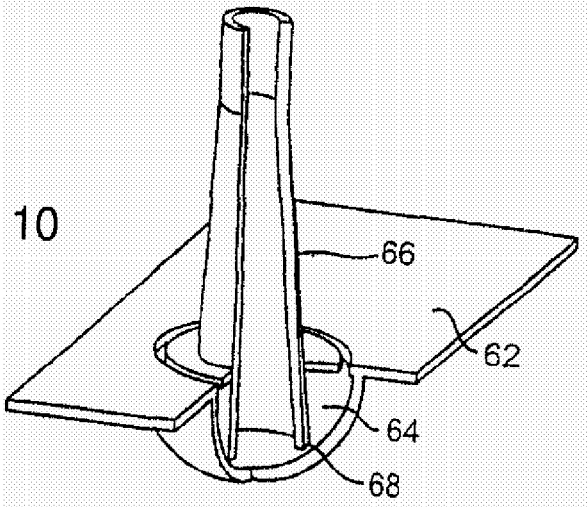


SLIKA 8

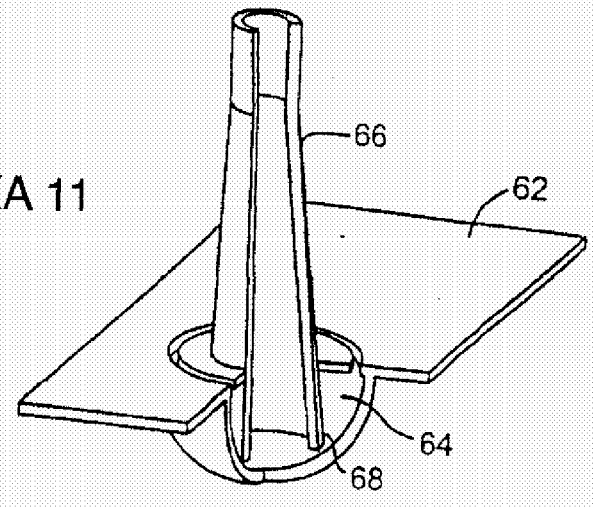


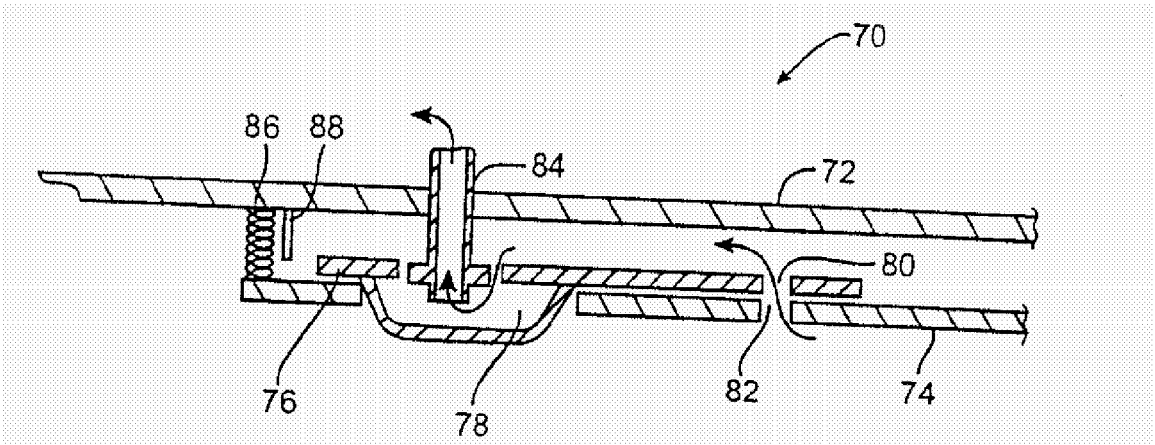
SLIKA 9

SLIKA 10

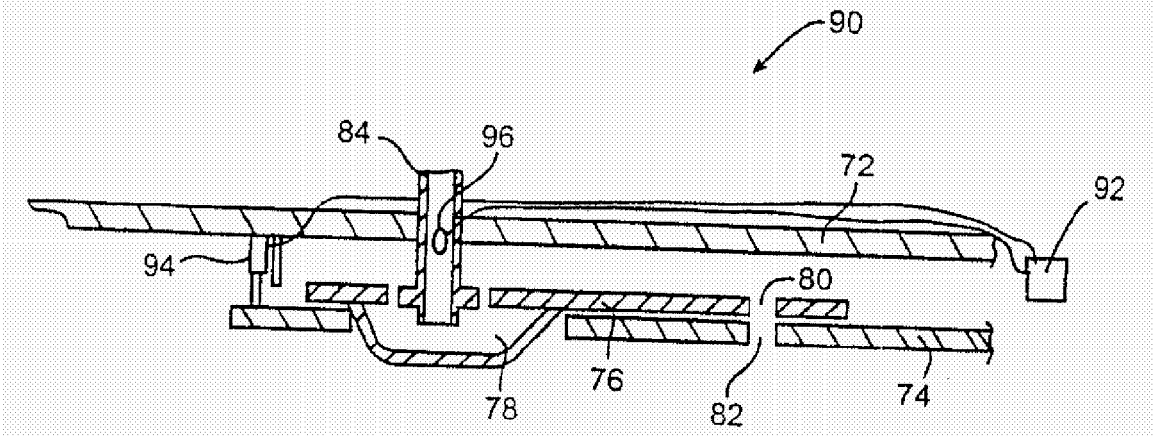


SLIKA 11

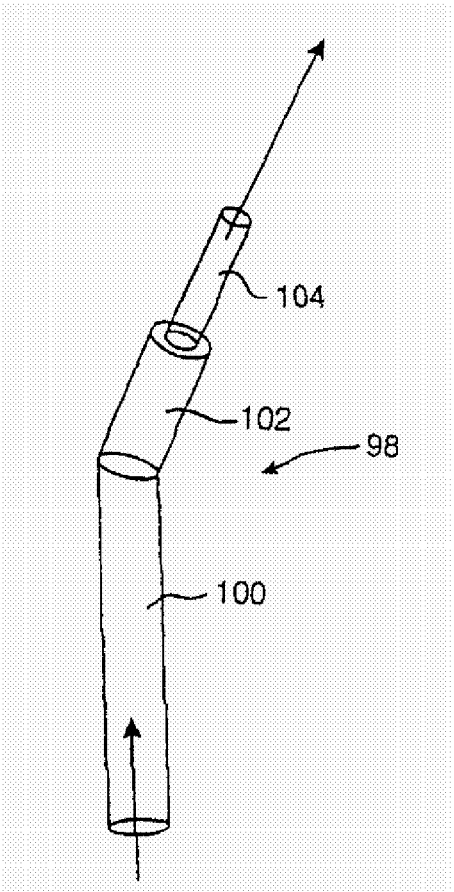




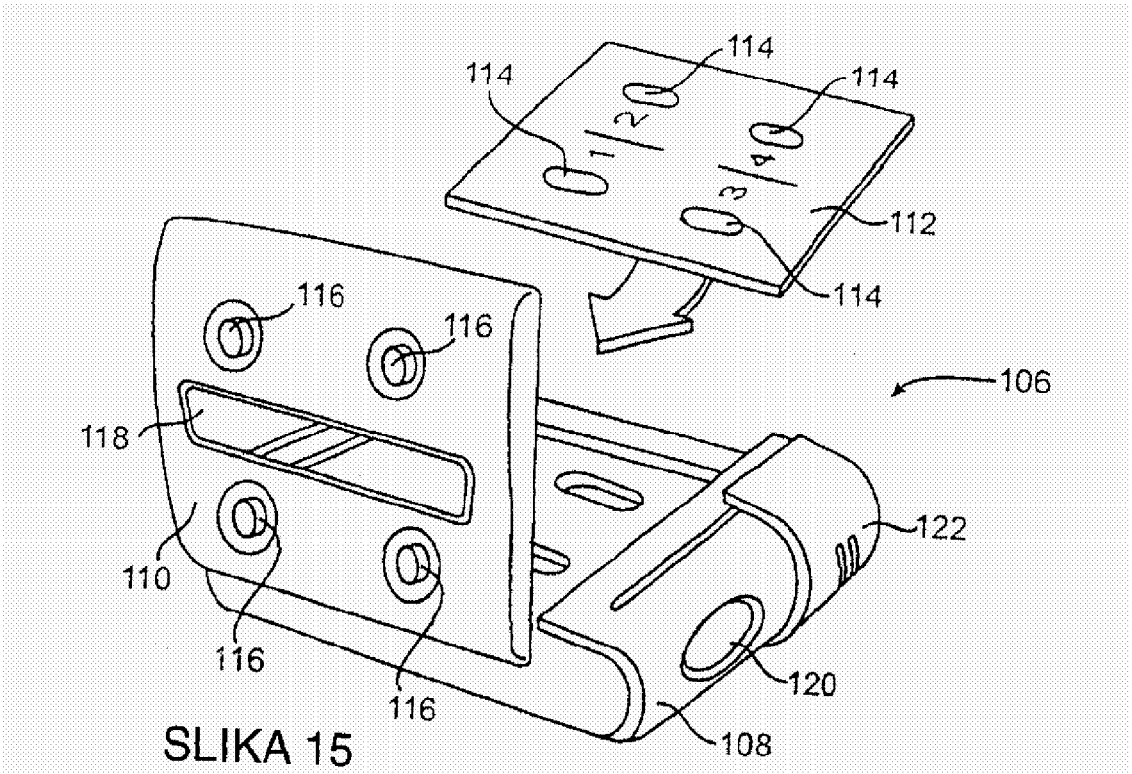
SLIKA 12



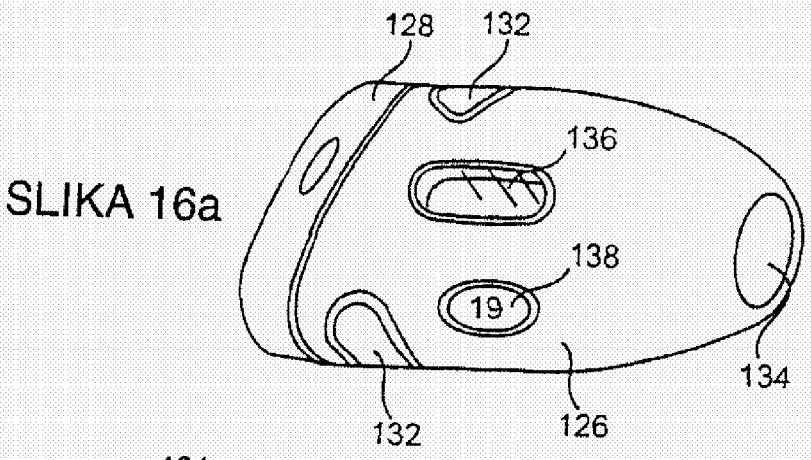
SLIKA 13



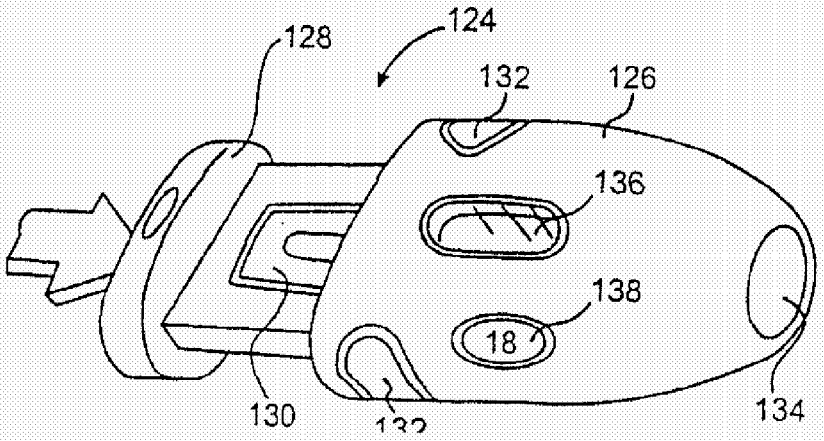
SLIKA 14



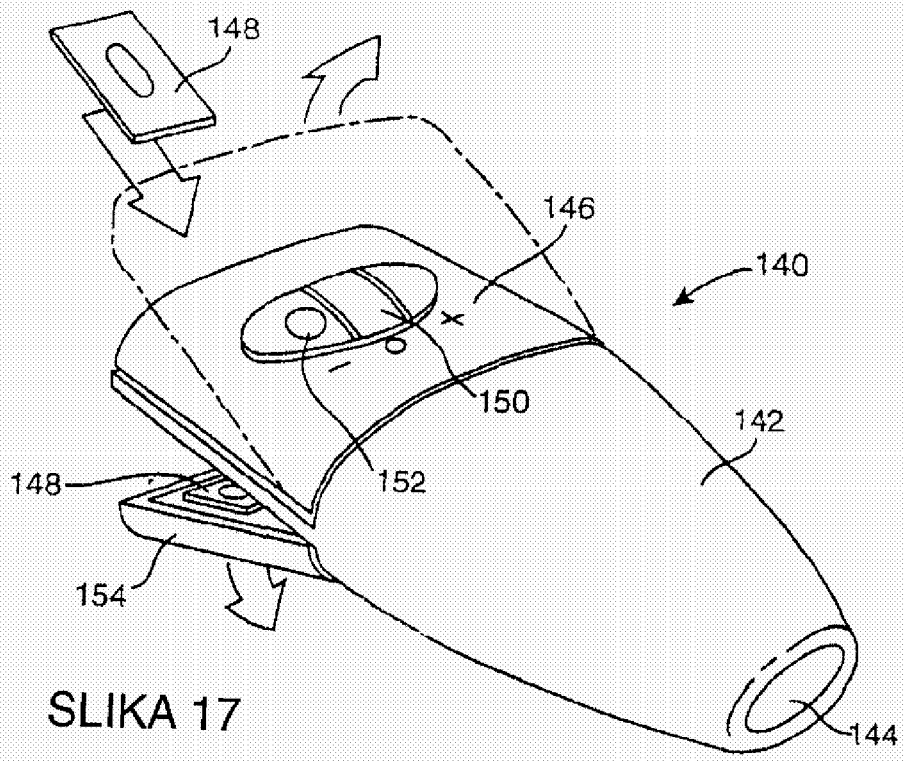
SLIKA 15



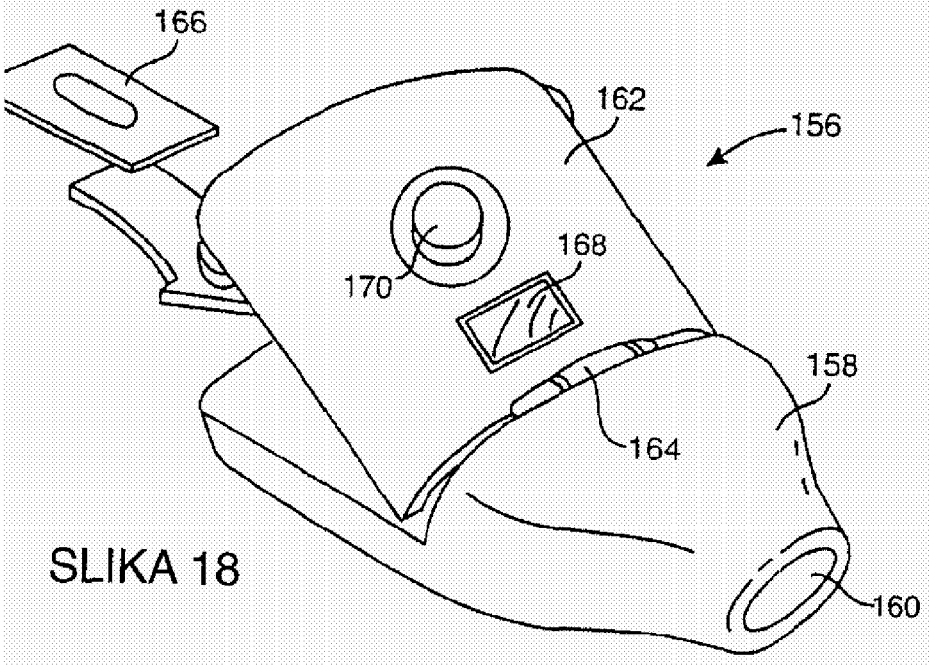
SLIKA 16a



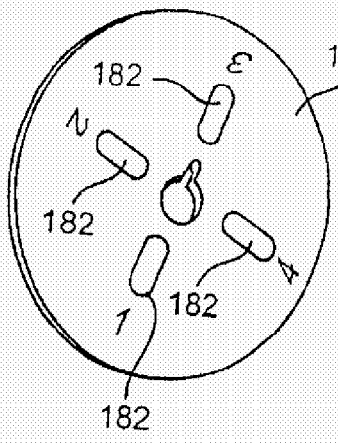
SLIKA 16



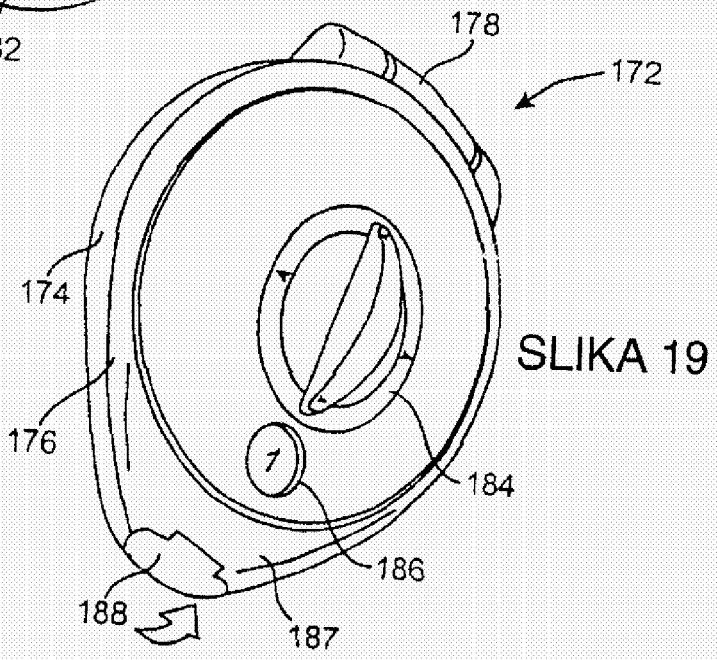
SLIKA 17



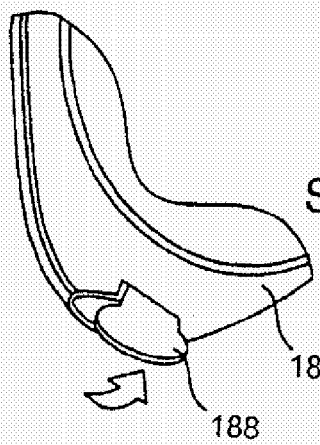
SLIKA 18



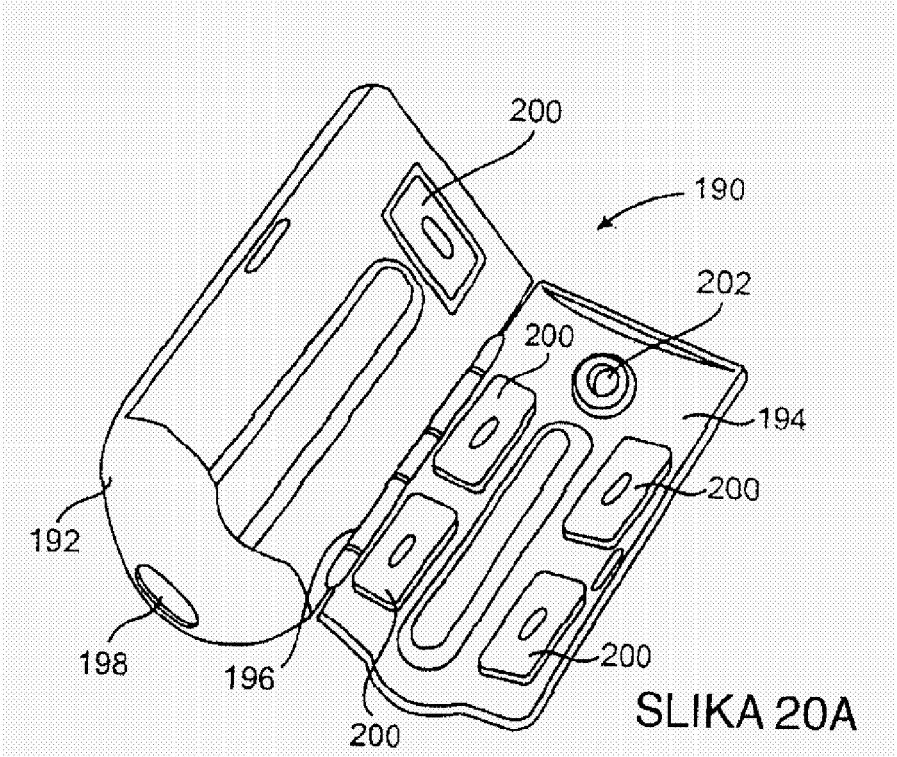
SLIKA 19A



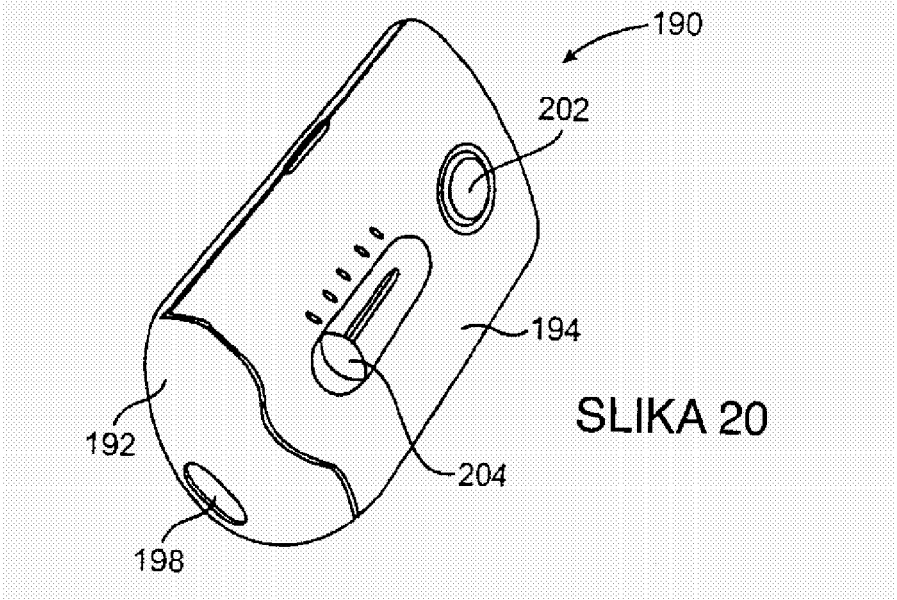
SLIKA 19



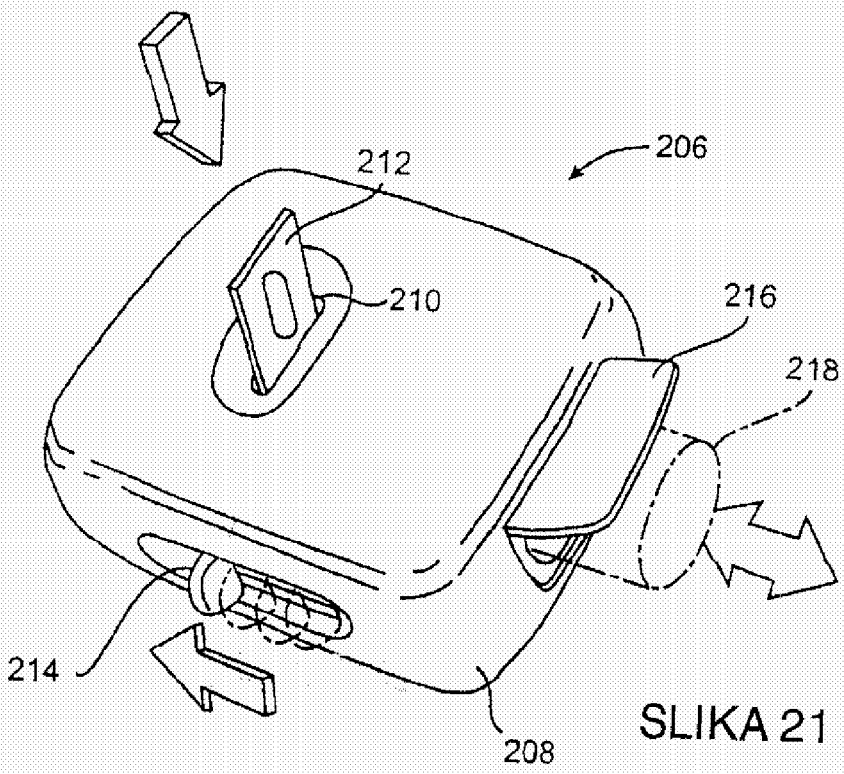
SLIKA 19B



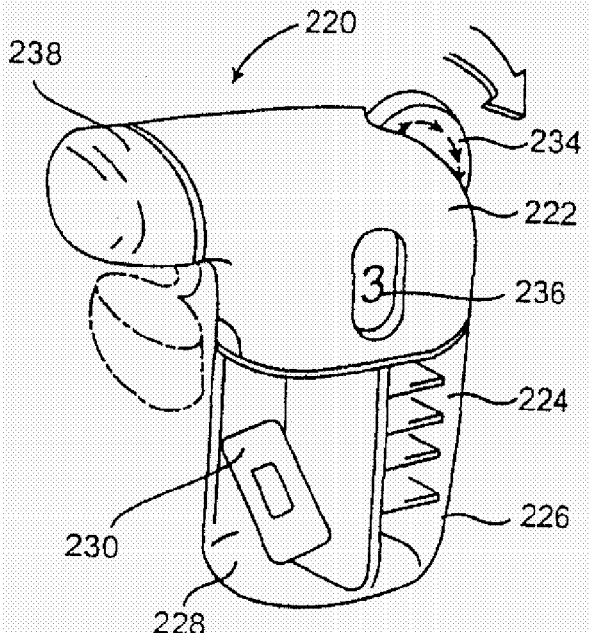
SLIKA 20A



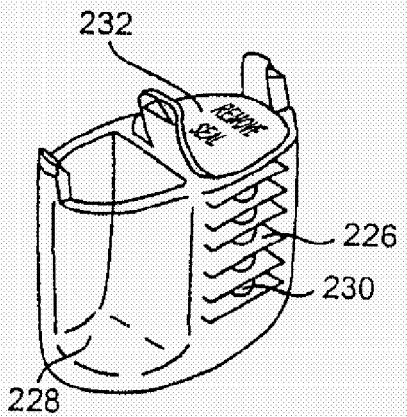
SLIKA 20



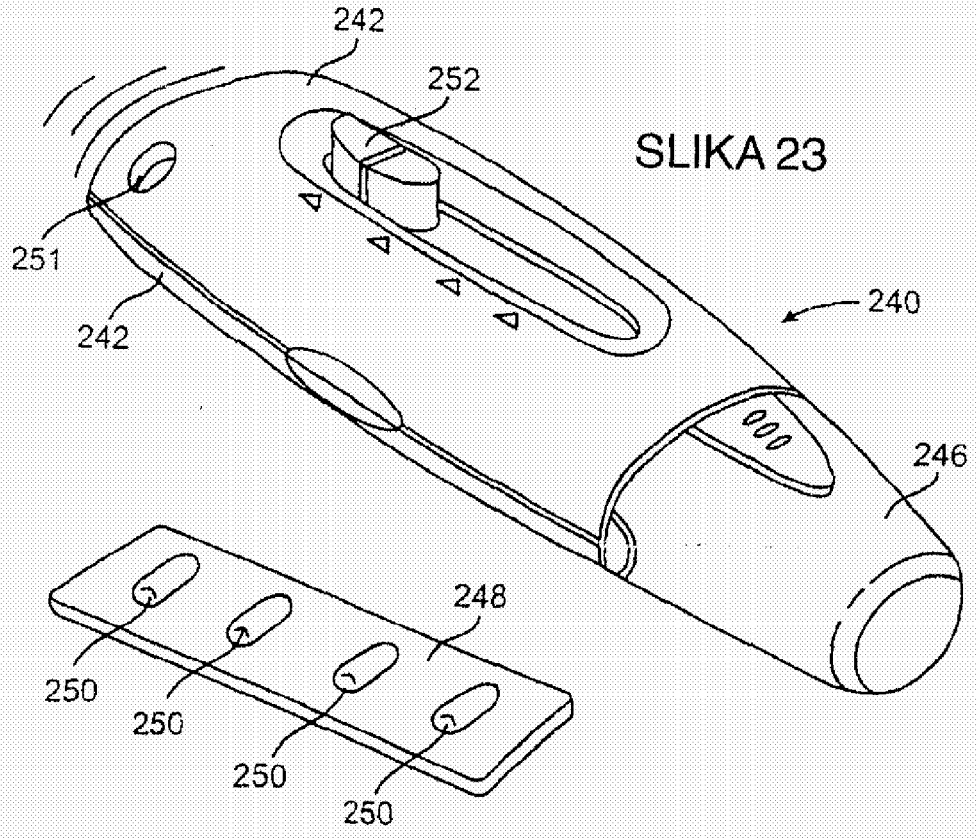
SLIKA 21



SLIKA 22

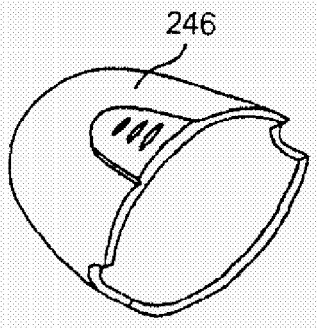


SLIKA 22A

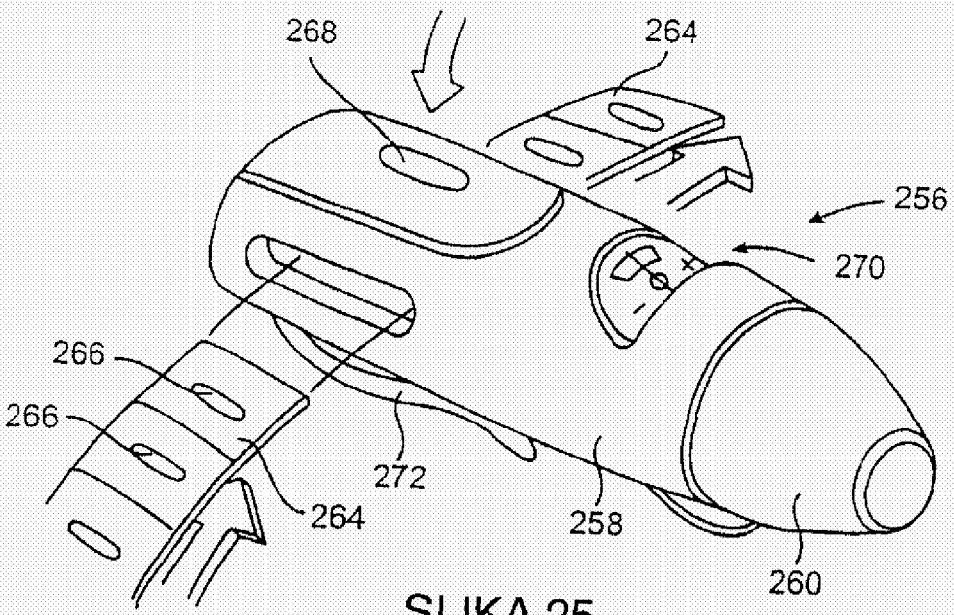


SLIKA 23

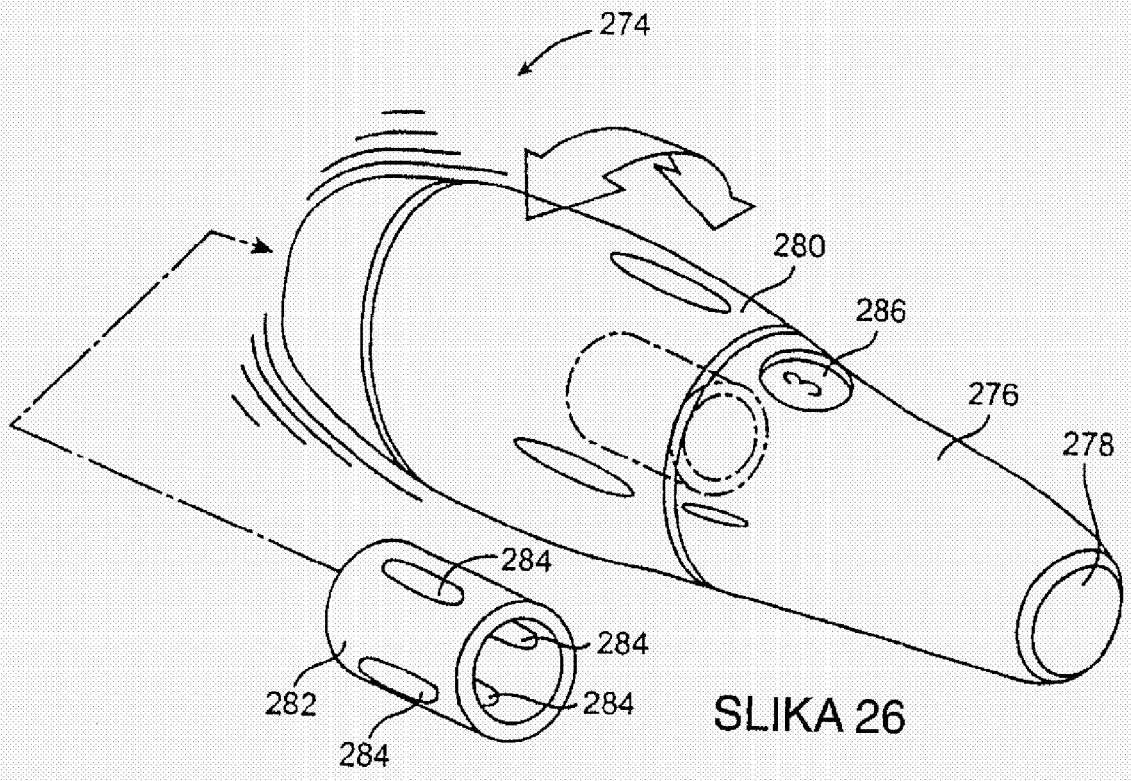
SLIKA 24



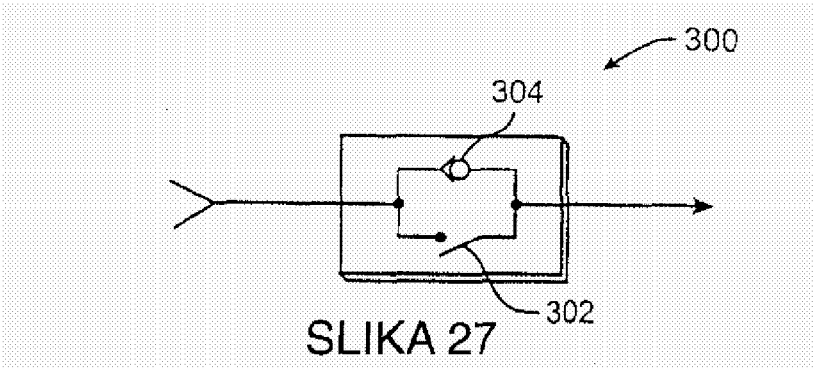
SLIKA 23A



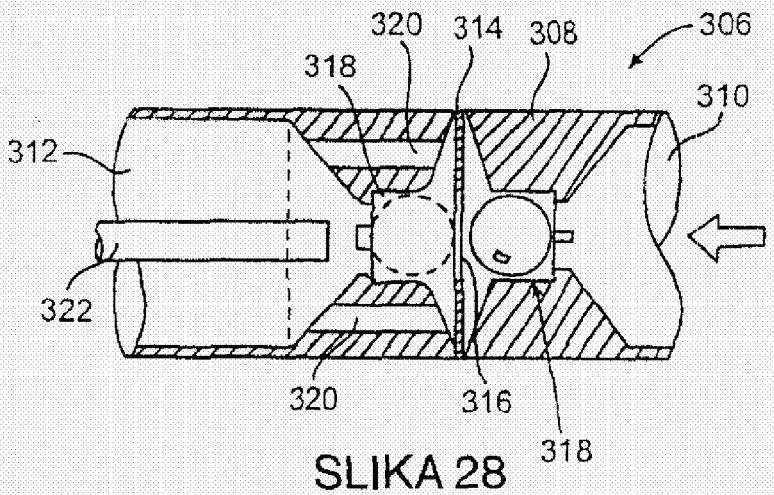
SLIKA 25



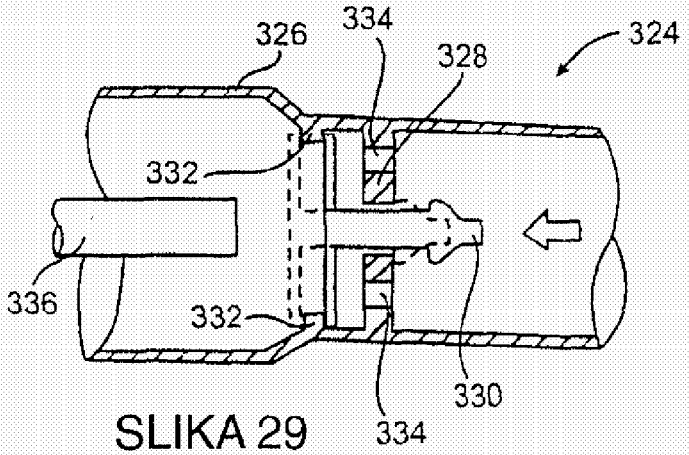
SLIKA 26



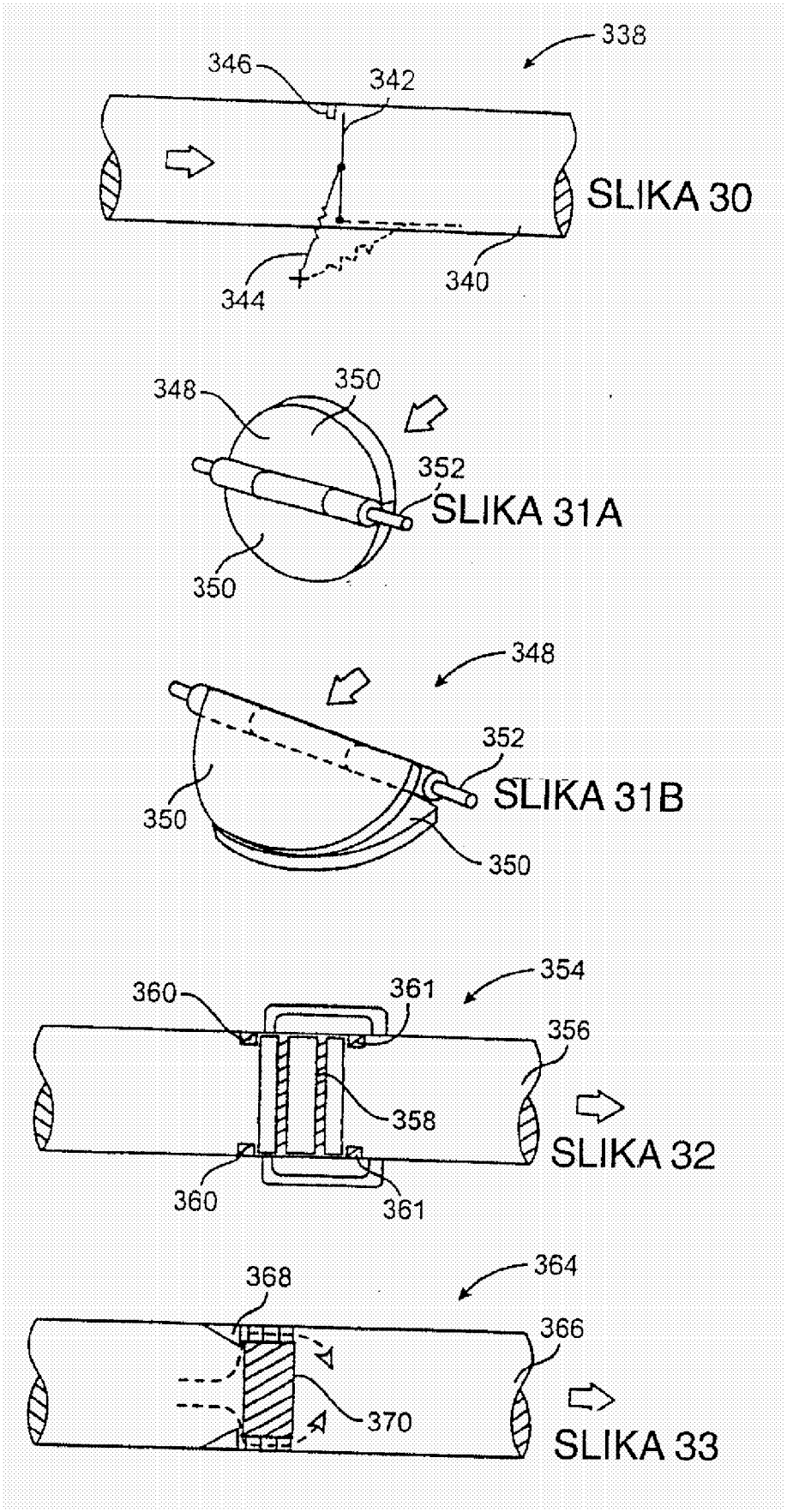
SLIKA 27

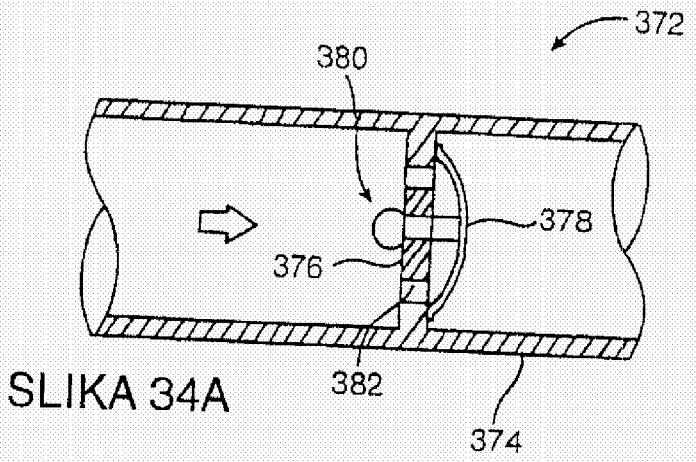


SLIKA 28

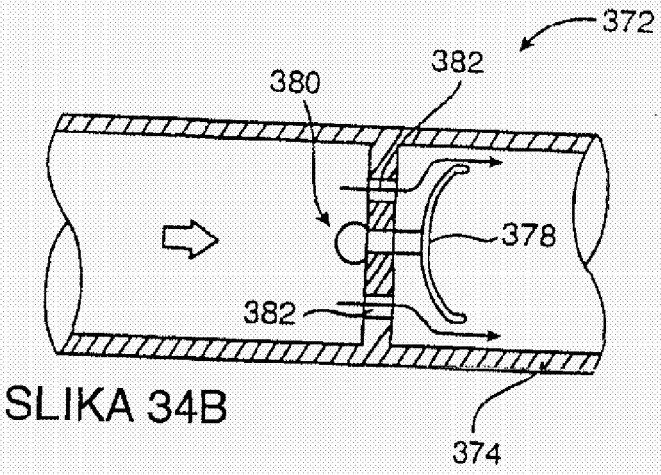


SLIKA 29

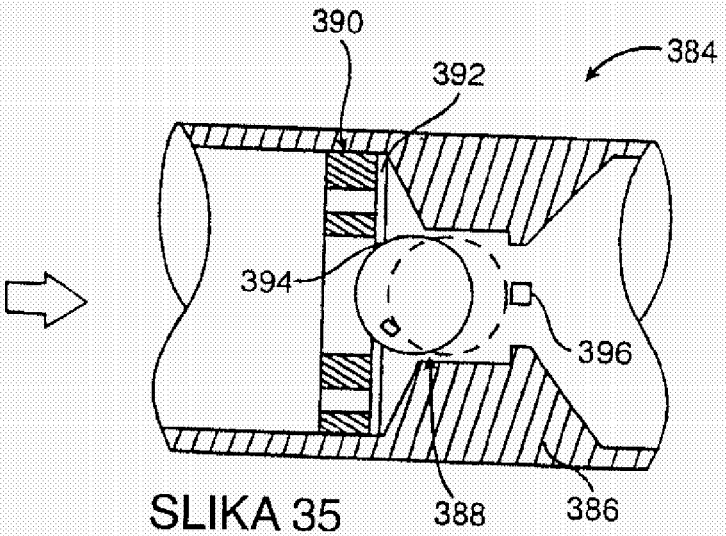

338
346
342
344
340
SLIKA 30
348
350
352
350
SLIKA 31A
348
352
350
350
SLIKA 31B
354
360
361
356
358
360
361
SLIKA 32
364
368
366
370
SLIKA 33



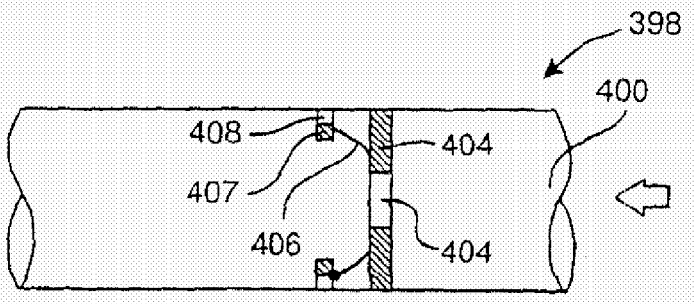
SLIKA 34A



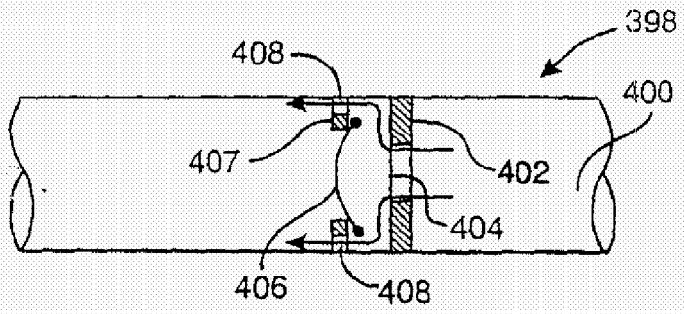
SLIKA 34B



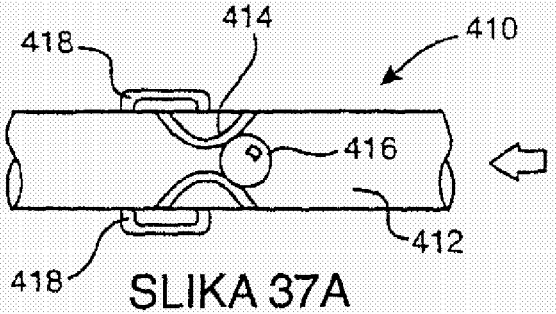
SLIKA 35



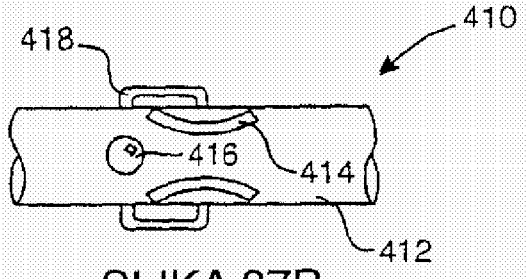
SLIKA 36A



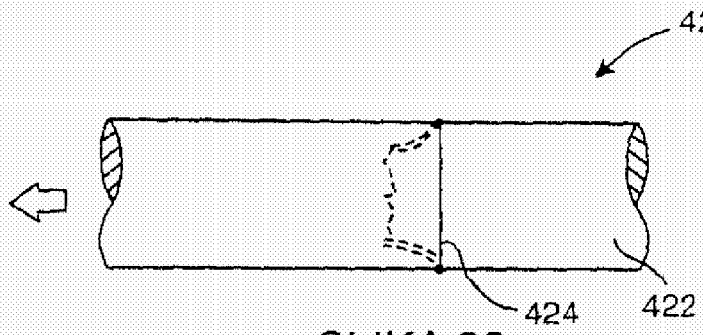
SLIKA 36B



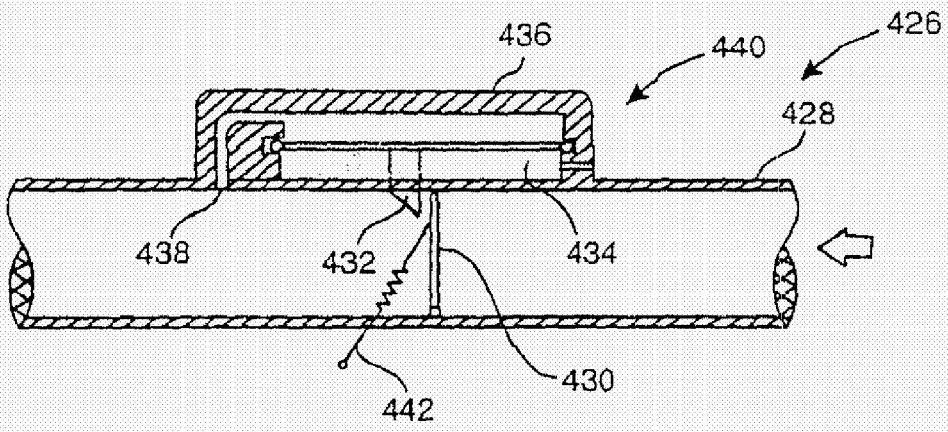
SLIKA 37A



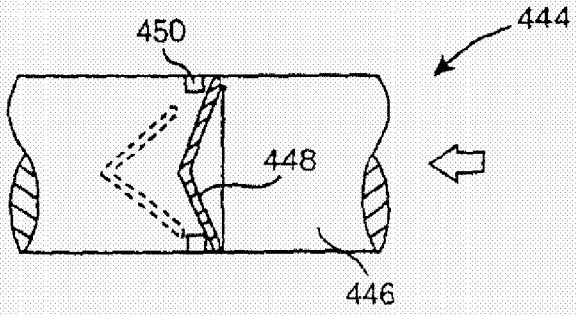
SLIKA 37B



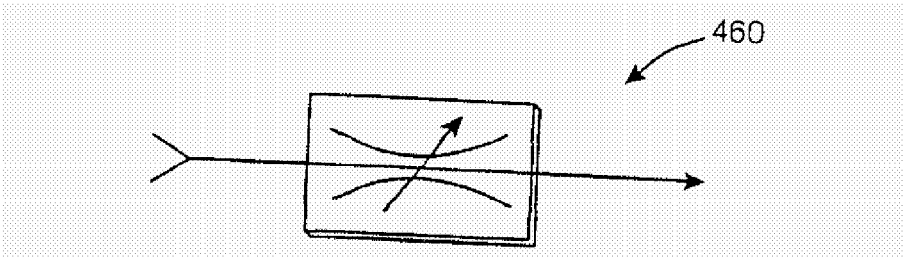
SLIKA 38



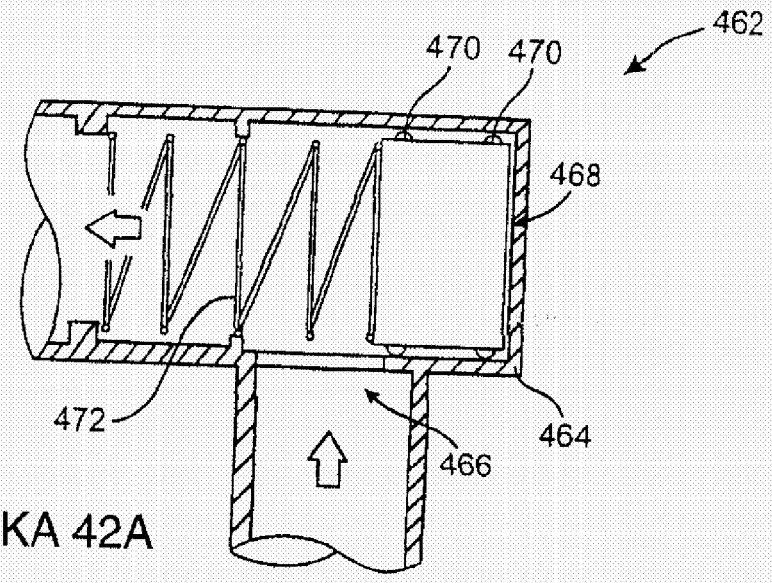
SLIKA 39



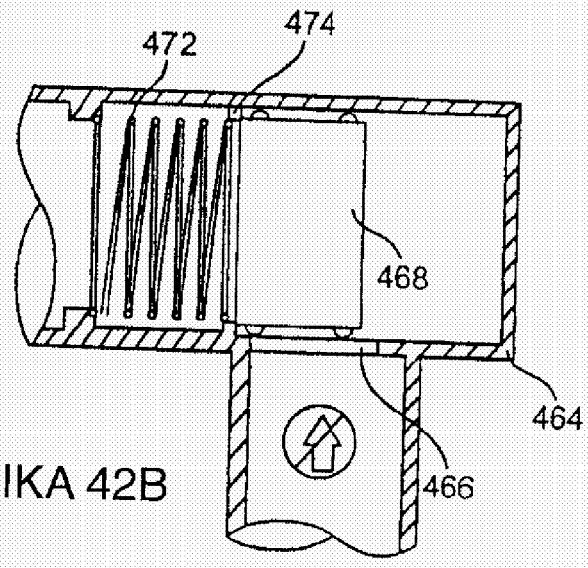
SLIKA 40



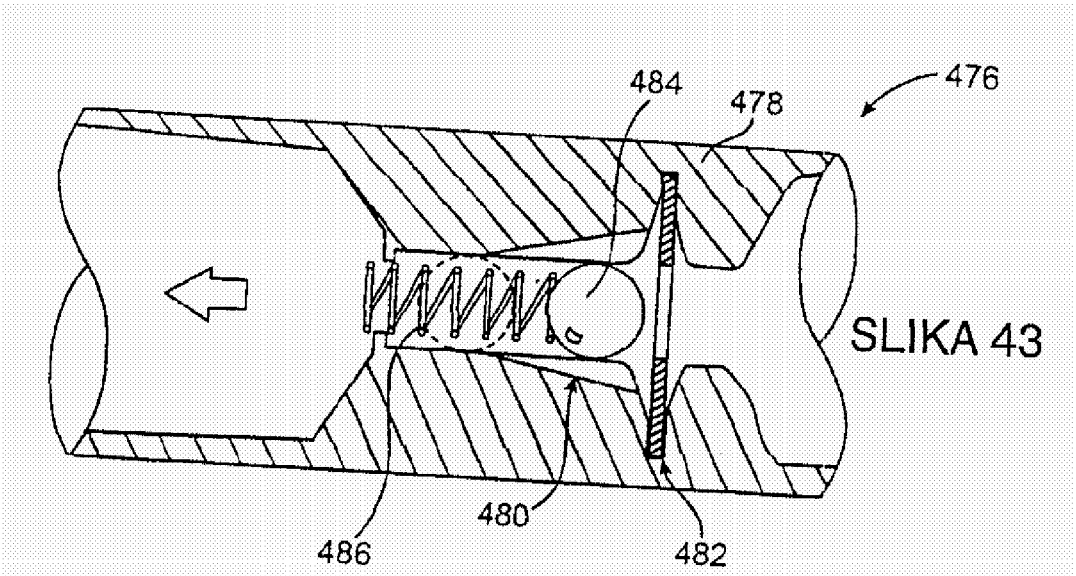
SLIKA 41



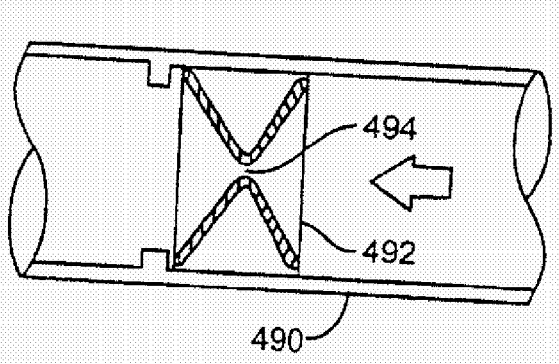
SLIKA 42A



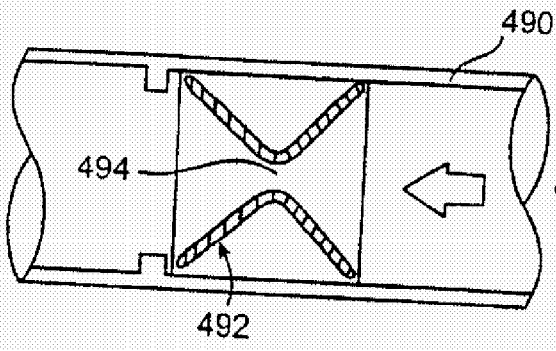
SLIKA 42B



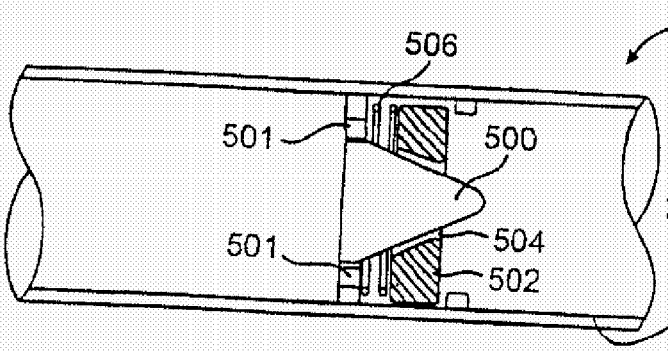
SLIKA 43



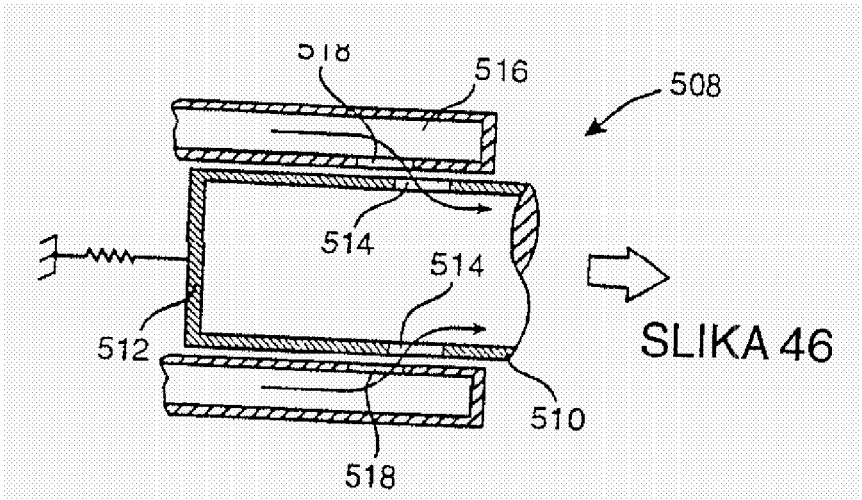
SLIKA 44A



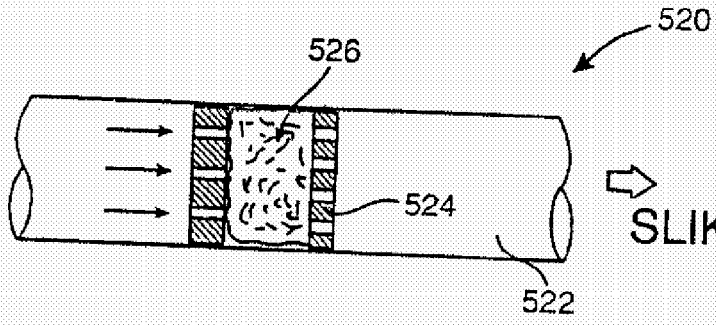
SLIKA 44B



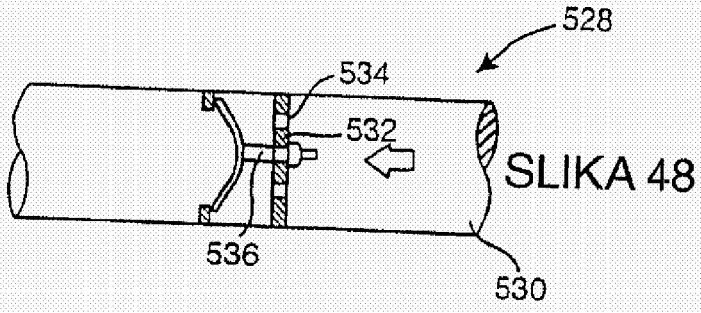
SLIKA 45



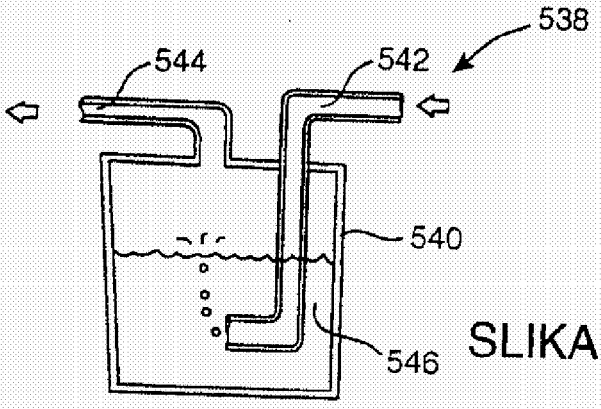
SLIKA 46



SLIKA 47

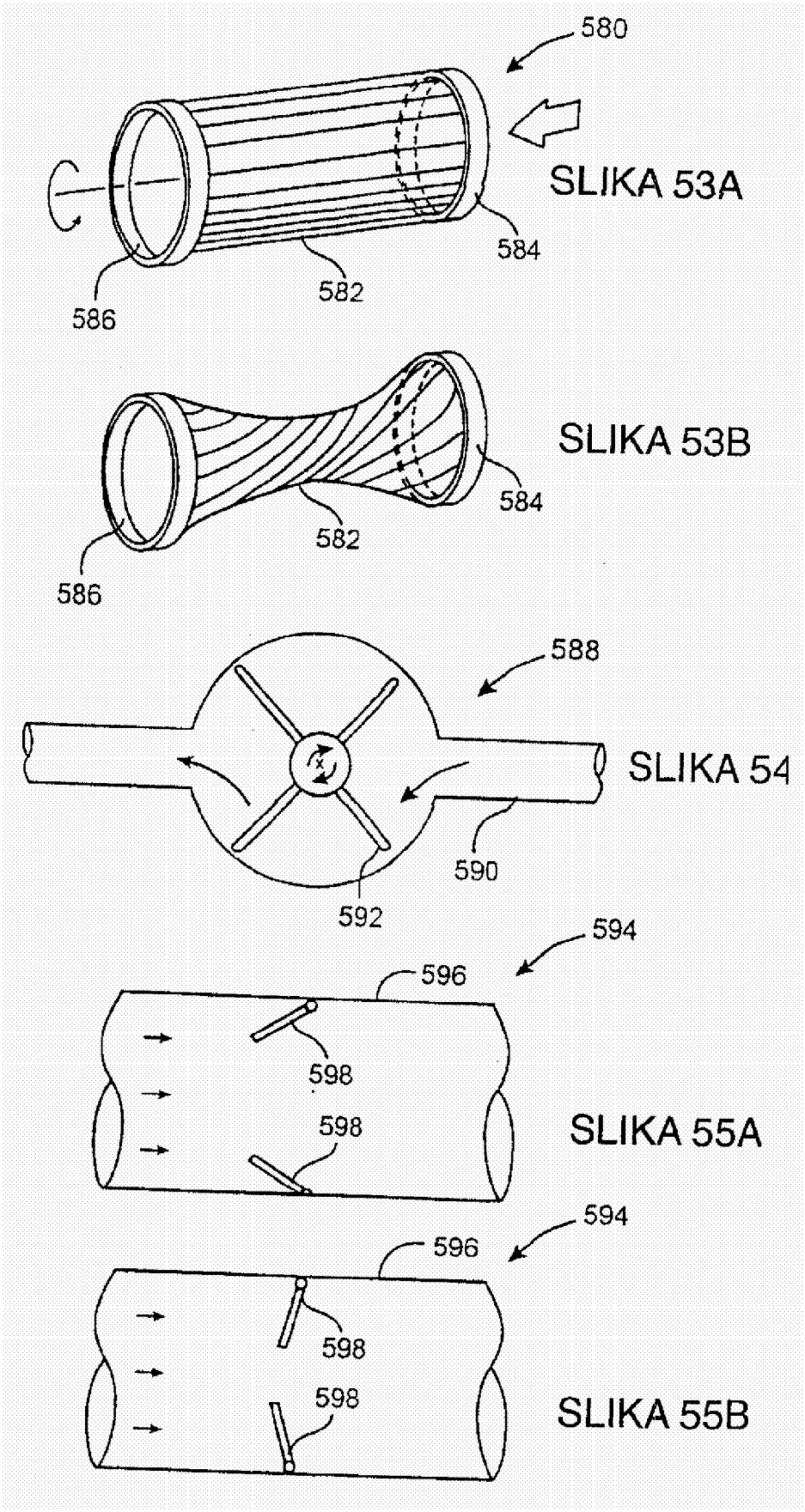


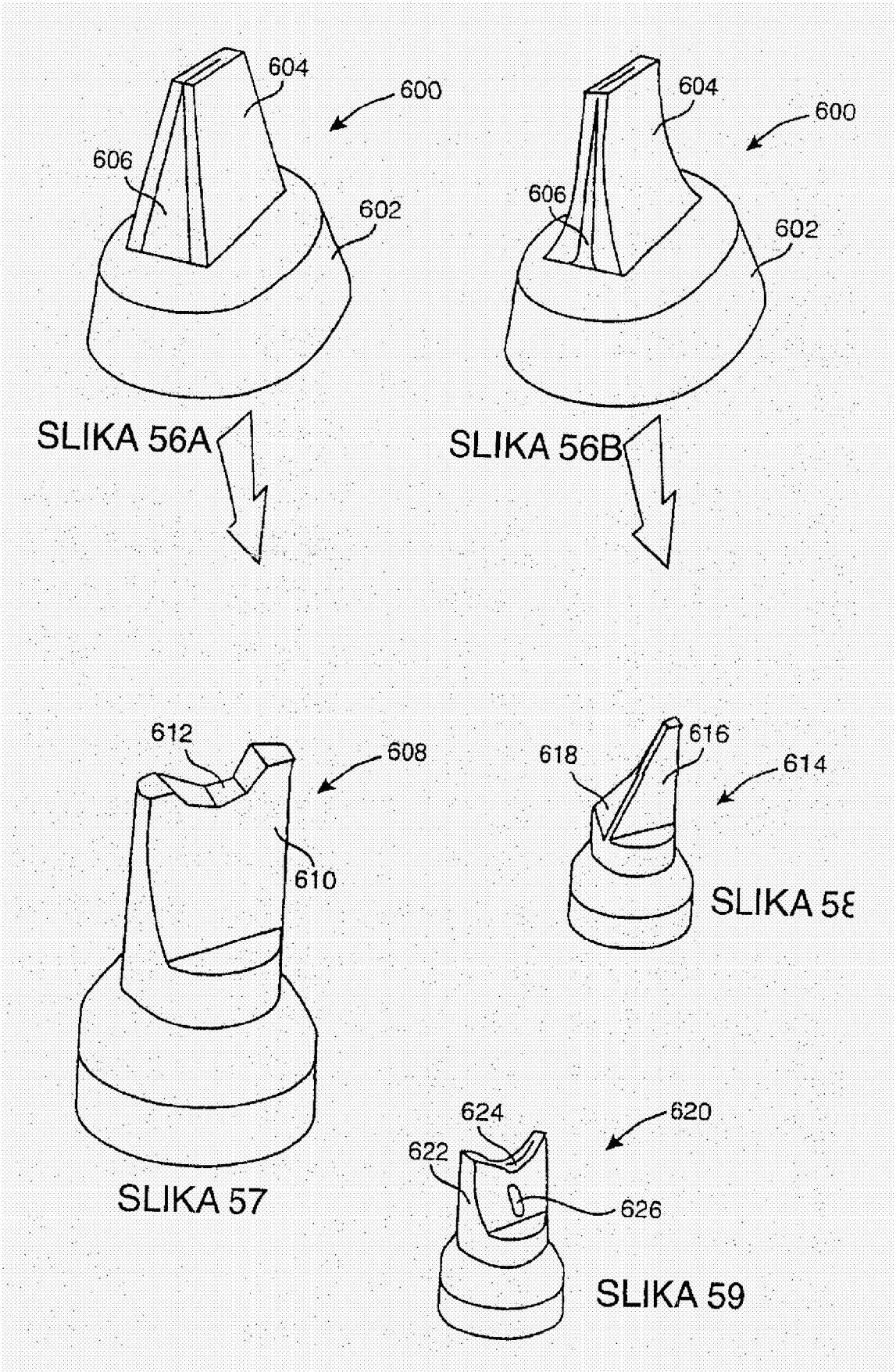
SLIKA 48

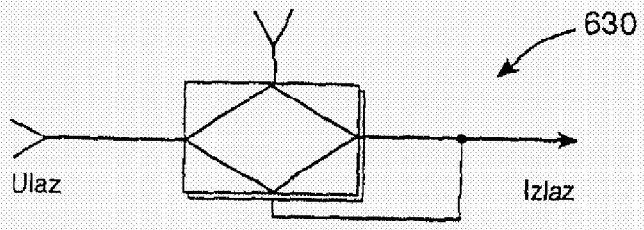


SLIKA 49

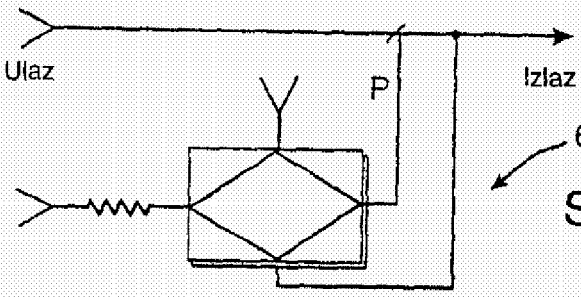
^548 554 *


580
584
582
586
SLIKA 53A
584
582
586
SLIKA 53B
588
590
592
SLIKA 54
594
596
598
598
SLIKA 55A
594
596
598
598
SLIKA 55B

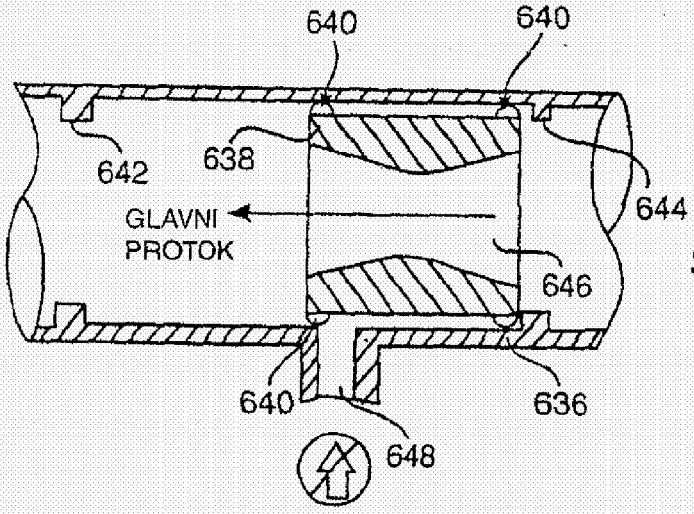

604
600
606
602
SLIKA 56A
604
600
606
602
SLIKA 56B
612
608
610
SLIKA 57
618
616
614
SLIKA 5E
624
620
622
626
SLIKA 59



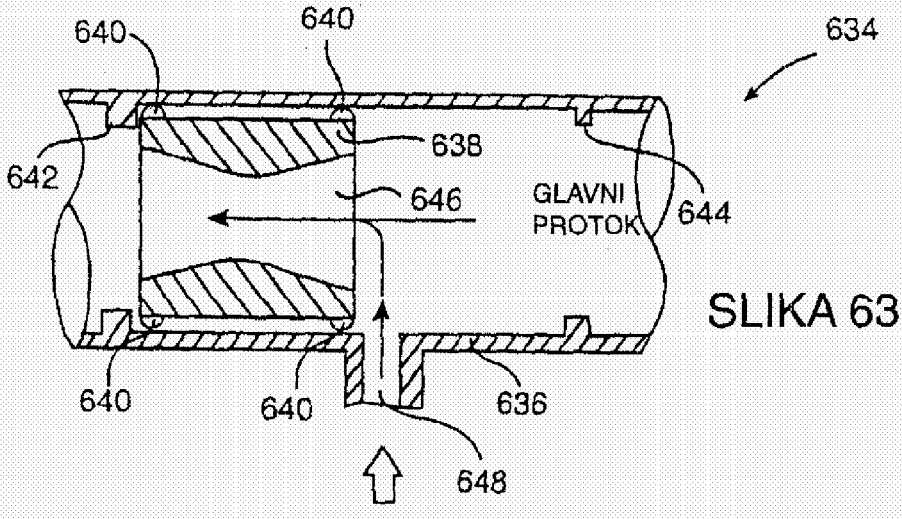
SLIKA 60



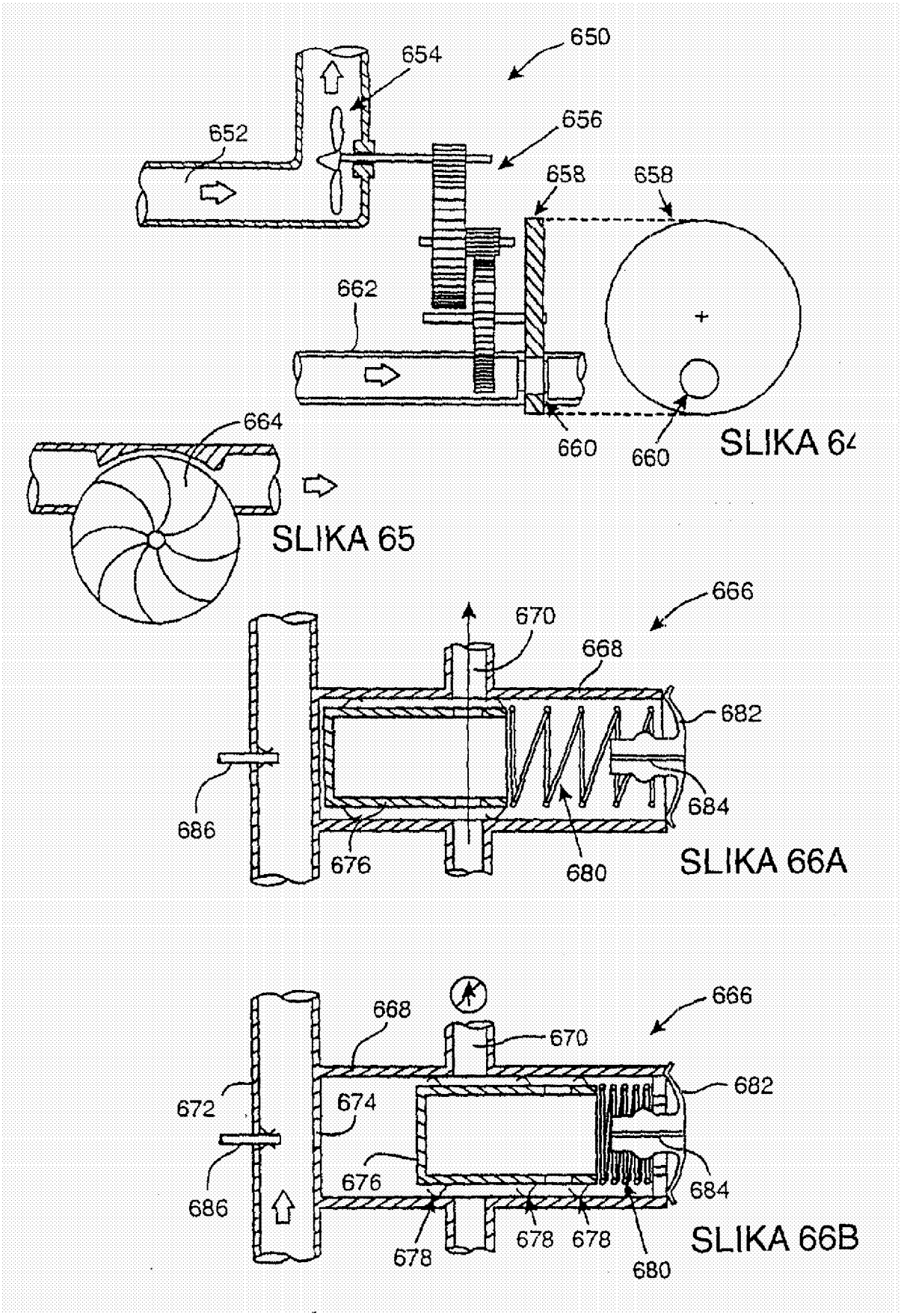
SLIKA 61



SLIKA 62



SLIKA 63

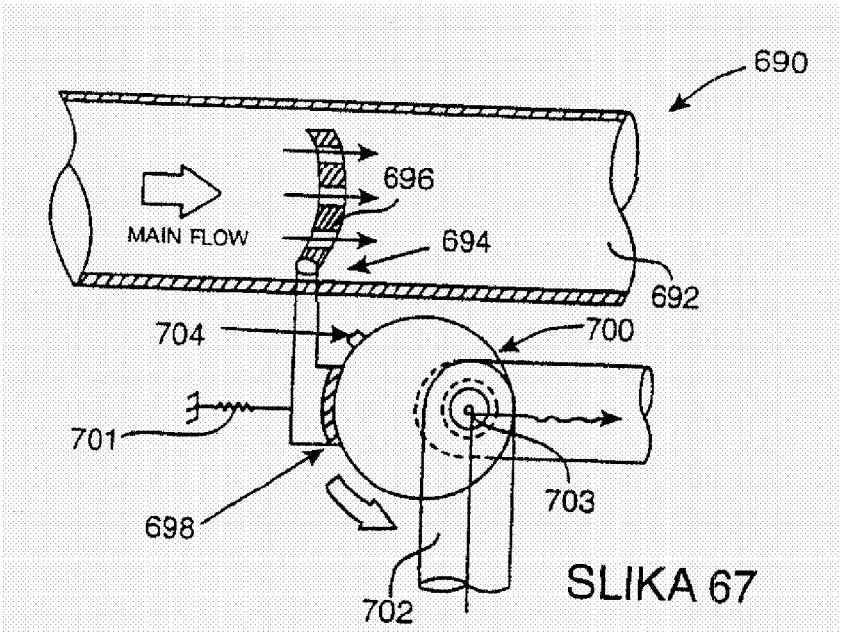


SLIKA 64

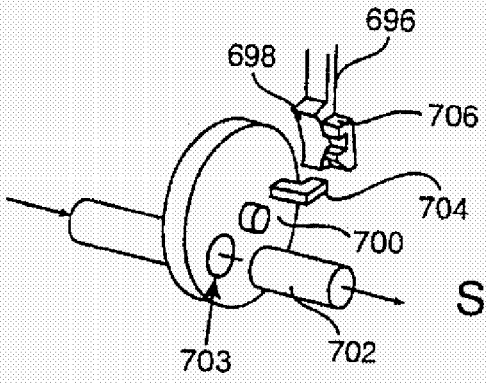
SLIKA 65

SLIKA 66A

SLIKA 66B

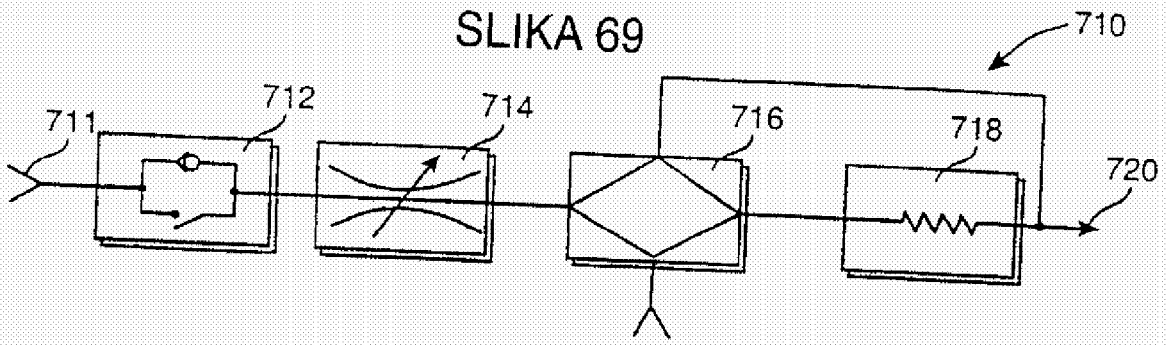


SLIKA 67

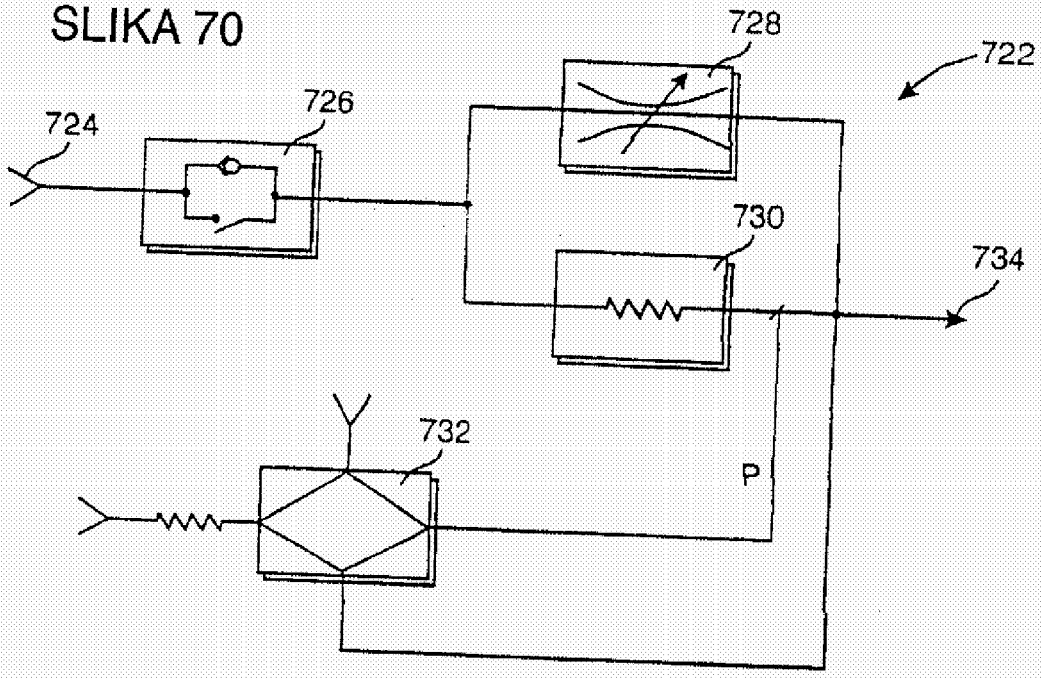


SLIKA 68

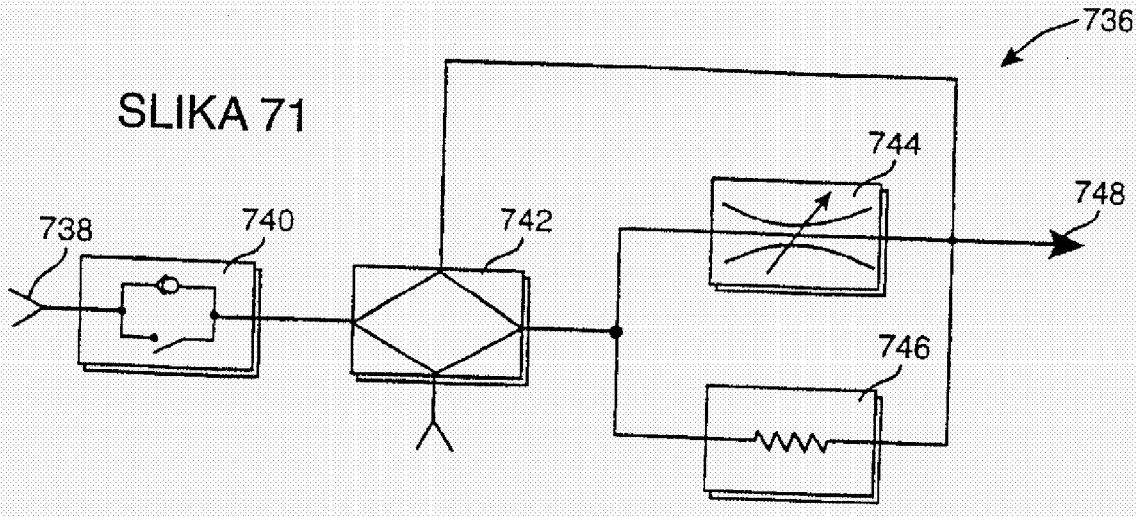
SLIKA 69

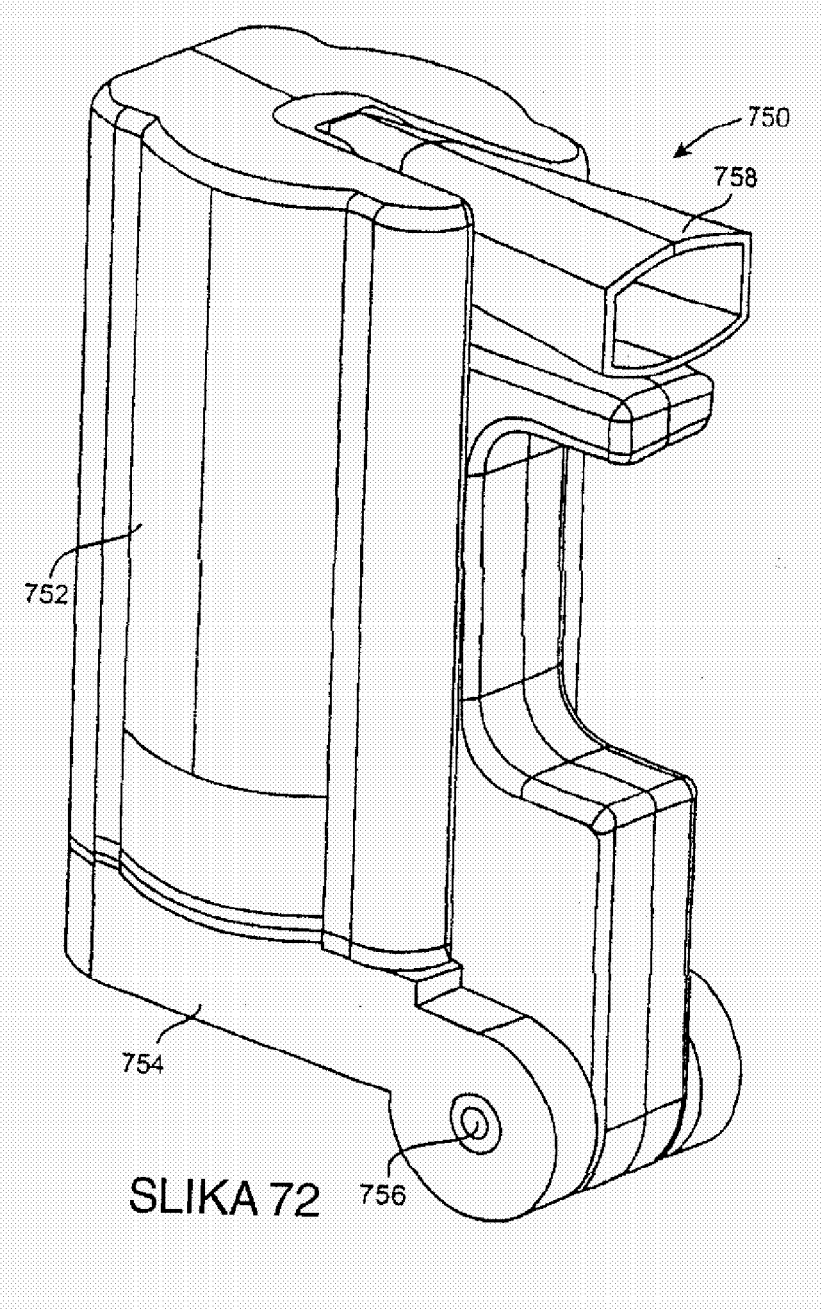


SLIKA 70

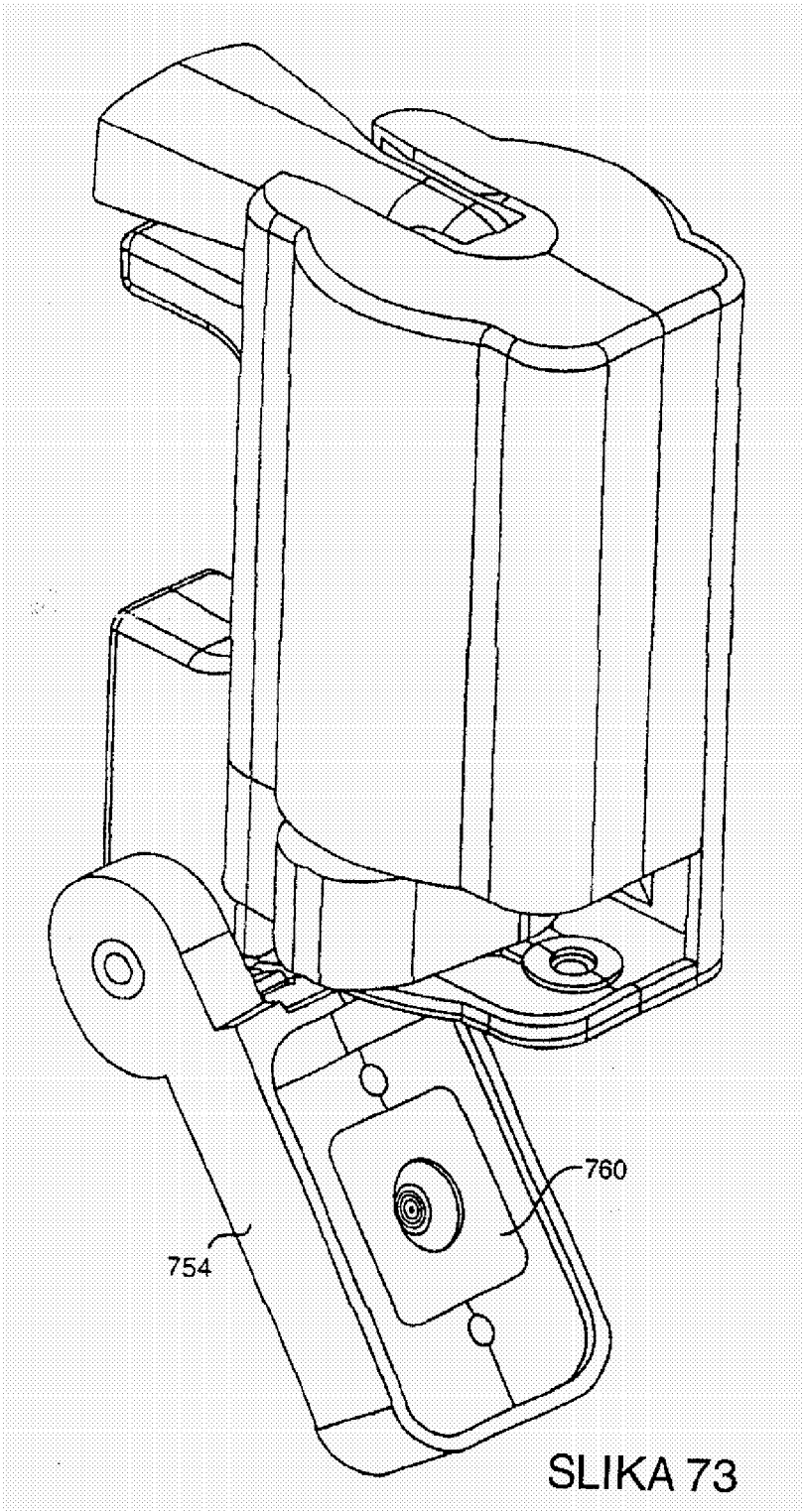


SLIKA 71

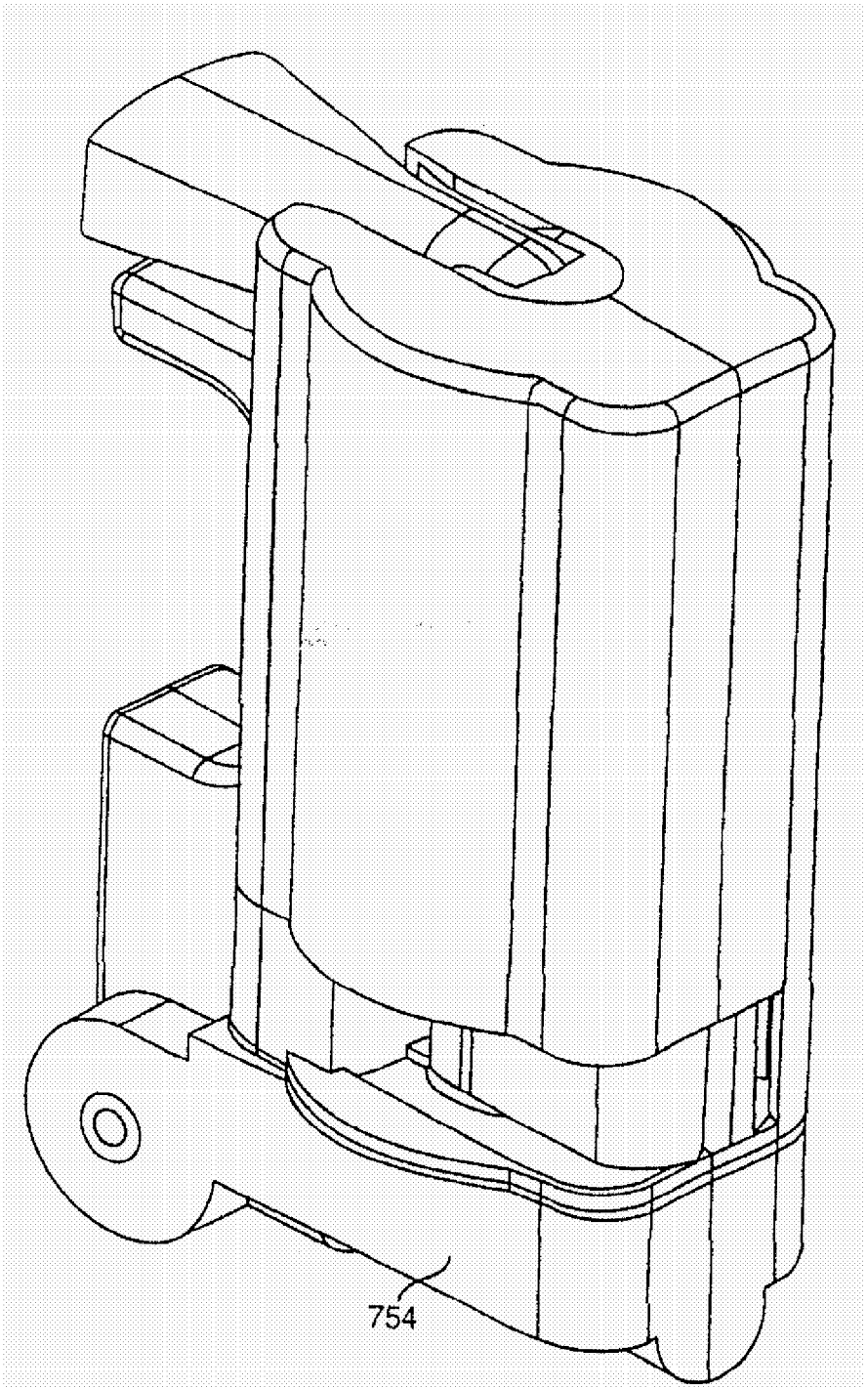




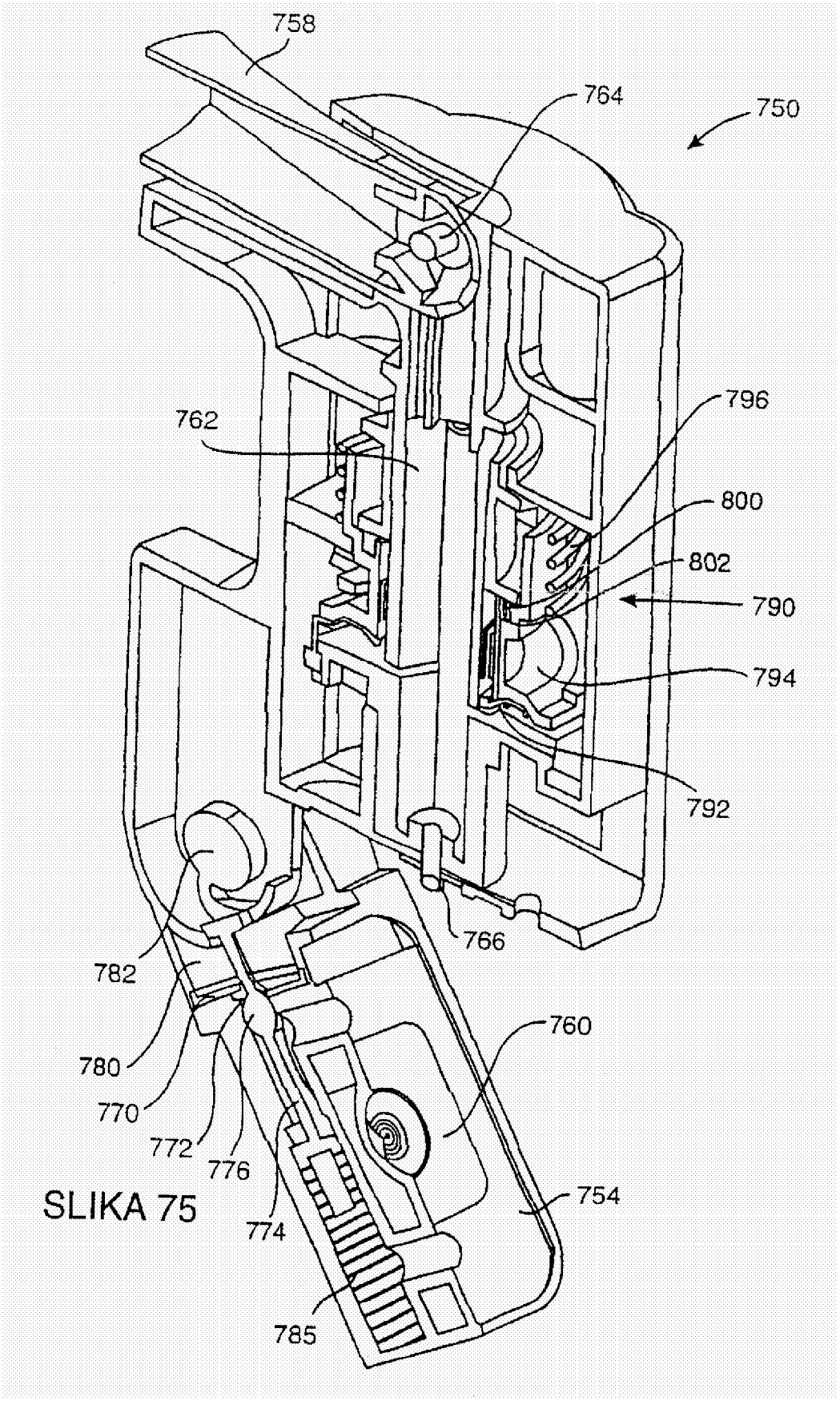
SLIKA 72



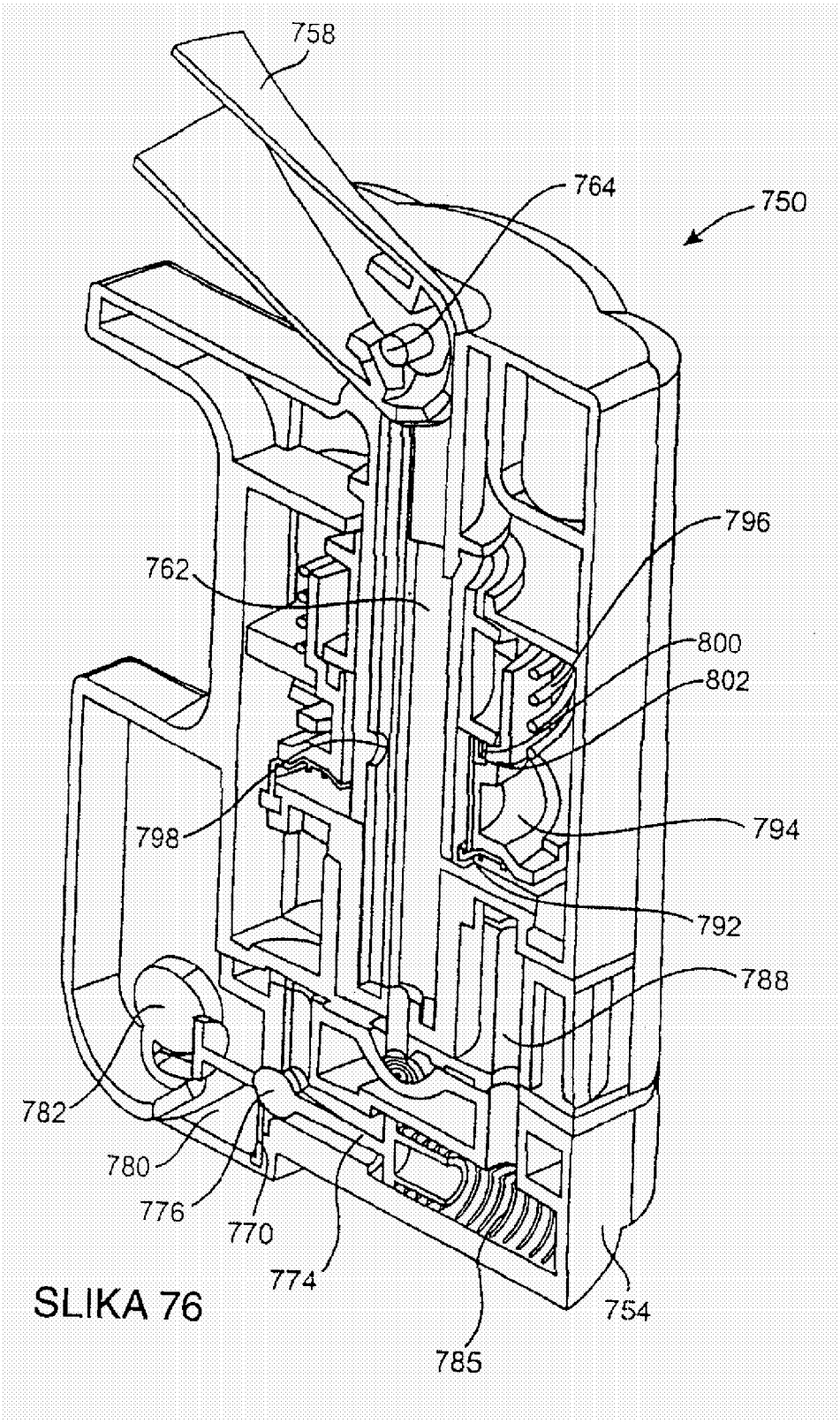
SLIKA 73



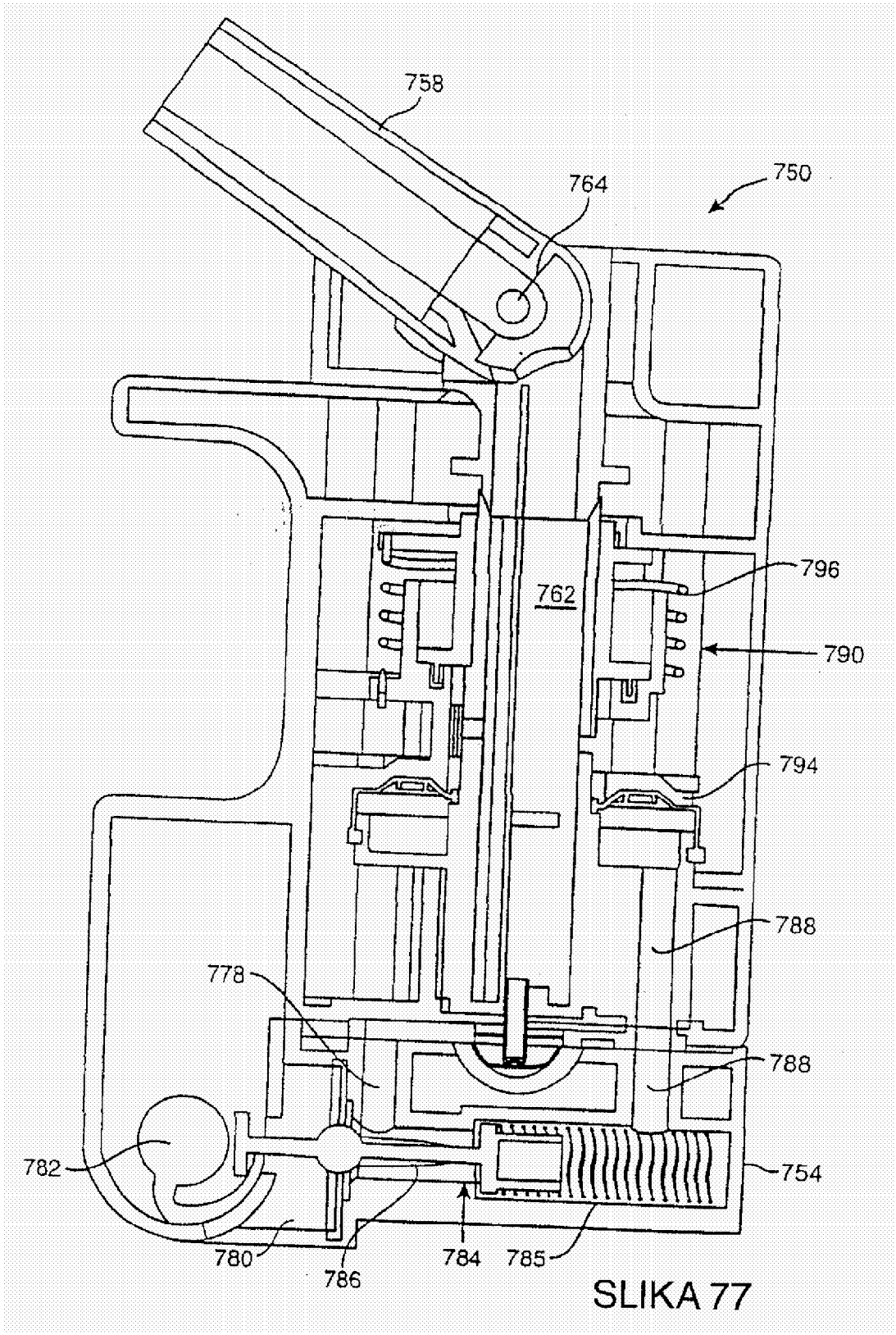
SLIKA 74


758
764
750
762
796
800
802
790
794
792
766
782
760
780
770
772
776
754
774
785

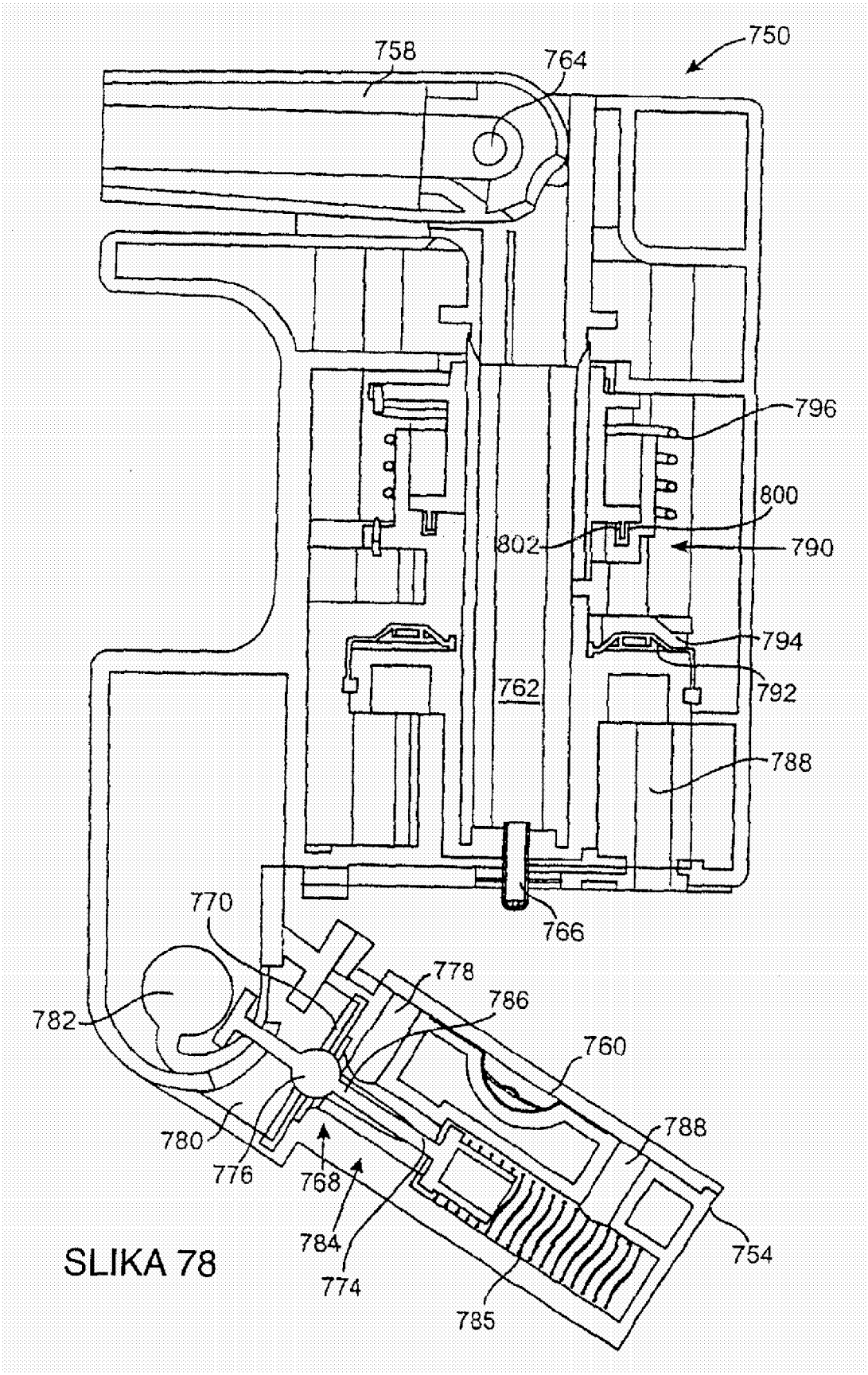
SLIKA 75


758
764
750
796
762
800
802
798
794
792
788
782
780
776
770
774
754
785

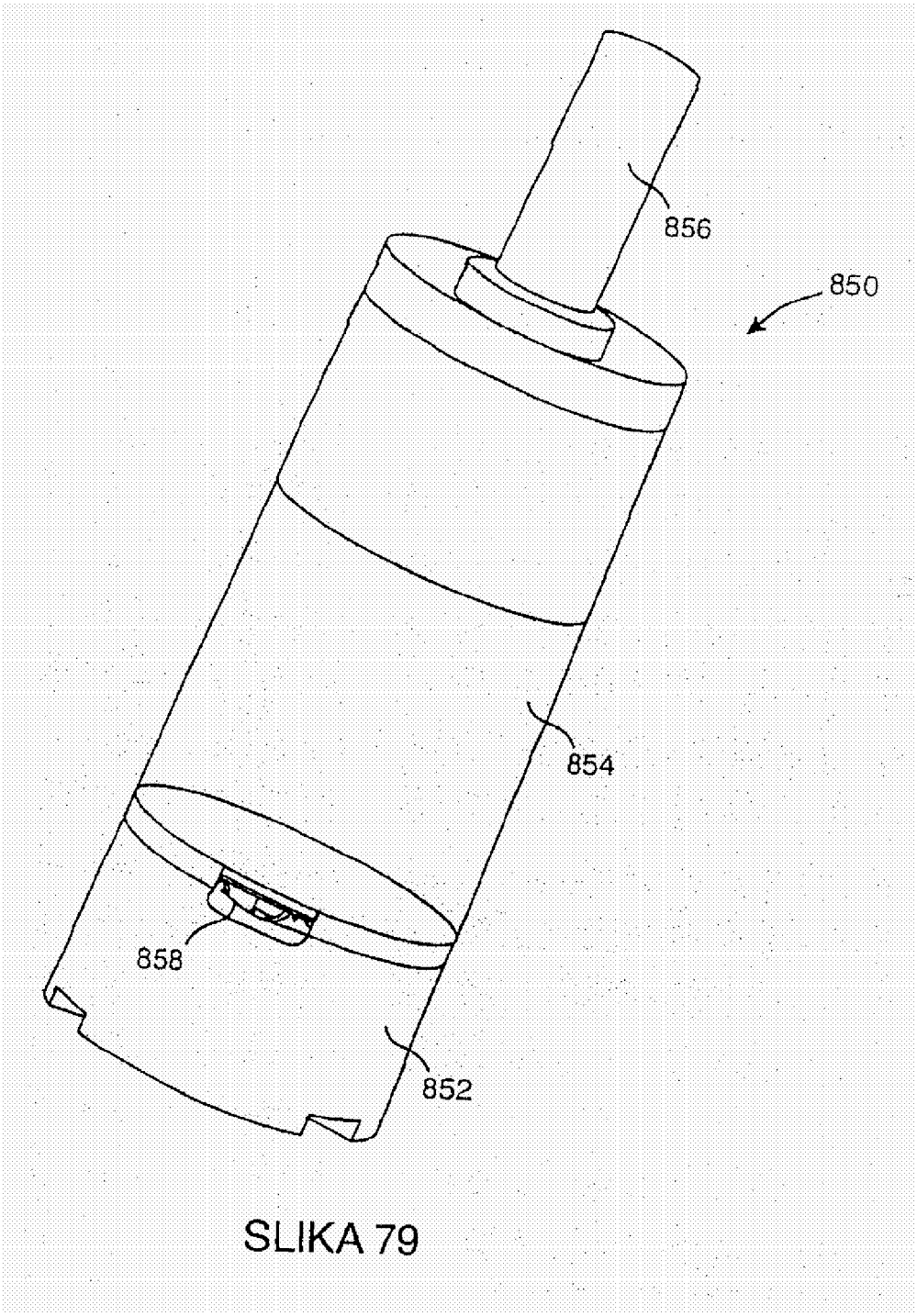
SLIKA 76



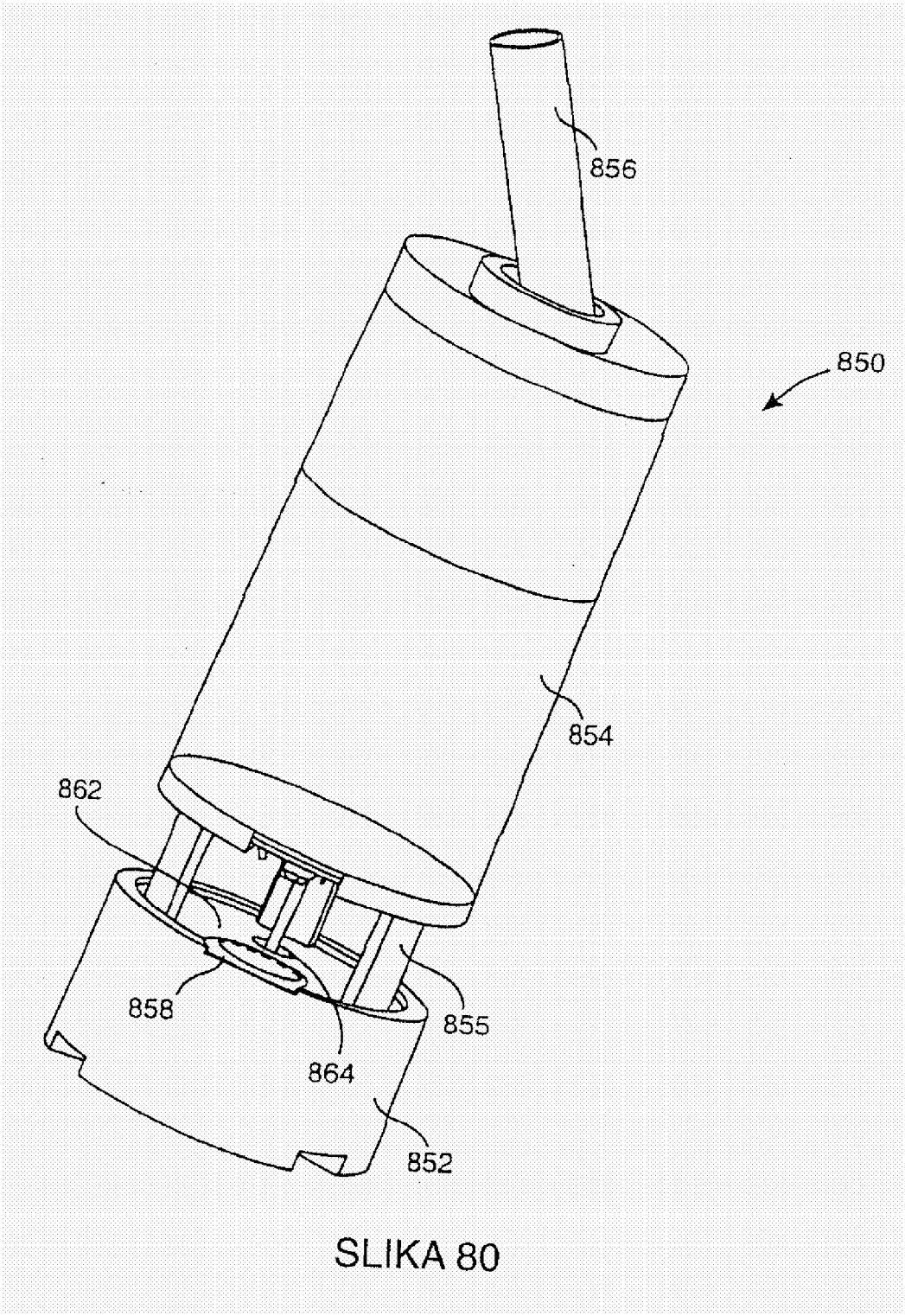
SLIKA 77


750
758
764
796
800
802
790
794
792
762
788
770
766
778
786
782
760
788
780
776
768
784
774
785
754

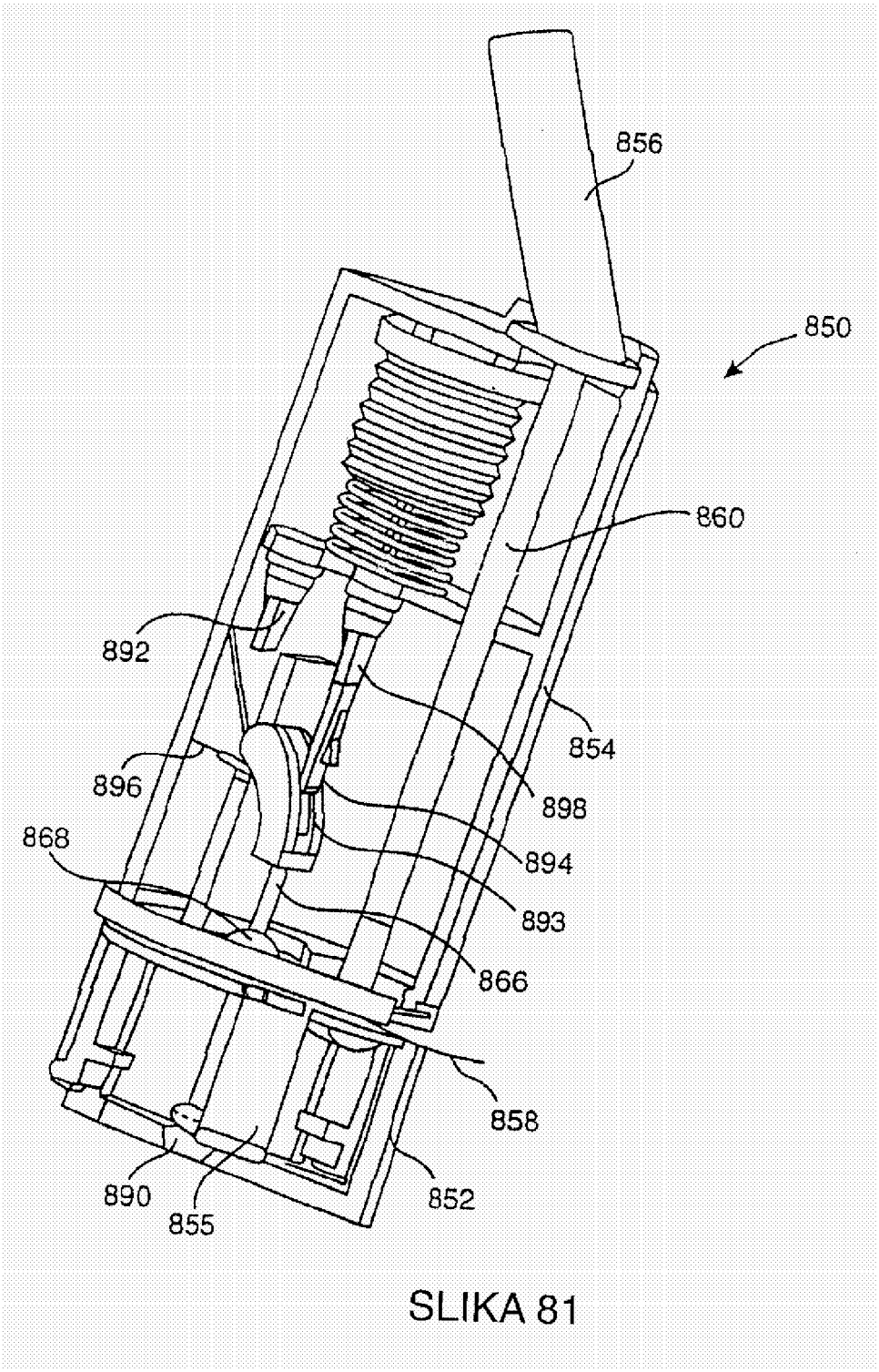
SLIKA 78



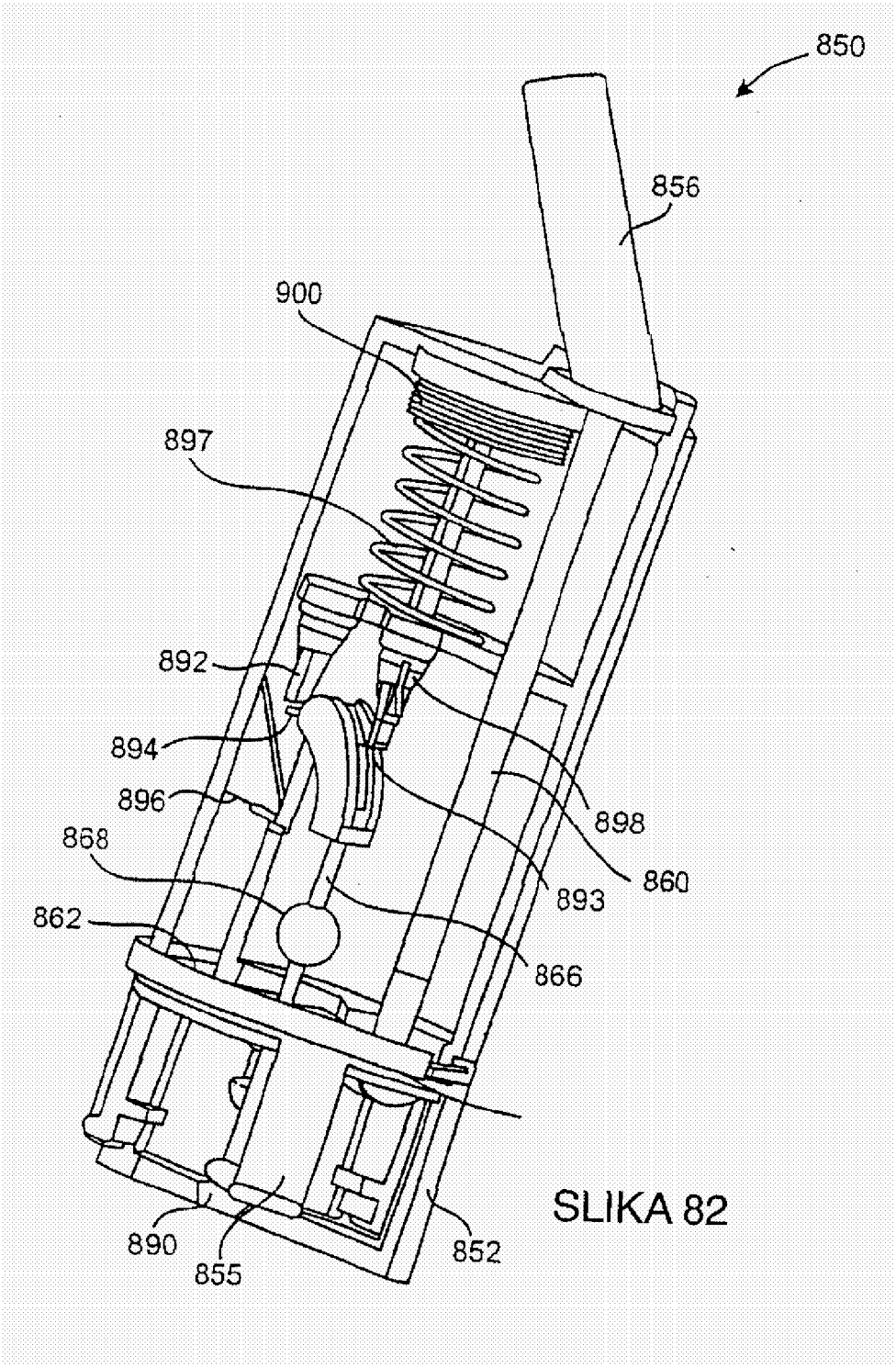
SLIKA 79



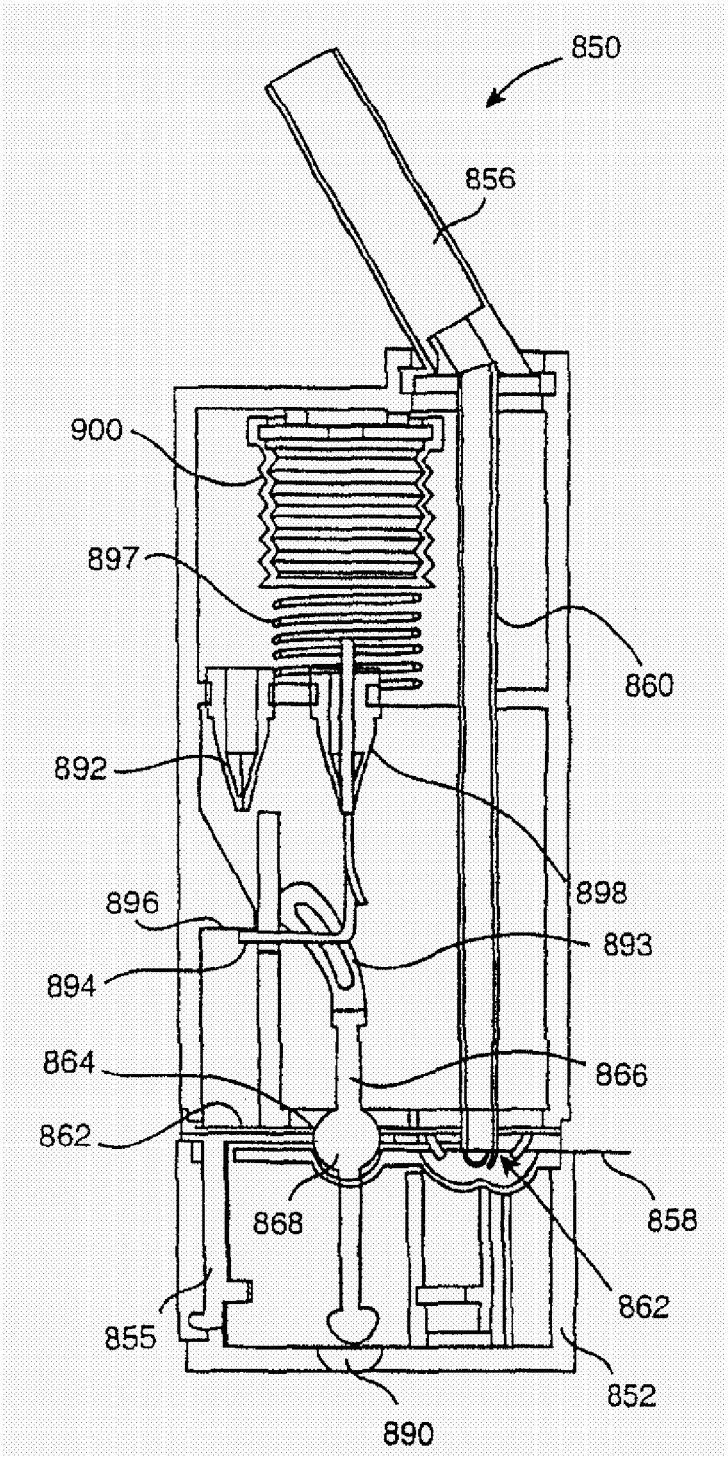
SLIKA 80



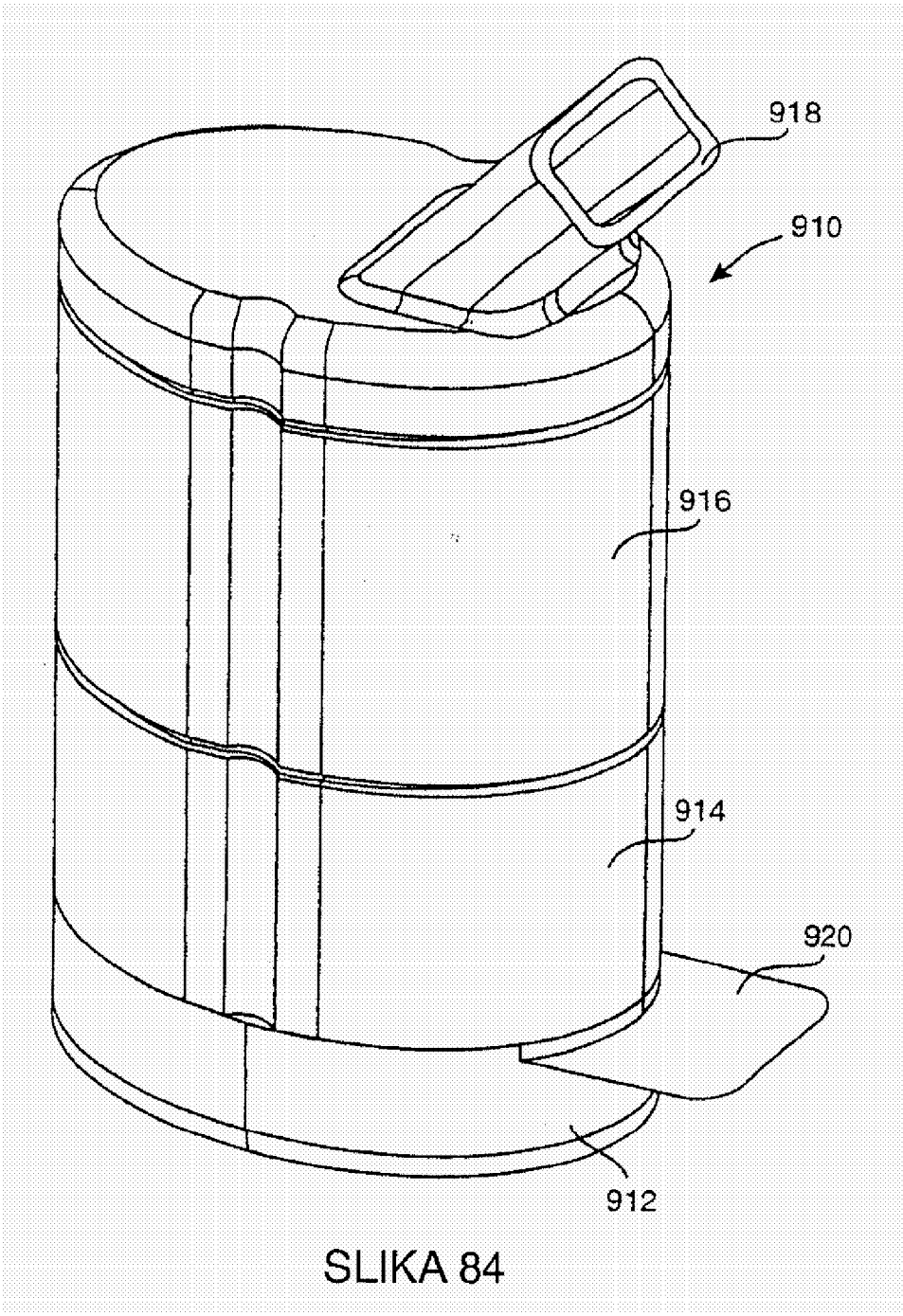
SLIKA 81



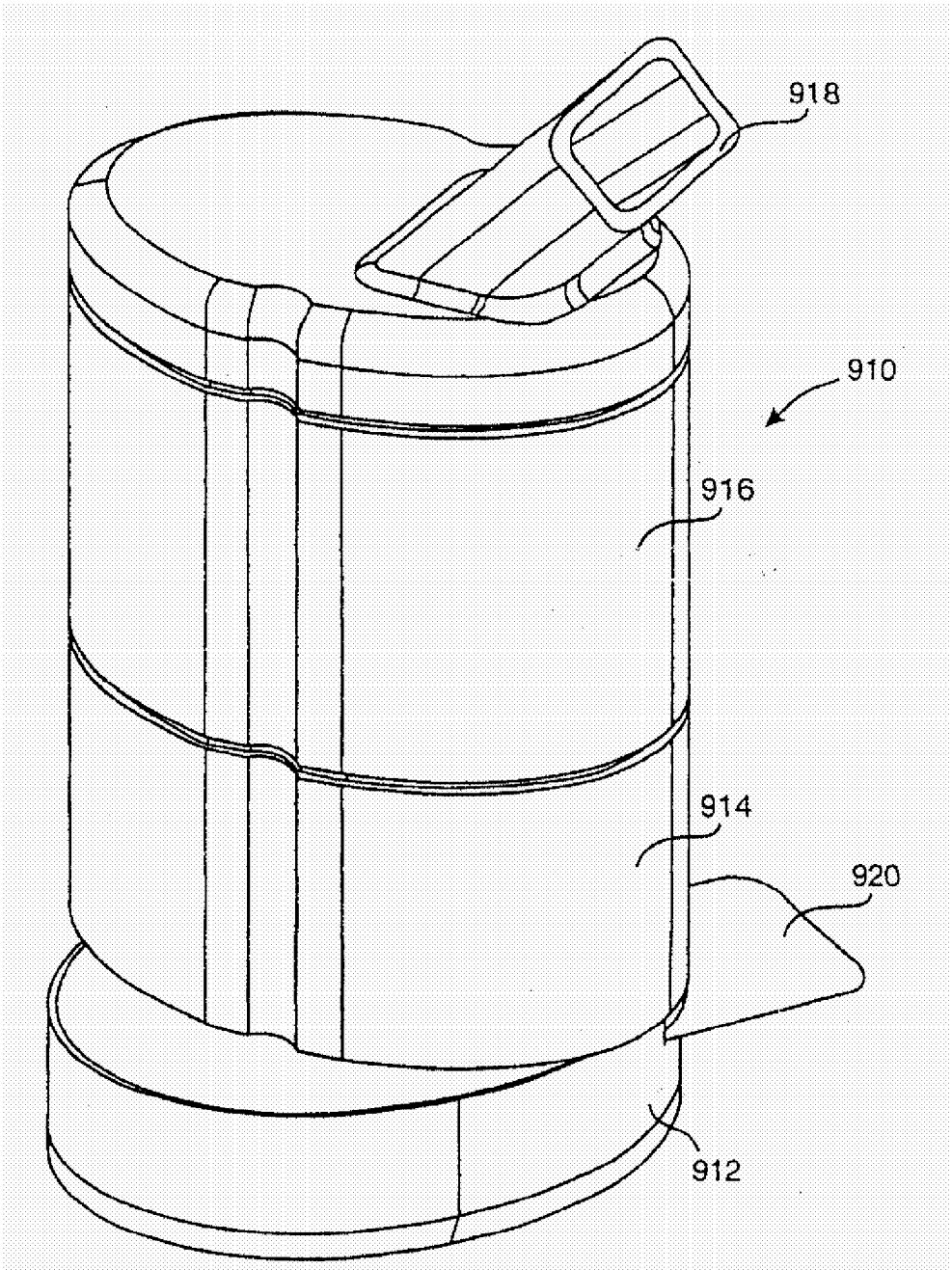
SLIKA 82


850
856
900
897
860
892
898
896
893
894
864
866
862
868
858
862
855
852
890

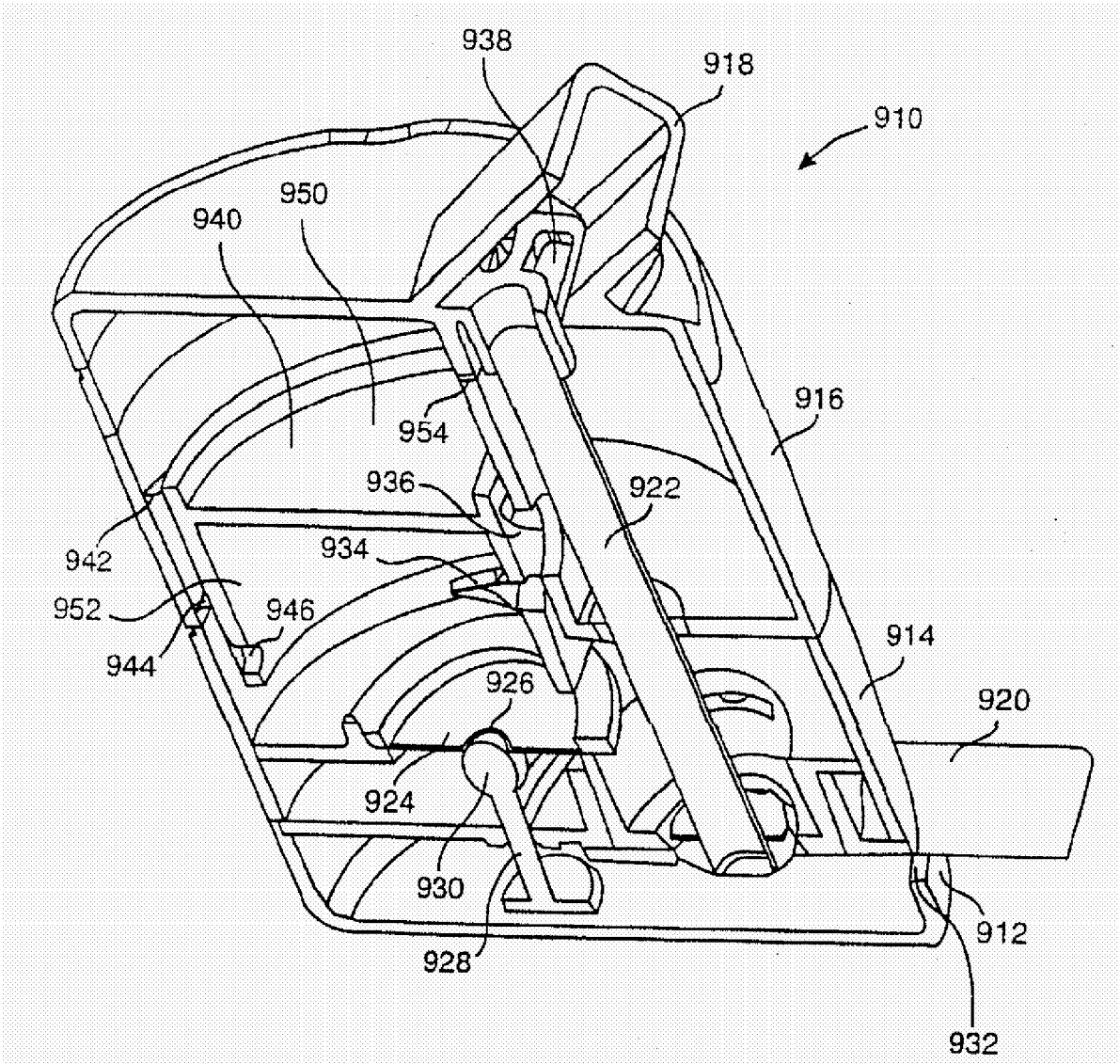
SLIKA 83



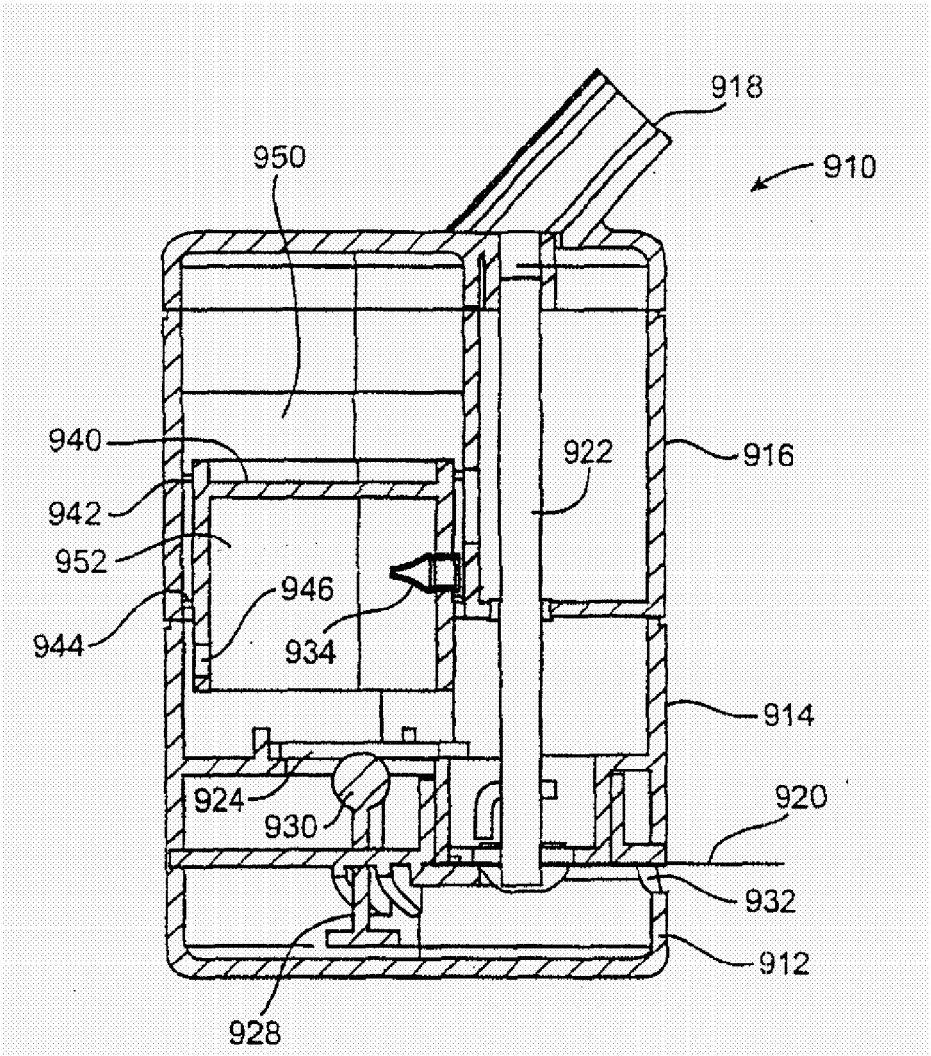
SLIKA 84



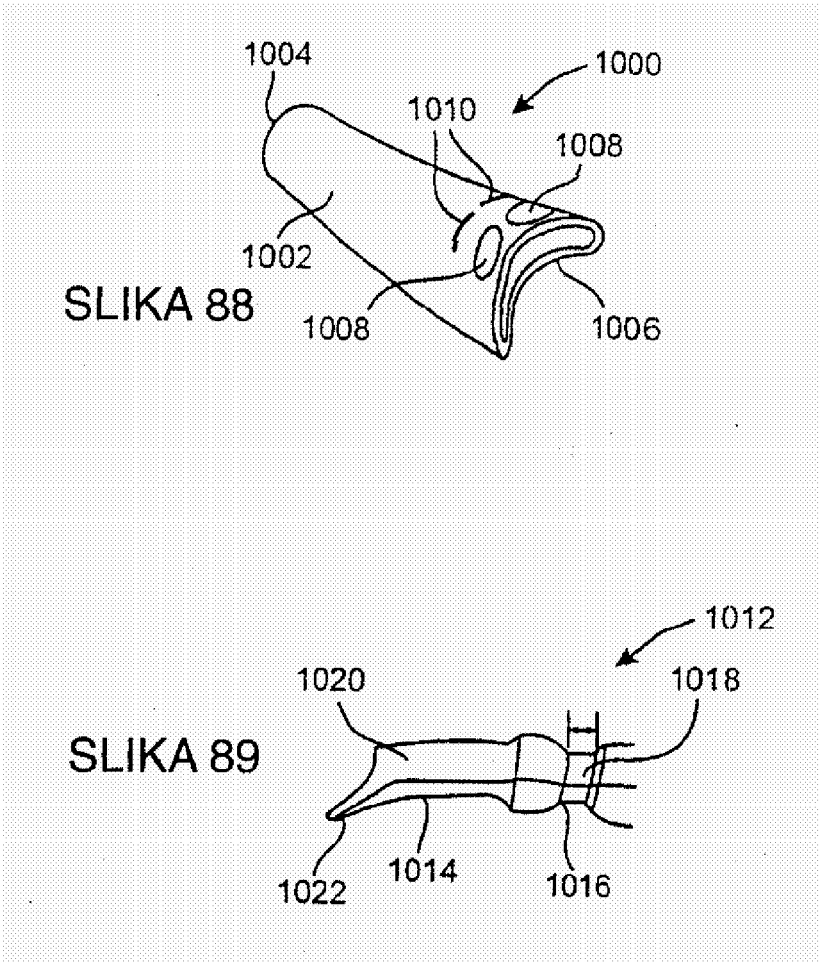
SLIKA 85


938
918
910
950
940
954
916
936
922
942
934
952
946
944
914
926
920
924
930
912
928
932

SLIKA 86


918
910
950
940
922
916
942
952
946
944
934
914
924
930
920
932
912
928

SLIKA 87



SLIKA 88

SLIKA 89