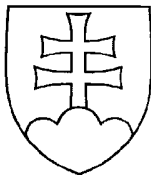


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1011-96**
(22) Dátum podania prihlášky: **26. 1. 1995**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **10. 5. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **05/2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9400335.7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **2. 2. 1994**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 1. 1997**
Vestník ÚPV SR č.: **1/97**
(47) Dátum udelenia a sprístupnenia patentu verejnosti: **31. 1. 2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE95/00076**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO 95/21015**

(11) Číslo dokumentu:

281 561

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.7:

B01F 3/18
B01F 9/00
B01F 11/00

(73) Majiteľ: **ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;**

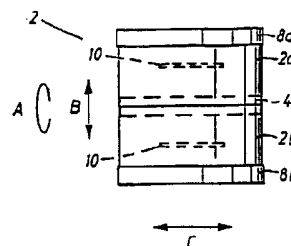
(72) Pôvodca: **Wennerberg Karin Gunilla, Lund, SE;**

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob miešania kohéznych práškov a zariadenie na vykonávanie tohto spôsobu**

(57) Anotácia:

Spôsob miešania kohéznych jemne rozdelených práškov, napr. jemne rozdelených práškových liečiv, ktoré majú veľkosť častíc menšiu ako približne 10 μm , zahrnujúci kombináciu otáčavého/vibračného pohybu s preosieváním zahrnuje pridanie jemne rozdelenej práškovej zmesi látok na perforovanú priehradku v zásobníku a uvedenie zásobníka do otáčavého a výhodne vibračného pohybu v horizontálnom smere a/alebo vo vertikálnom smere, pričom otáčavý pohyb sa uskutočňuje v určitých intervaloch a zásobník sa otočí vo vertikálnom smere o uhol v podstate 180° pri každom otočení.



Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu miešania kohéznych jemne rozdelených práškov, napr. jemne rozdelených práškových liečiv, ktoré majú veľkosť častíc menšiu ako približne 10 µm a obsahujú viac ako jednu látku, uskutočňovaného na dosiahnutie homogénnej zmesi.

Doterajší stav techniky

Miešanie práškov, všeobecne miešanie dvoch alebo viacerých práškových látok, je uskutočňované na vytvorenie homogénnej zmesi. Miešanie jemne rozdelených práškov, ktoré obsahujú dve alebo viac látok, je neobyčajne ťažké, pretože ich častice sú vystavené rôznym medzičasticovým silám a teda prášok sa nemôže uviesť do pohybu bez aplikácie vonkajšej sily, napr. mechanického miešania, ultrazvuku, elektrických síl a pod.

Jemne rozdelené prášky sa obvykle používajú v inhalačnej terapii, kde veľkosť častíc a rovnorodosť zmesi látok sú extrémne dôležité. Vzhľadom na skutočnosť, že inhalačná terapia sa stáva stále viac dôležitou nielen na liečenie bronchiálnych chorôb, ale aj na liečenie iných chorôb, sa miešanie vzájomne pôsobiaceho práškov, kde sa jemné kohézne zložky môžu lepiť na hrubšie nosičové častice, stalo počas posledných rokov predmetom zvýšeného záujmu. Ale málo sa urobilo v oblasti miešania práškov, v ktorých sú všetky zložky rozdelené, tzn. majú veľkosť častíc menšiu ako 10 µm.

V prípade jemne rozdelených práškov, ktoré majú vysoký podiel častíc s veľkosťou menšou ako približne 10 µm a ktoré sú vzájomne viazané medzičasticovými adhéznymi silami, sa prášky stávajú kohéznymi, čo vedie k tvorbe nepravidelných zoskupení. Tieto zoskupenia robia miešanie dvoch alebo viacerých kohéznych práškov vzhľadom na miešanie práškov s časticami s veľkosťou väčšou ako 10 µm omnoho viac komplikovaným a ťažkým. V dôsledku toho a tam, kde je požadovaná homogénna zmes, sa musí počas miešania dosiahnuť rozdrvenie uvedených zoskupení.

Pri miešaní práškových zmesí je jednou z najdôležitejších podmienok zaistenie rovnomernosti rozdelenia účinnej látky v zmesi, čo je dôležité najmä pre klinickú účinnosť v prípade, že sa použijú kohézne práškové zmesi s nízkym obsahom účinnej látky, napr. práškové zmesi obsahujúce 1 - 2 % účinnej látky. Závažným problémom týkajúcim sa miešania jemne rozdelených práškov je neschopnosť obvykle použitých miešacích rozrušit' zoskupenia vytvorené v prášku. Tzv. nízko výkonné miešacie nedokážu rozrušiť zoskupenie vytvorené v kohéznych práškoch na ich elementárne častice, čo znamená, že tieto zoskupenia sú aj naďalej prítomné v týchto práškoch a neumožňujú vzájomný pohyb medzi časticami, ktorý je základnou podmienkou na dosiahnutie homogénnej zmesi. Kritickou podmienkou miešania kohéznych práškových zmesí s nízkym obsahom účinnej látky je teda rozrušenie uvedených zoskupení. V dôsledku toho a na dosiahnutie homogénnej zmesi sa musia prirodzene vytvorené zoskupenia opakovane rozrušiť. Aby sa umožnilo rozrušenie uvedených zoskupení, musí sa do systému dodávať dostatočne vysoká energia.

Medzi rozsiahlym množstvom odkazov na miešanie práškových zmesí sa len malá časť odkazov zaoberá problémami týkajúcimi sa kohéznych práškových zmesí (najmä v prípade, že majú všetky komponenty kohéznou povahu).

V nasledujúcej časti sa venuje zvláštna pozornosť týmto odkazom:

- „Powder Mixing - A Literature Survey“, M. H. Cooke a kol., Powder Technology 15 (1976), 1-20, ktorý sa zaoberá špecifickými problémami týkajúcimi sa miešania práškov.

- „Mixing in the Process Industries“, H. Hamby, M. F. Edwards a A. W. Nienow, Butterworths, London (1990), str. 375.

- „Recent Developments in Solids Mixing“, L. T. Fan a kol., Powder Technology, 61 (1990), 255-287.

- Patentový dokument JP 62,124,210 (prioritný dátum 1985), ktorý opisuje spôsob, podľa ktorého sa kohézne jemné prášky preosievajú a miešajú s nekohéznymi práškami v miešaci V-typu. Ale jemné prášky sa externe pridávajú k hrubému materiálu.

Účinný spôsob miešania jemných práškov sa dosiahol použitím rotačných a vibračných guľových mlynov (I. Krycer a kol., Int. J. Pharmaceutics, 6 (1980), 119-129; Powder Techn. 27 (1980), 137-141). Vysoká energia aplikovaná pri tomto spôsobe miešania narušuje kryštalickú mriežku častíc, čím ovplyvňuje chemickú a fyzikálnu stabilitu kryštálov, v dôsledku čoho sú kryštály senzitivnejšie na vlhkosť. Pri predĺženom mletí dochádza k agregácii minoritných zložiek s riedidlom, čo vedie ku kohézii a vytváraniu usporiadanej zmesi.

Ďalšie rozomletie vedie k fragmentácii a opätovnej agregácii bez porušenia homogénnosti zmesi. Ale v uvedených odkazoch nie je žiadna zmienka o stabilite dosiahnutej zmesi.

V odkaze „Mixing in the Process Industries“, N. Hamby a kol., str. 90 miešač na miešanie kohéznych práškov pravdepodobne vyžaduje vysoké strižné napätie a je skôr dezintegračným zariadením časticového materiálu ako konvenčným miešačom. Objemová cirkulácia prášku sa môže uskutočniť vo fluidných lôžkach, v bubnových miešачoch alebo konvenčných miešачoch a je výhodná, ak sa majú miešať prášky, ktoré nie sú príliš kohézne. Rozrušenie zoskupení sa obvykle uskutočňuje miešacím zariadením, akým je napr. obežné koleso, ktoré rotuje vysokou rýchlosťou. V dôsledku toho sa obežné koleso zriedenie odporúča tam, kde nedochádza k miešaniu s použitím strižných síl.

Zariadenie používané Orr-om and Shotton-om (Chem. Eng. No 269 (1973), 12 - 19 (Mixing of cohesive powders)) tvorili miešač Lödige Morton M4E a Y-kuželový miešač. Tento Y-kuželový miešač je upevnený na rotačnom stroji Eureka tak, že sa otáča okolo horizontálnej osi.

Pred týmto uvedená úplná správa o súčasnom vývoji v miešaní pevných častíc (Fan a kol.) sa zaoberá klasifikáciou miešacích zariadení, charakterizáciou zmesí, rýchlosťami a mechanizmami miešania a tiež úpravou a zväčšovaním miešacích zariadení. V tejto správe je tiež uvedené úplné vymenovanie odkazov na doterajší stav techniky v tejto oblasti.

Obvykle používané miešacie zariadenie je ďalej opísané v dokumente „Chemical Engineers' Handbook“ (5. vydanie), R. H. Perry a C. H. Chilton, Tokyo, str. 21 - 30.

V oblasti miešania pevných častíc sa uskutočnilo veľké množstvo výskumných prác zaoberajúcich sa rôznymi spôsobmi miešania, napr. miešaním používajúcim miešače s fluidným lôžkom. Ako je uvedené v správe „Recent Development in Solid Mixing“ (L. T. Fan a kol.), jednotlivé úpravy miešacích zariadení na miešanie pevných častíc sa uskutočnili hlavne na základe praktických skúšok vzhľadom na zložité správanie pevných častíc pri ich miešaní, najmä v prípade veľmi kohéznych práškov.

Drvenie zoskupení vytvorených v pevných práškoch a roztiekanie pevných práškov je dobrým javom a uskutočňuje sa pomocou nárazov (dosiahnutých obvodovou rýchlosťou vnútorného rotačného telesa) alebo pomocou striho-

vých a lisovacích síl.

Rozotieranie však má aj nepriaznivé dôsledky, akým je napr. zmena veľkosti častíc miešaného prášku.

Obvykle používaným typom zariadenia na miešanie pevných častíc, ktorý používa drviace zariadenie, je miešací bubon. K dispozícii je niekoľko typov týchto bubnov, ktoré sú vybavené kvôli minimalizácii segregácie samostatným vnútorným rotačným zariadením na drvenie vytvorených zoskupení pevných častíc. Forma a tvar tohto rotačného zariadenia môže byť v týchto bubnoch rôzna, ale v žiadnom odkaze sa nezistila zmienka o použití preosievacej siete v spojení s miešacím zariadením. Bubon sám osebe sa nemôže použiť v prípade, keď sa žiada účinné rozrušenie uvedených zoskupení.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka ďalšieho typu miešacieho zariadenia a spôsobu rozrušenia zoskupení počas miešania kohéznych častíc.

Farmaceutická kompozícia v inhalačnej terapii vyžaduje látky, ktoré majú veľkosť častíc menšiu ako 10 μm . V prípade, že v inhalačnej kompozícii sa použijú dve alebo viac látok, ktorých častice majú túto veľkosť, potom je miešanie žiaduce.

Vzhľadom na typické vlastnosti jemne rozdelených práškov, akými sú napr. ich kohézia a tvorba zoskupení častíc v týchto práškoch, nie sú v danom prípade konvenčné miešacie zariadenia použiteľné. Vynález poskytuje jednoduchý a účinný spôsob miešania jemne rozdelených práškov a zariadenie na uskutočnenie tohto spôsobu.

Cieľom vynálezu je teda poskytnúť spôsob miešania aspoň dvoch kohéznych jemne rozdelených práškov, napr. jemne rozdelených práškových liečiv, ktoré majú veľkosť častíc menšiu ako približne 10 μm , zahrnujúceho vystavenie práškov otáčavému pohybu použitím zásobníka s aspoň dvomi oddeleniami, oddelenými aspoň jednou perforovanou priehradkou, ktorého podstata spočíva v tom, že otočný pohyb zásobníka sa periodicky zastavuje a prášok je nútený pohybovať sa z jedného oddelenia cez aspoň jednu perforovanú priehradku do aspoň jedného ďalšieho oddelenia, ako je to uvedené v nároku 1.

Podľa vynálezu sa tiež poskytuje zariadenie na miešanie kohéznych jemne rozdelených práškov, napr. jemne rozdelených práškových liečiv, ktoré majú veľkosť menšiu ako približne 10 μm , uskutočnené na dosiahnutie homogénnej zmesi, ktoré zahrnuje zásobník, ktorý má aspoň dve oddelenia oddelené aspoň jednou perforovanou priehradkou, prostriedok na miešanie práškov obsiahnutý aspoň v jednom z uvedených oddelení, otočný prostriedok na otáčanie zásobníka z jednej polohy do druhej polohy v rozmedzí uhla 180° a vibračný prostriedok na uvedenie zásobníka do vibrácie pred otočením, počas otočenia, alebo po otočení, pomocou ktorého je prášok obsiahnutý v jednom z oddelení nútený pohybovať sa cez aspoň jednu perforovanú priehradku do aspoň jedného ďalšieho oddelenia, ako je to uvedené v nároku 8.

Ďalšie výhodné uskutočnenia spôsobu sú definované v závislých nárokoch 2 až 7 a výhodné vyhotovenia zariadenia sú definované v závislých nárokoch 9 až 17.

Predmetom vynálezu je tiež použitie uvedeného zariadenia na miešanie kohéznych jemne rozdelených práškov a tiež dychom aktivovaný inhalátor obsahujúci zmes prášku produkovaného podľa vynálezu.

Spôsob a zariadenie podľa vynálezu majú oproti doterajšiemu stavu techniky mnoho výhod, akými sú napr. jed-

noduchá a lacná konštrukcia zariadenia, úplne uzavretý systém vylučujúci vplyv okolitého prostredia a z toho vyplývajúce zdravotné problémy (problémy z prachu, alergické problémy), krátke časy miešania a homogénny konečný produkt. Množstvo energie vstupujúcej do tohto systému je nízke, čím sa zamedzuje zmenám kryštalickej štruktúry, ku ktorým inak dochádza pri redukčných spôsoboch miešania alebo pri podobných spôsoboch používajúcich vibračné mlacie zariadenia a pri ostatných známych spôsoboch.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Spôsob a zariadenie na uskutočnenie tohto spôsobu podľa vynálezu budú v nasledujúcej opisnej časti opísané pomocou príkladných vyhotovení s odkazmi na pripojené výkresy, na ktorých

obr. 1 schematicky zobrazuje bočný pohľad na zariadenie podľa vynálezu v zostavenom stave,

obr. 2 schematicky zobrazuje perspektívny pohľad na zariadenie z obr. 1 s prvým vyhotovením miešacieho zariadenia podľa vynálezu,

obr. 3a schematicky zobrazuje perspektívny pohľad na zariadenie z obr. 1 s druhým vyhotovením miešacieho zariadenia podľa vynálezu a

obr. 3b schematicky zobrazuje bočný pohľad na druhé vyhotovenie miešacieho zariadenia podľa vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Spôsob a zariadenie na uskutočnenie tohto spôsobu sú v nasledujúcej opisnej časti opísané pomocou výhodného vyhotovenia zariadenia podľa vynálezu, ktoré je schematicky zobrazené na obr. 1 a 2. Jemne rozdelený prášok obsahujúci jednu alebo viac látok sa vloží do zásobníka 2, ktorý je priehradkou 4 rozdelený na dve oddelenia 2a a 2b. Tieto oddelenia 2a, 2b majú výhodne rovnaké rozmery. Uvedená priehradka 4 je perforovaná otvormi 6 (pozri obr. 2) tak, že umožňuje práškovej zmesi po rozdrvení zoskupení častíc, ktoré sa vytvorili v tejto práškovej zmesi, prechádzať cez uvedenú perforáciu. Uvedenú perforovanú priehradku 4 výhodne tvorí sito, ale môže sa použiť aj iná vhodná perforovaná stena.

Uvedenú perforovanú priehradku 4 výhodne tvorí sito vyrobené z drôteného pletiva, ktoré má veľkosť otvorov 6 menšiu ako 2 mm, výhodne menšiu ako 1 mm. Na vytvorenie jemne rozdelenej práškovej zmesi musí byť veľkosť otvorov drôteného pletivového sita alebo inej vhodnej perforovanej steny natoľko jemná, aby po rozdrvení uvedených zoskupení zaistila prechod častíc cez sito. Toto rozdrvenie uvedených zoskupení je podmienkou na zaistenie homogénneho miešania.

Každé oddelenie 2a, 2b je na konci vzdialenom od priehradky 4 vybavené otvorom. Tento otvor je vybavený krytom, napr. vekom 8a, resp. 8b, takže oddelenia môžu byť otvorené na nasýpanie prášku do zásobníka a jeho vyprázdnenie po dokončení miešania. Vo výhodnom vyhotovení je vnútri aspoň jedného z oddelení usporiadané miešacie zariadenie 10.

Na nútený prechod práškovej zmesi cez perforovanú priehradku je tiež možné perforovanú priehradku, napr. sito, vybaviť vibračnými alebo ultrazvukovými prostriedkami. V tomto prípade nie je uvedené miešacie zariadenie nutné.

Na drvenie zoskupení a pretláčanie práškových častíc cez otvory 6 je miešacie zariadenie 10 výhodne uložené

vnútri zásobníka, pričom počas miešania je toto miešacie zariadenie pohyblivé vnútri práškovej zmesi v jednom oddelení a tiež pozdĺž perforovanej priehradky 4 v druhom oddelení. Toto miešacie zariadenie môže byť ľubovoľného typu, ako napr. telesá z kovu alebo iného ľubovoľného materiálu, napr. prstence 10a, 10b, ktoré sú zobrazené na obr. 2. Tieto prstence 10a, 10b sú voľne uložené vnútri aspoň jedného z oddelení.

Ako je to zrejmé z obr. 3a a 3b, miešacie zariadenie 10' môžu tvoriť škrabáky 10a', 10b' alebo iné podobné prostriedky, napr. otočné rezné hrany, pričom tieto škrabáky sú pripojené na hriadeľ 11 a usporiadané v pozdĺžnej osi zásobníka.

V prípade, že sa má jemne rozdelený prášok miešať, je prášok rozložený na priehradky 4 v jednom oddelení, napr. v oddelení 2a zásobníka 2. Pri použití voľne pohyblivého miešacieho zariadenia, napr. prstencov 10a, 10b sa tieto prstence umiestnia do uvedeného oddelenia a zásobník sa uzavrie.

Zásobník sa vloží do zariadenia, ktoré otočí zásobník vo vertikálnom smere o 180°, v dôsledku čoho sa vrchná časť zásobníka dostane do polohy spodnej časti zásobníka. Na prinútenie častíc na prechod cez perforovanú priehradku 4 a umožnenie drvenia zoskupení vytvorených v práškovej zmesi sa po každom otočení zásobník vystaví vibrácii aspoň vo vertikálnom smere, ale výhodne tiež v horizontálnom smere. Tieto pohyby sú schematicky zobrazené šípkami na obr. 1, a to šípkou A je označené otáčanie zásobníka vo vertikálnom smere, šípkou B je označená vibrácia vo vertikálnom smere a šípkou C je označená vibrácia v horizontálnom smere. Zariadenie na otáčanie zásobníka a vystavenie zásobníka vibráciám, môže napr. tvoriť Retschov motor alebo ľubovoľné iné podobné zariadenie. Počas otáčania zásobníka o 180° je prášok prinútený na prechod z oddelenia 2a do oddelenia 2b cez otvory 6 perforovanej priehradky 4. V dôsledku otáčania zásobníka a vibračných pohybov miešacieho zariadenia 10 alebo 10' spôsobuje miešanie práškovej zmesi a drvenie vytvorených zoskupení a núti častice k prechodu cez otvory priehradky.

Otáčanie miešača, napr. kužeľového miešača, často spôsobuje zhutňovanie prášku v istých oblastiach práškovo-veho objemu a vzhľadom na elektrostatické zmeny, ku ktorým dochádza v kohéznych práškoch, práškové častice sa prilepia na steny zásobníka. Z tohto dôvodu musí byť miešacie zariadenie také, aby zamedzilo uvedené nepriaznivé javy. Praktické skúšky ukázali, že najúčinnějšíou formou miešacieho zariadenia je kovový prstenec usporiadaný v každom oddelení zásobníka, ako je to už opísané, ale aj ostatné formy miešacieho zariadenia sú možné. Počas vibrácií zásobníka uskutočnených po každom jeho otočení uvedený prstenec v najvrchnejšom oddelení tlačí práškové častice smerom dole cez otvory priehradky, pričom prstenec v najspodnejšom oddelení sa nachádza v najspodnejšej časti tohto oddelenia a udržuje práškové častice v pohybe, čím zamedzuje prilepeniu práškových častíc na steny zásobníka a tiež tak zlepšuje miešací účinok.

V dôsledku vytvárania elektrostatických síl v práškovej zmesi medzi časticami a medzi časticami a stenami zásobníka sú zásobník, miešacie zariadenie a tiež priehradka výhodne vyrobené z elektricky vodivého materiálu, napr. kovu, alebo sú pokryté elektricky vodivou vrstvou, napr. vrstvou kovu alebo vrstvou iného podobného materiálu, napr. Teflonu®. Zásobník sa tiež môže vybaviť škrabkami alebo podobnými nástrojmi, ktoré sú pri otáčaní a/alebo vibrácii zásobníka v styku s jeho stenami.

Opakovaným otočením zásobníka o 180° vo vertikálnom smere sa zásobník dostane do svojej východiskovej

polohy. Týmto spôsobom sa obidve strany sieťovej priehradky použijú na účinné drvenie zoskupení častíc práškovej zmesi. V intervaloch, počas ktorých je zásobník už uvedeným spôsobom otočený, sa zásobník vystaví vo vertikálnom smere vibračným silám a/alebo medzi týmito intervalmi je zásobník vystavený týmito silám v horizontálnom smere.

Na dosiahnutie homogénnej zmesi sa uvedený postup v rámci praktických skúšok niekoľkokrát opakoval. Tieto praktické skúšky sa uskutočnili na určenie optimálneho času miešania a počtu potrebných otočení. Praktické testy sú opísané ďalej a ich výsledky sú zhrnuté do tabuľky.

Modifikácia vyhotovenia opísaného zariadenia

Uvedený zásobník sa môže konštruovať rôznymi spôsobmi. Nevyhnutnú podmienku, ktorú musí spĺňať zásobník, ktorý sa má použiť v zariadení podľa vynálezu, je to, aby bol úplne uzatvárateľný a otočný okolo osi. Túto podmienku spĺňa napr. bubnový miešač. V dôsledku toho môže mať zásobník ľubovoľnú vhodnú formu, napr. môže mať tvar valca, kocky, dvojkužeľa, alebo tvar písmena V a U.

Miešacie zariadenie, ktoré je usporiadané aspoň v jednom oddelení, výhodne vo všetkých oddeleniach zásobníka, môže mať ľubovoľnú vhodnú formu. Toto miešacie zariadenie môže byť voľné, tzn. neupevnené, uložené v aspoň jednom z oddelení a môže ho tvoriť prstenec alebo teleso ľubovoľného iného tvaru, napr. trojuholníkového, obdĺžnikového, štvorcového alebo elipsového. Miešacie zariadenie môže tiež tvoriť ohrebo pripevnené na hriadeľ, usporiadané vnútri aspoň jedného z oddelení. V prípade otočného ohrebla, akými sú napr. rovinná sklonená lopatka alebo viac lopatiek, špirálový pás, kotevné obežné koleso, špirálová závitovka alebo ľubovoľné iné podobné formy, je toto ohrebo výhodne usporiadané tak, že jemne tlačí proti sieti priehradky. Miešacie zariadenie môže byť stacionárne alebo kĺzavo/otočne upevnené na uvedenú os.

Pretláčanie práškovej zmesi cez otvory siete sa môže tiež uskutočniť použitím miešacieho zariadenia s napr. otočnými ohreblami, ktorými sa otáča a ktoré sú súčasne vystavené vibráciám.

Otočné a/alebo vibračné prostriedky sa môžu vybaviť prostriedkami na otáčanie zásobníka okolo svojej pozdĺžnej osi.

Na umožnenie prechodu prášku cez sieť je v modifikovanom vyhotovení poskytnutá vibračná perforovaná sieť. V tomto prípade nie je nutné miešacie zariadenie.

Súhrn experimentálnych údajov na miešanie kohéznych práškov

Možné typy konfigurácií zásobníka zahŕňujú rôzne druhy bubnových miešačov, akými sú napr. kockové miešače, valcové miešače alebo modifikované kužeľové miešače, výhodne s rovinnými koncami. Veľkosť zásobníka sa môže meniť od aspoň 100 l smerom dole na menej ako 1 l. Medzi limitujúce faktory týkajúce sa veľkosti zásobníka patrí technická manipulácia s práškom a otočné a/alebo vibračné zariadenia vzhľadom na to, že manipulácia s veľkým objemom kohéznych práškov je ťažká. Praktické skúšky ukázali, že miešanie sa môže uskutočňovať vhodným spôsobom aj v prípade veľkých zásobníkov. Objemové naplnenie zásobníkov je výhodne menšie ako 30 % až 40 % celkového objemu zásobníka. Konečný výsledok ďalej závisí od geometrie a konštrukcie miešača, frekvencie otáčania, času miešania a prirodzene od miešaných látok. Praktickými skúškami zistená celková chyba miešania práškov môže byť tiež dôsledkom použitých analytických metód, použitého odoberania vzoriek a obsahu nečistôt vo vzorkách. Od-

chýlka od homogénneho miešania práškov uskutočneného použitím vynálezu je menšia ako 5 % a výhodnejšie menšia ako 3 %.

Opis spôsobu miešania podľa vynálezu

Miešanie sa uskutočnilo uložením prášku s hmotnosťou 40 g obsahujúcom 0,80 g (2 %) jemne rozdelennej účinnej látky, ktorou je salbutamol a 39,20 g jemne rozdeleného plniva alebo nosiča, ktorým je laktóza, pričom oba prášky majú veľkosť častíc menšiu ako 10 µm, do jednej z komôr zásobníka (celkový objem 860 ml) zobrazeného na obr. 1. Komora sa uzatvorila a miešacie zariadenie sa umiestnilo do vibračného zariadenia (Retschov motor), ktoré poskytuje vibračné pohyby tak vo vertikálnom smere, ako aj v horizontálnom smere. Miešač sa počas miešania (20 min.) deväťkrát otočil.

Po ukončení miešania sa z rôznych miest práškového lôžka odobralo 10 vzoriek. Tieto vzorky sa analyzovali a zistila sa pri nich 2 % odchýlka od homogénnej distribúcie účinnej látky. Objemy vzoriek sa zvolili (< 10 mg) tak, aby sa významne zamedzilo vplyvu celkového objemu práškového lôžka.

V ďalšej praktickej skúške, ktorá sa uskutočnila pri rovnakých podmienkach, ale s časom miešania 40 minút, počas ktorého sa zásobník osemnásťkrát otočil, sa zistila 0,96 % odchýlka od rovnorodého rozloženia.

Praktické skúšky tiež ukázali, že v prípade, že sa kohézne jemne rozdelené prášky účinných látok v koncentrácii 0,1 % až 50 % zmiešajú s ďalšími zložkami, potom sa homogénna zmes získa v intervale 60 min. Voľba miešacích parametrov, akými je počet otáčok zásobníka, amplitúda vibrácií a čas miešania, závisí od veľkosti dávky prášku. Ďalej zobrazená tabuľka ukazuje súhrn výsledkov praktických skúšok, ktoré sa uskutočnili na určenie homogenity výslednej zmesi pri rôznych miešacích časoch.

test číslo	veľkosť dávky (g)	objem miešacieho zásobníka	počet otočení	čas miešania (min.)	počet odobratých vzoriek	podiel účinnej látky (%)	odchýlka od homogenity (%)
1	18	A	9	16	5	31,3	2,9
2	20	A	9	12	3	27,6	0,9
3	20	A	9	20	3	6,7	0,1
4a	24	A	3	5	4	1,65	0,7
4b	24	A	9	20	4	1,65	0,45
5	40	A	9	16	3	2,21	0,74
6	570 (2x285)	B	16	30	10	1,9	1,8
7	300	B	9	20	5	0,95	1,7
8	500	C	11	30	10	1,98	1,49

A = miešací zásobník 860 ml

B = miešací zásobník 4400 ml

C = miešací zásobník 5500 ml

Spôsob podľa vynálezu poskytuje účinné miešanie kohéznych jemne rozdelených zložiek tak vo veľkom, ako aj v malom meradle, čím umožňuje použitie práškových zmesí v inhalačnej terapii, kde je nutná súčasná inhalácia niekoľkých liečivých látok/plnidiel/riedidiel/prísad. V prípade použitia veľmi účinných liečivých látok sú plnidlá, nosiče, riedidlá a príslušné často nutné na presné dávkovanie. Aby sa mohla prášková zmes použiť na inhalačnú terapiu látok, ktoré ťažko prenikajú tkanivom v bronchiálnej oblasti, môže byť žiaduce použitie ďalších typov príslušných, akými sú napríklad promótor absorpcie.

Niektoré zmesi práškov, obsahujúce častice, ktoré sa neobvyčajne ťažko miešajú, vyžadujú na dosiahnutie homogénnej zmesi ďalšie miešanie. Na tieto účely sa môže postup podľa vynálezu niekoľkokrát opakovať. Medzi každým miešaním sa zásobník vyprázdni a prášok sa potom nasype

bud' do rovnakého zásobníka alebo do nového zásobníka.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob miešania aspoň dvoch kohéznych jemne rozdelených práškov, napríklad jemne rozdelených práškových liečiv, ktoré majú veľkosť častíc menšiu ako približne 10 µm, zahrnujúci vystavenie práškov otočnému pohybu použitím zásobníka s aspoň dvomi oddeleniami oddelenými aspoň jednou perforovanou priehradkou, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že otočný pohyb zásobníka sa periodicky zastavuje a prášok je nútený sa pohybovať z jedného oddelenia cez aspoň jednu perforovanú priehradku do aspoň jedného ďalšieho oddelenia.

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zásobník sa otáča vo vertikálnom smere o v podstate 180° a po každom tomto otočení je prášok nútený pohybovať sa cez perforovanú priehradku.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zásobník je okrem otáčania tiež vystavený pred otáčaním, počas otáčania a po tomto otáčaní vibračnému pohybu.

4. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že vibračný pohyb sa uskutočňuje tak vo vertikálnom, ako aj v horizontálnom smere.

5. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že pri každom zastavení otáčania zásobníka je v podstate celý prášok nútený sa pohybovať cez aspoň jednu perforovanú časť.

6. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa na aspoň jednu uvedenú perforovanú priehradku aplikujú vibračné pohyby alebo ultrazvuk, čím je prášková zmes nútená sa pohybovať cez otvory aspoň jednej perforovanej priehradky.

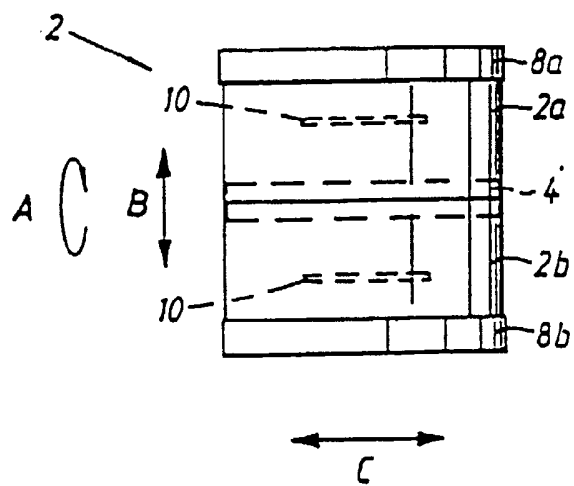
7. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov opakujúci sa aspoň jedenkrát, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa predtým, ako sa stupne spôsobu opakujú, zásobník vyprázdni.

8. Zariadenie na miešanie kohéznych jemne rozdelených práškov, takých ako sú jemne rozdelené práškové liečivá, ktoré majú veľkosť častíc menšiu ako približne 10 µm, uskutočňované s cieľom dosiahnuť homogénnu zmes, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že zahrnuje zásobník (2), ktorý má aspoň dve oddelenia (2a, 2b) oddelené aspoň jednou perforovanou priehradkou (4), prostriedok na miešanie práškov, ktorý sa nachádza v aspoň v jednom z oddelení, otáčajúci sa prostriedok na otočenie zásobníka z prvej polohy do druhej polohy o uhol 180° a vibračný prostriedok na uvedenie zásobníka do vibrácie pred otáčaním, počas otáčania alebo po uvedenom otočení, pomocou ktorého je prášok obsiahnutý v jednom oddelení nútený pohybovať sa cez aspoň jednu perforovanú priehradku (4) do aspoň jedného ďalšieho oddelenia.

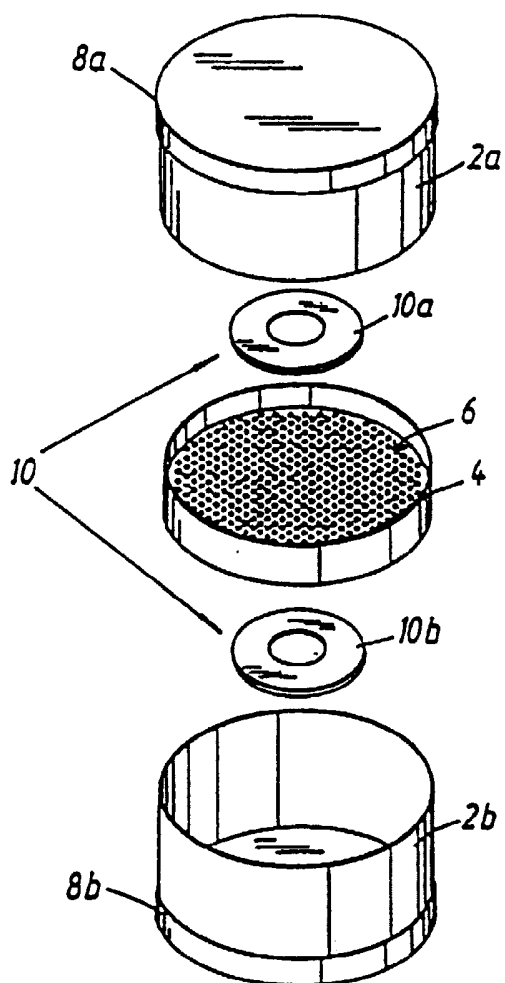
9. Zariadenie podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že vibračný prostriedok uvádza zásobník do vibrácie tak vo vertikálnom smere, ako aj v horizontálnom smere.

10. Zariadenie podľa nároku 8 alebo 9, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že miešací prostriedok obsiahnutý v aspoň jednom oddelení (2a, 2b) zahrnuje aspoň jeden voľne pohyblivý komponent, ktorý je výhodne vo forme prstenca (10a, 10b).

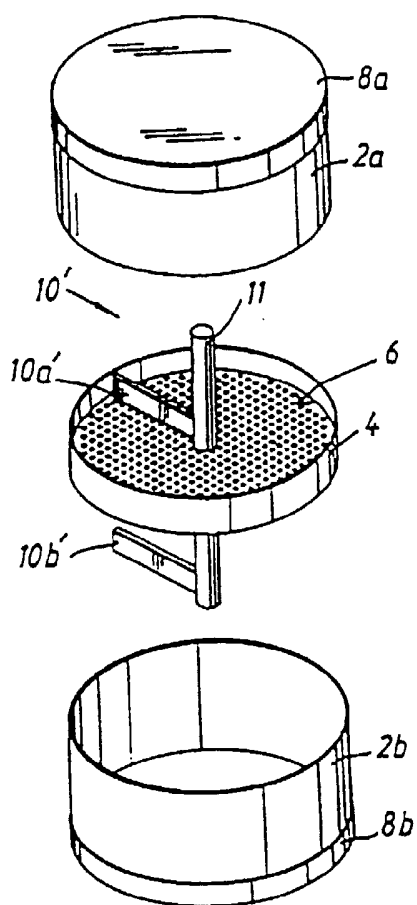
11. Zariadenie podľa nároku 8 alebo 9, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že miešací prostriedok zahrnuje otočné ohrebo (10a', 10b') usporiadané na hriadeľi (11) pre-



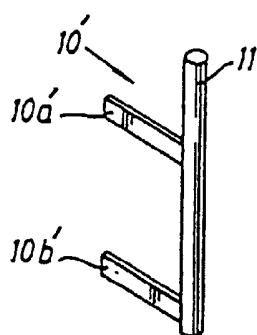
OBR. 1



OBR. 2



OBR. 3a



OBR. 3b

Koniec dokumentu