

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 962272 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **962272**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61M 15/00

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **21.09.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.05.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **30.05.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **21.09.1994 PCT/US1994/010664**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

02.12.1993 US 161230

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Wellcome Inc., Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Mulhauser, Paul, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Karg, Jeffrey, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kuivan jauhemaisen inhalaattorilääkkeen kantaja

Bärare för torrt pulverformigt inhalationsläkemedel

Kuivan jauhemaisen inhalaattorilääkkeen kantaja

Keksinnön tausta

Keksinnön ala

5 Tämä keksintö koskee lääkkeen kantajaa ja tarkemmin sanottuna se koskee kantajaa, joka sisältää kuivaa jauhe-
maista lääkettä, joka sopii sijoitettavaksi inhalaatto-
riin, jota astmaatikoita ja vastaavat voivat käyttää. Suu-
kappaleen kautta hengittämällä määrätty lääkeannos joutuu
10 ilmavirtaukseen, jonka käyttäjä hengittää sisäänsä suukap-
paleen kautta käyttäjän keuhkoihin.

Aiemman tekniikan kuvaus

Astmaa ja muita hengitystiesairauksia on kauan hoi-
dettu sopivaa lääkettä sisäänhengittämällä, joka peittäes-
sään keuhkojen keuhkoputket helpottaa hengittämistä ja li-
15 sää ilmakapasiteettia. Useita vuosia kaksi laajimmin käy-
tettyä ja sopivinta hoitovaihtoehtoa on ollut lääkkeen
inhalointi lääkesoluutiosta tai -suspensiosta annostavasta
aerosolista, paineistetusta inhalaattorista tai jauhemai-
sen lääkkeen inhalointi täyteaineeseen sekoitettuna kuivan
20 jauheen inhalaattorista. Kasvavaa huolta kannetaan maapal-
lon ilmakehän otsonikerroksen ohenemisen ja kloorifluori-
hiilipäästöjen välisestä vahvasta yhteydestä, näiden ma-
teriaalien käyttö paineistetuissa inhalaattoreissa on ase-
25 tettu kyseenalaiseksi samalla, kun mielenkiinto kuivan
jauheen inhalaatiojärjestelmiä kohtaan on sen mukaisesti
herännyt.

Pieniä määriä hienojakoista, edullisesti mikroni-
soitua jauhetta käytetään pääasiassa terapeuttisissa tar-
30 koituksissa hoidettaessa hengitysteiden alueen sairauksia.
Tämän tyyppisiä jauheita, kuten salmeterolihydronaftoaat-
tia, lisätään yleensä alle 50 mikrogrammaa, potilaan keuh-
kojen hengitysilmaan. On havaittu, että aktiivisten ainei-
den hiukkasten hiukkaskoon paksuussuunnassa tulisi olla
35 alle 5 mikronia, jotta taataan niiden tunkeutuminen syväl-

le keuhkoihin. Näin mitattu annos täytyy sumuttaa tai hajottaa riittävästi, jotta potilas voi hengittää sitä ja saada halutun vaikutuksen määrättyssä annoksessa.

Yhdessä haetuissa patenttihakemuksissa sarjanumero 5 08/025 964, jätetty maaliskuun 3. päivänä 1993, Mulhauser et al., otsikoitu "Dry Powder Inhalator Medicament Carrier", ja 08/143 182, jätetty suurin piirtein lokakuun 26. päivänä 1993, "Dry Powder Medicament Inhalator", keksijät Mulhauser et al., ja siirretty samalle siirron- 10 saajalle kuin tämä keksintö, kudottu tai kuitukankainen verkkokiekko tai lääkkeen kantaja julkistaan, johon on impregnoitu erillisiin kohtiin sen kehäosalle reikiä, joissa on annos jauhemaista lääkettä, kuten salmoteroli hydronaftoaattia, joka on käyttökelpoista astman hoidossa. 15 Kantaja on selektiivisesti indeksoitu niin, että muodostuu impregnoituja lääkeseriatiimi-annoksia inhalaattorin ylemmän ja alemman painelevyn aukkoparien väliin. Ilma pakotetaan painelevyjen aukkojen ja kapseloidun kantajan rei- itysten läpi jauhemaisen lääkeannoksen kuljettamiseksi, 20 jonka sitten potilas/käyttäjä hengittää sisäänsä suukappa- leen kautta.

Koska jauhemainen lääke on impregnoitu kantajaan ja koska siinä on lukuisia reikiä tai välejä, kantajaan ja jauhemaiseen lääkkeeseen törmäävä ilma saa lääkkeen ha- 25 jaantumaan, kun se puristuu ylöspäin infrastruktuuria vas- ten ja kulkeutuu sen kautta, jolloin se sumuttuu tai ha- joaa niin, että lääke saa sopivan hiukkaskoon maksimihyö- tyä varten sitä hengitettäessä. Lisäksi kantajan huokoi- sesta luonteesta ja lääkkeen rakoihin sijoittamisesta joh- 30 tuen turbulentti ilma voi täydellisesti ympäröidä jokaisen lääkeannoksen ja kuljettaa sen mukanaan lääkeannoksen täy- dellisen jakaantumisen varmistamiseksi kantajasta ilmavir- taan. Turbulenssia voidaan luoda kantajan läpi kulkevaan ilmavirtaukseen kuljettamalla se suuttimen läpi ja alemman 35 painelevyn läpi siten, että luodaan paineen vaihteluita,

jotka johtavat ilman turbulenssiin, kun se kulkee kantajan läpi puristettujen annosten hajottamisen auttamiseksi.

Tämä keksintö koskee sellaista lääkkeen kantajarakennetta, joka soveltuu massatuotantoon.

5 **Piirustusten lyhyt kuvaus**

Tämän keksinnön lisätavoitteet ja edut ilmenevät seuraavasta kuvauksesta, patenttivaatimuksista ja oheisista piirustuksista, joissa:

10 Kuvio 1 on ylhäältäpäin tasokuva tämän keksinnön mukaisesta kuivan jauhemaisen lääkkeen kantajasta.

Kuvio 2 perspektiivikuva kuvion 1 kantajakiekosta.

Kuvio 3 suurennettu kuva yhdestä lääkeannoksesta kuvion 1 kantajalla ja se kuvaa kantajan lääkkeen kantoosan rakennetta.

15 Kuvio 4 on poikkileikkauskuva suurin piirtein kuvion 3 viivan 4 - 4 osoittamaa tasoa pitkin.

Kuvio 5 on katkaistu kuva, joka on samanlainen kuin kuvio 3, mutta siinä esitetään rei'itysten tai rakojen eri muoto lääkkeen pitämiseksi kantajalla.

20 Kuvio 6 on poikkileikkauskuva suurin piirtein kuvion 5 viivan 6 - 6 osoittamaa tasoa pitkin.

Kuvio 7 on katkaistu kuva, joka on samanlainen kuin kuvio 3, mutta siinä esitetään rakojen erilainen muoto lääkkeen pitämiseksi kantajalla.

25 Kuvio 8 on poikkileikkauskuva suurin piirtein kuvion 7 viivan 8 - 8 osoittamaa tasoa pitkin.

Kuvio 9 on katkaistu kuva, joka on samanlainen kuin kuvio 3, mutta siinä esitetään rakojen vielä eräs toinen muoto lääkkeen pitämiseksi kantajalla.

30 Kuvio 10 on poikkileikkauskuva suurin piirtein kuvion 9 viivan 10 - 10 osoittamaa tasoa pitkin.

Kuvio 11 on katkaistu kuva, joka on samanlainen kuin kuvio 3, mutta siinä esitetään rakojen vielä eräs toinen muoto lääkkeen pitämiseksi kantajalla.

35 Kuvio 12 on poikkileikkauskuva suurin piirtein kuvion 11 viivan 12 - 12 osoittamaa tasoa pitkin.

Edullisen suoritusmuodon yksityiskohtainen kuvaus

Viitaten nyt yksityiskohtaisemmin piirustuksiin, joissa samoilla viitenumeroilla merkitään vastaavia elementtejä useissa kuvioissa, renkaan tai kiekon muotoinen lääkkeen kantaja 10 esitetään kuviossa 1, joka muodostaa lääkkeen kantajan, joka on tämän keksinnön kohde.

Lääkkeen kantaja 10 on kooltaan sellainen, että se voidaan työntää hengityksen avulla aktivoituvaan kuivan jauheen inhalaattoriin, joka on julkaistu yksityiskohtaisesti yhteisesti haetussa US-patenttihakemuksessa sarjanro 08/143 183, joka on jätetty suurin piirtein lokakuun 26. päivänä 1993, Mulhauser et al., nimellä "Dry Powder Medicament Inhalator" ja siirretty samalle siirronsaajalle kuin tämä keksintö, ja joka julkaisu sisältyy tähän viitteenä.

Kantaja 10 voidaan stanssata metalliaihiosta tai jopa fotohappoetsata ruostumattomasta teräksestä tai ke-
raamisesta aineesta osien tuottamiseksi sen kehäosiin 14, jotka sisältävät lukuisia pieniä rakoja 12 (katso esim. kuviot 3 ja 4). Lukuisten rakojen 12 toiselle puolelle sijoitetaan ja niihin impregnoidaan liimalla eri kohtiin kantajan 10 kehälle 14 määrätty annos 16 lääkettä. Annoksen 16 koko riippuu käytettävästä lääkkeestä. Esimerkiksi yleinen lääke, jota käytetään astman hoidossa on salmeterolihydronaftoaatti, joka jaetaan noin 50 mikrogramman yksittäisiksi annoksiksi. Kukin annos 16 tätä lääkettä voisi olla halkaisijaltaan noin 0,762 - 6,35 mm (0,030 - 0,250 tuumaa) ja paksuudeltaan noin 0,051 - 2,54 mm (0,002 - 0,1 tuumaa), jotta saadaan tehokas annos.

Kantaja 10 voidaan varustaa noin 2,58 - 80,65 mm² (0,004 - 0,125 neliötuuman) suuruisilla raoilla 12 ja sijoitetaan painelevyjen parin väliin (ei esitetty), joissa kummassakin on suurennettu aukko, joka sopii yhteen yhden lääkeannoksen 16 kanssa kantajan 10 indeksoinnin jälkeen sopivalla mekaanisella laitteella, kuten pidättimellä,

joka on kosketuksessa valitun ohjausnokkaampaan 22 kanssa sisärenkaalla tai kantajan kehällä. Merkit 24 hampaiden 22 vieressä osoittavat käyttäjälle kantajassa 10 jäljellä olevien annosten 16 määrän. Painelevyt jakavat painetta

5 kantajan 10 kehälle lääkeannoksen 16 säilyttämiseksi impregnoitussa asennossa puristettuna rakojen tai reikien 12 toiselle puolelle ja niiden väliseen tilaan kehän 14 vieressä. Ilma voidaan sitten pakottaa painelevyn aukkojen ja koteloidun kantajan 10 kautta jauhemaisen lääkeannoksen

10 16 kuljettamiseksi ja sitten potilas-käyttäjä hengittää ilmavirtaa ja mukana kulkevaa lääkettä suukappaleen kautta.

Koska jauhemainen lääke on impregnoitu kantajaan 10, lukuisten rakojen 12 toiselle puolelle, kantajakiek-

15 koon ja jauhemaiseen lääkkeeseen törmäävä ilma saa lääkkeen hajaantumaan, kun se puristuu kiekkoa vasten ja kulkee kiekon infrastruktuurin tai kantajassa 10 olevien rako-

20 kien 12 läpi, jolloin se sumuttuu tai hajaantuu niin, että lääke on sopivassa hiukkaskoossa maksimaalista hyötyä ajatellen, kun sitä hengitetään. Lisäksi kantajan huokoi-

25 sesta luonteesta ja lääkkeen rakoihin sijoittamisesta joh-

tuen ilma voi täysin ympäröidä kutakin lääkeannosta ja kuljettaa sen mukanaan, kuten esimerkiksi kuviossa 3 esitetään lääkeannoksen täydellisen jakaantumisen varmistamiseksi verkosta ilmavirtaan.

Kuten kuvioista 3 ja 4 esitetään, kantajakiekon 10 annosta kantavaan osaan 16 voidaan muodostaa fotoetsaamalla tai stanssaamalla metallinen tai keraaminen alusta 26

30 sen vastakkaisilta puolilta 28, 30 toistensa kanssa limit-

tyvät ja sivusuunnassa toisensa leikkaavat kuppimaiset syvennykset 32 lääkkeen 13 pitämiseksi kantajan 10 pinnalla. Kolme vierekkäistä kuppimaista syvennystä 32, esimerkiksi 34, 36 ja 38, muodostavat rakojen 12 sarjan, jotka piirustuksessa ovat suurin piirtein munanmuotoisia muodol-

35 taan. Kuppimaisten syvennysten 32 limittyvät osat 40 muo-

dostavat ilmakekanavan (tai raon 12) ja tuottavat kulmapinnat 42, jotka koskettavat lääketä, kun se kulkeutuu ilman mukana puristumisen auttamiseksi lääketä vasten ja lääkkeen hajaannuttamiseksi, jotta varmistetaan lääkehiukkasten täydellinen kulkeutuminen ja minimaalinen kasautuminen.

Kuviot 5 ja 6 kuvaavat kuinka kuppimaisten syvennysten asemesta, jotka limittyvät ja ovat toistensa sivuilla, kuppimaiset syvennykset 44, jotka muodostetaan alustan 26 kummallekin puolelle tai sivulle 28, 30 voivat leikata toisensa yhteisellä akselilla ja silti tuottaa kulmapintoja 46, jotka ovat kosketuksessa lääkkeen kanssa ja auttavat lääketä hajaantumaa, kun se kulkeutuu ilma-
virran mukana kohdakkain olevien syvennysten läpi.

Kuviot 7 ja 8 esittävät, että kuppimaiset syvennykset 51 voivat piirustuksissa, kuten kuvioissa 3 ja 5 esitetään, esitetyn pyöreän muodon sijasta olla muodoltaan neliömäisiä ja muodostaa neliömäisiä limittyviä ja sivusuunnassa toisensa leikkaavia rakoja 48. Kuvioissa 9 ja 10 kuppimaiset syvennykset 52 ovat kuusikulmaisia alustan 26 molemmilla pinnoilla 28 ja 30 ja tuottavat näin timantin muotoisia rakoja 54 syvennysten leikkaavissa kulmissa. Raoilla 48 ja 54 on selvät terävät kulmat 53, jotka yhdessä syvennysten 51 ja 52 kanssa lisäävät kosketusta
lääkkeen kanssa ilmakevirtauksen aikana, jotta taataan, että puristettu annos 16 hajaantuu.

Kuppimaiset syvennykset 56 voidaan myös muodostaa eri halkaisijoilla, kuten kuvioissa 11 ja 12 esitetään, eikä niiden tarvitse olla sivuttain, kuten kuvioissa 5 ja 6, niin kauan kuin häiritsevät pinnat 58 muodostetaan mukana kulkeutuvan lääkeannoksen 16 kosketusta varten.

Patenttivaatimukset

1. Lääkkeen kantajalaite käytettäväksi kuivan jauheen hengityksen aktivoimassa inhalaattorissa, t u n n e t t u siitä, että se käsittää

kantajan, jossa on vastakkaiset pinnat ja joka käsittää limittyviä tai toisiaan leikkaavia syvennyksiä, ja lukuiset mainitut rakot muodostuvat mainituista limittyvistä, toisiaan leikkaavista syvennyksistä ja niitä yhdistävistä osista, toisiaan leikkaavia syvennyksiä muodostetaan kummallekin mainitulle vastakkaiselle pinnalle,

ainakin yksi ennalta määrätty jauhemaisen lääkkeen annos impregnoidaan mainittuun kantajaan, mainittu jauhemaisen lääkkeen annos sijoitetaan ainakin yhteen mainitun kantajan mainittujen vastakkaisten pintojen osaan mainitun osan toiselle puolelle, mainittu jauhemainen lääke, joka sijoitetaan mainittuihin syvennyksiin, jotka muodostavat mainitut lukuisat raot; mainittujen syvennysten ei-toisiaan leikkaavat osat myös sisältävät mainittua jauhemaisesta lääkkeestä ja muodostavat teräviä kulmia, mainitut terävät kulmat hajottavat mainitun jauhemaisen lääkkeen, kun ilmavirtaus kulkee mainitun kantajan, syvennysten ja rakojen läpi ja törmää mainittuihin teräviin reunoihin, mainittu jauhemainen lääke kulkeutuu tämän ilmavirtauksen mukana, joka saapuu mainittuun kantajaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen lääkkeen kantaja, t u n n e t t u siitä, että mainituilla syvennyksillä kummallakin mainitulla vastakkaisella pinnalla on piirustuksessa sama geometrinen muoto, mutta ne ovat toistensa sivuilla pystysuoralla akselilla, joka kulkee kunkin mainitun toisensa leikkaavan syvennyksen kautta.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen lääkkeen kantaja, t u n n e t t u siitä, että mainituilla syvennyksillä kummallakin mainitulla vastakkaisella pinnalla on piirustuksessa sama geometrinen muoto, ja ne on muodostettu yh-

teiselle pystysuoralle akselille, joka kulkee kunkin mainitun toisensa leikkaavan syvennyksen kautta.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen lääkkeen kantaja, tunnettu siitä, että mainituilla syvennyksillä kummallakin mainitulla vastakkaisella pinnalla on sama geometrinen muoto, mutta ne ovat eri kokoisia.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen lääkkeen kantaja, tunnettu siitä, että mainittu geometrinen muoto piirustuksessa on ympyrä.

10 6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen lääkkeen kantaja, tunnettu siitä, että mainittu geometrinen muoto piirustuksessa on neliö.

7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen lääkkeen kantaja, tunnettu siitä, että mainittu geometrinen muoto piirustuksessa on kuusikulmio.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen lääkkeen kantaja, tunnettu siitä, että mainittu kantaja muodostetaan metallista ja mainitut syvennykset fotoetsataan mainittuun metalliin.

20 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen lääkkeen kantaja, tunnettu siitä, että mainittu kantaja muodostetaan metallista ja mainitut syvennykset stanssataan mainittuun metallikantajaan.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen lääkkeen kantaja, tunnettu siitä, että mainittu kantaja muodostetaan keraamisesta materiaalista.

11. Patenttivaatimuksen 7 mukainen lääkkeen kantaja, tunnettu siitä, että mainittujen rakojen pinta-ala on suurin piirtein noin $2,58 - 80,65 \text{ mm}^2$ ($0,004 - 0,125$ neliötuumaa).

12. Patenttivaatimuksen 9 mukainen lääkkeen kantaja, tunnettu siitä, että kunkin mainitun, mainitulla kantajalla olevan lääkeannoksen halkaisija on suurin piirtein $0,762 - 6,35 \text{ mm}$ ($0,030 - 0,250$ neliötuumaa) ja paksuus on noin $0,051 - 2,54 \text{ mm}$ ($0,002 - 0,1$ tuumaa).

FIG.1

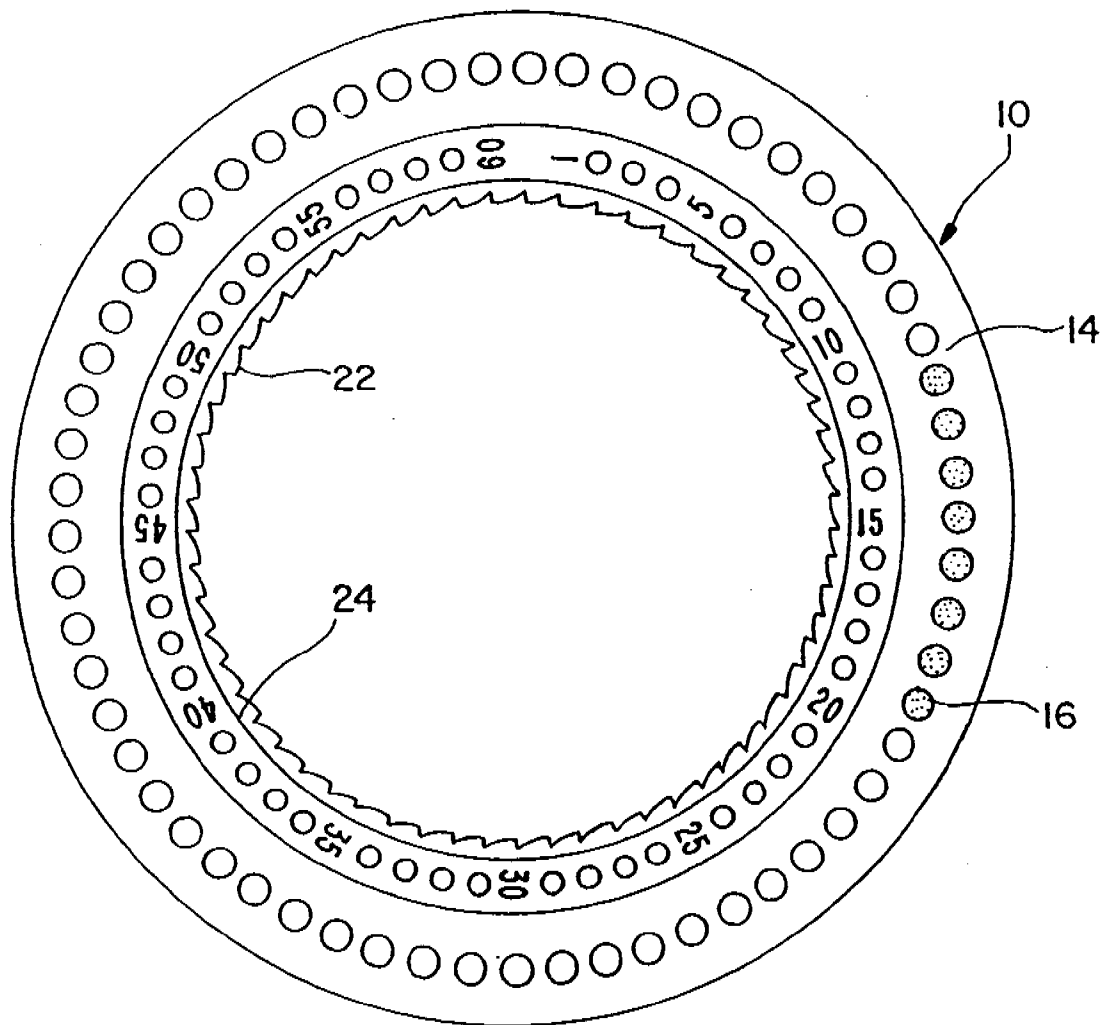


FIG.2

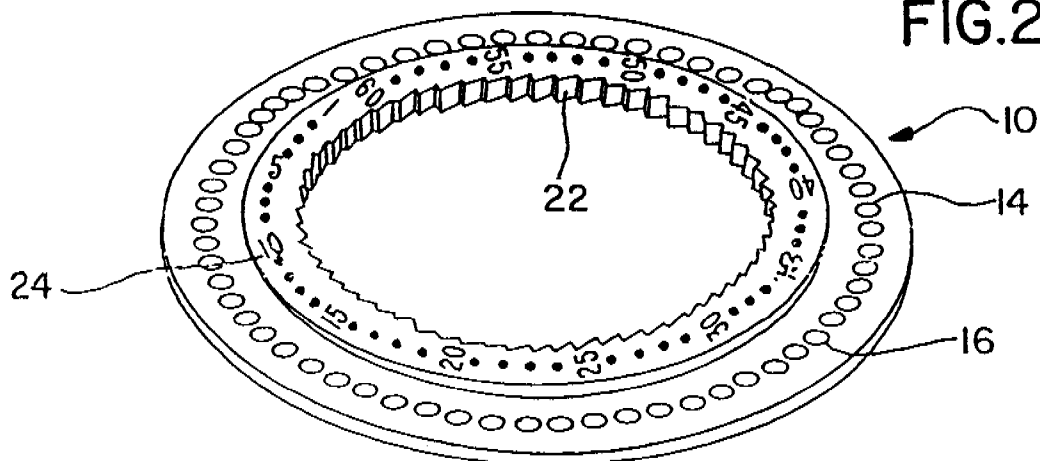


FIG. 3

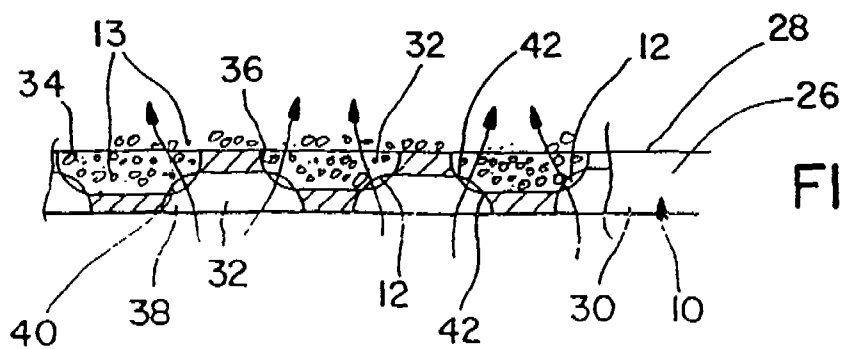
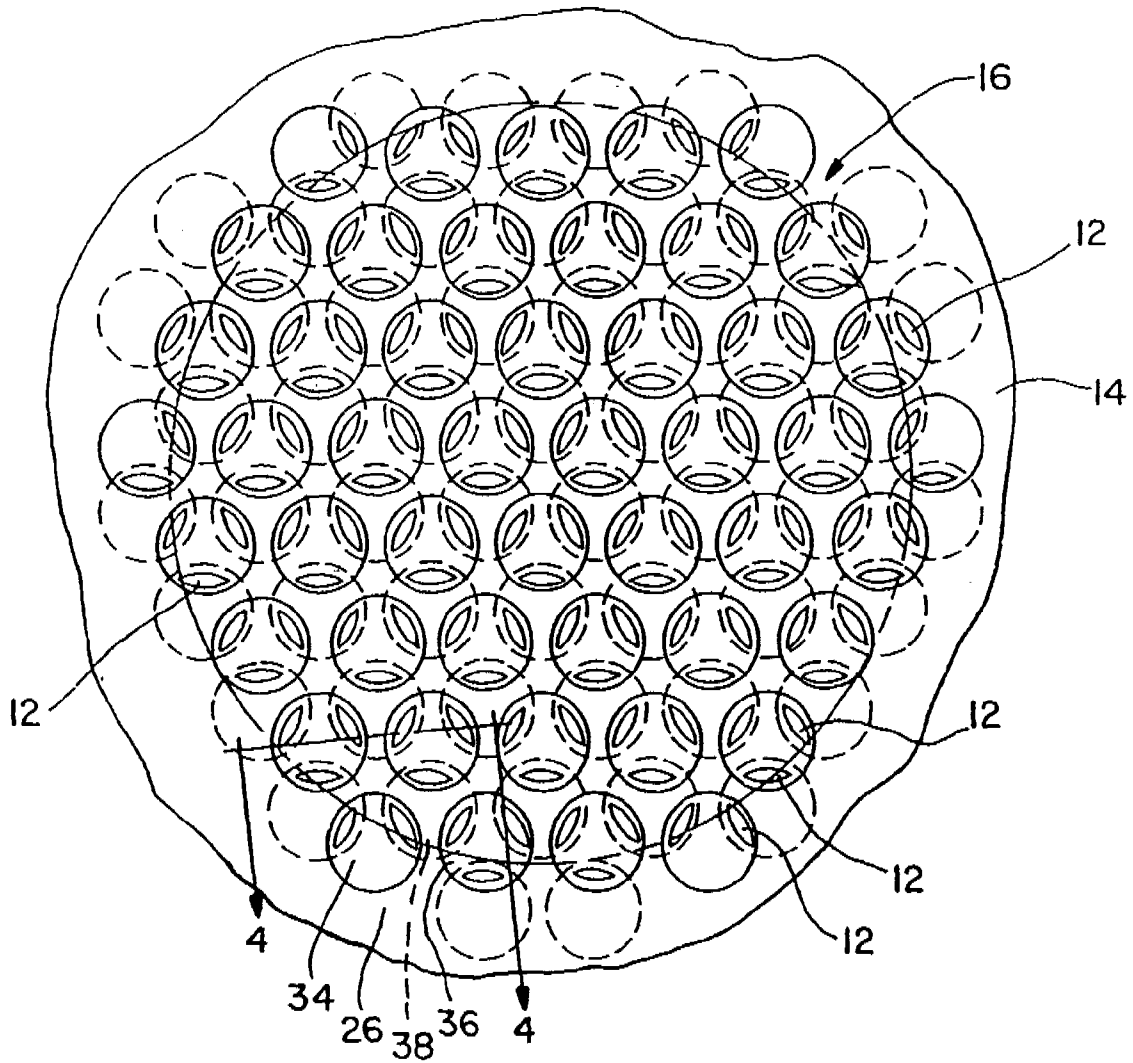


FIG. 4

FIG.5

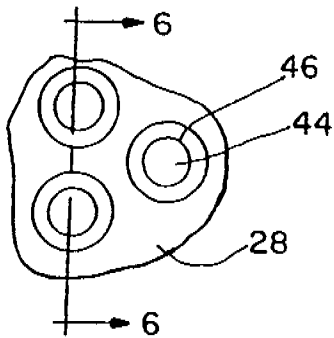


FIG.6

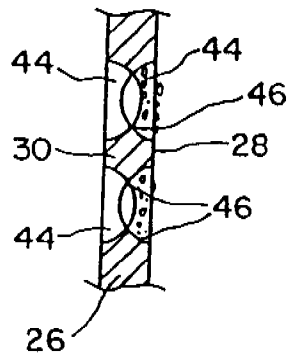


FIG.7

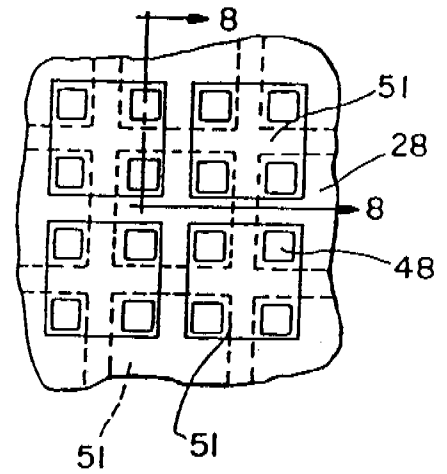


FIG.8

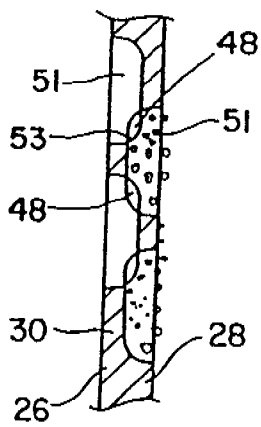


FIG.9

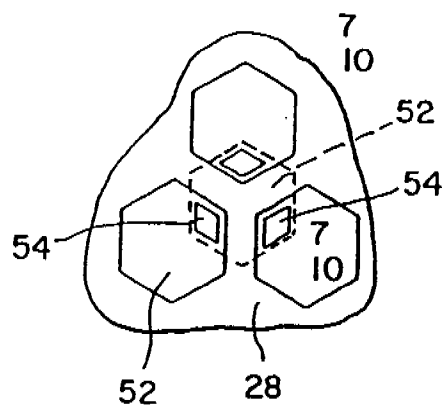


FIG.10

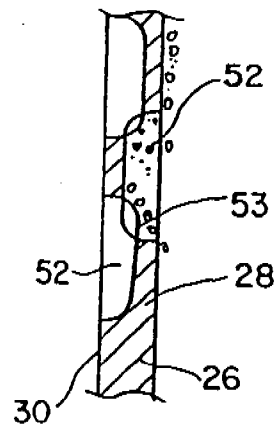


FIG.11

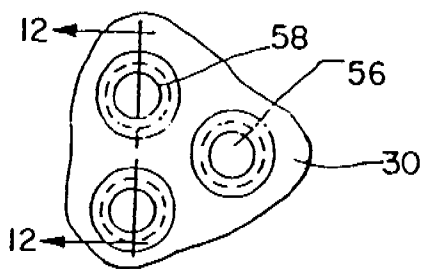


FIG.12

