NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **305852** (13) B1

(51) Int Cl[6] A 61 M 15/00, 15/08

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19923016	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	30.07.1992		
(24) Løpedag	30.07.1992	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	01.02.1993	(30) Prioritet	01.08.1991, US, 738924
(45) Meddelt dato	09.08.1999		

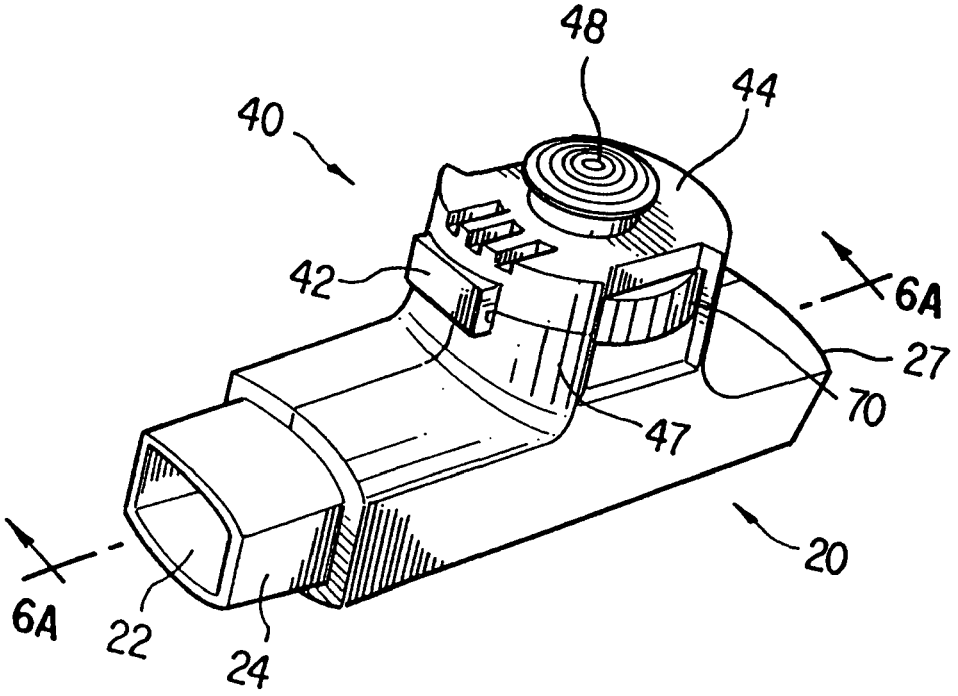
(73) Patenthaver Sepracor Inc, 111 Locke Drive, Marlborough, MA 01752, US
(72) Oppfinner John C. Armstrong, Milton, MA, US
Richard C. J. Palson, Medfield, MA, US
(74) Fullmektig Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Inhalasjonsanordninger**

(56) Anførte publikasjoner FR 2454813, FR 2297054

(57) Sammendrag

Anordninger for oral og nasal inhalasjon av fint oppdelte materialer, slik som medisinske midler og medikamenter.



Denne oppfinnelse angår anordninger for oral eller nasal inhalering av fint oppdelte materialer, slik som medisinske midler og medikamenter.

Visse sykdommer på det respiratoriske (åndedretts-) område er kjent for å reagere på behandling ved direkte anvendelse av medisinske midler. Da mange slike midler kun er tilgjengelig som et fint oppdelt materiale, for eksempel i tørrpulverform, er deres avlevering mest hensiktsmessig utført ved å inhalere det fint oppdelte materialet gjennom nesen eller munnen. Dette resulterer i bedre utnyttelse av det medisinske middelet ved at det anbringes nøyaktig ved det ønskede stedet, og hvor dets virkning er påkrevet; således er meget små doser av det terapeutiske middelet ofte like effektivt som større doser administrert ved hjelp av andre innretninger, med en bemerkelsesverdig reduksjon i hyppigheten av uønskede bivirkninger. Alternativt kan det terapeutiske middelet i denne formen benyttes for behandling av sykdommer forskjellig fra de i åndedrettssystemet. Når medikamentet anbringes på de meget store overflatene til åndedrettsområdet, kan det meget hurtig absorberes inn i blodstrømmen; denne anvendelsesmetoden kan således erstatte avlevering ved injeksjon, tablett, eller andre konvensjonelle innretninger.

Et antall av inhalasjonsanordninger for avlevering av fint oppdelte materialer er kjent på området, f.eks. omfatter US-patent 4.240.418 inhaleringsanordninger hvori en beholder av fint oppdelt materiale plasseres, slik at materialet fra beholderen kan passere ved gravitasjon til et leveringsområde av anordningen fra hvilket det avleveres. Følgelig lider disse anordninger av ulempene ved at brukeren må opprettholde anordningen i en spesiell posisjon, slik at det fint oppdelte materialet kan avleveres ved gravitasjon til samlingsplaten og flyttes ikke derfra før avlevering. Det viser seg at slike anordninger også krever en stor avleveringspassasje for å hindre interferens med det frie fallet av en relativt stor masse av fint oppdelt materiale.

Andre kjente inhalasjonsanordninger innbefatter en deflektor (US-patent nr. 4.098.273) eller et hult rør (US-patnt nr. 3.938.516) for å avlede luftstrøm inn i et kammer for å flytte det fint oppdelte materialet, derved kreves en vesentlig luftstrøm for å spre det fint oppdelte materialet. Tilstrekkelig inhalasjon for å skape en slik betydelig luftstrøm er vanskelig for noen brukere, f.eks. astmatikere. Dessuten antas det at slike anordninger avleverer noen upresise doser på grunn

av de uunngåelige variasjonene i rest av fint oppdelt materiale som etterlates i beholderen etter avlevering.

Noen kjente inhalasjonsanordninger benytter deler som vibrerer for å avlevere det fint oppdelte materialet, derfor økes kompleksiteten og omfanget av anordningen. For eksempel benytter anordningene til US-patent nr. 3.948.264 batterier for å aktiverer vibratorer. Andre anordninger innbefatter pusteaktiverte vibrerbare deler for å avlevere de fint oppdelte materialer. Se f.eks. US-patent nr. 3.888.253 og 4.995.385, som innbefatter en del som vibrerer i luftstrømmen for å avlevere det fint oppdelte materialet. Ytterligere andre anordninger omfatter en pusteaktivert propellanordning for å snurre beholderen av fint oppdelt materiale, og derved å kaste materialet ut ved sentrifugalkraft, f.eks. US-patent nr. 3.507.277. En luftstrøm med relativt høy hastighet kreves for å aktivere slike anordninger, igjen et problem for brukere med puste- (åndedretts-) skader.

Fuktighet i de fleste pulvere har en tendens til å forårsake agglomerasjon (sammenhopning) og sammenklumping, og dermed hemme oppløsningen og avleveringen av det fint oppdelte medikamentet, et vesentlig trinn ved effektiv avlevering av materialet. Måten som mange av disse anordningene opererer på gjør imidlertid hermetisk tetning av beholderen av fint materiale umulig. I enda andre anordninger er beholderne for fint oppdelte materialer gelatinkapsler som er påvirkelig for atmosfærisk fuktighet.

I noen kjente inhalasjonsanordninger, f.eks. konvensjonelle aerosol-bronchodilatorer, oppnås medikamentavleveringen ved den noen ganger vanskelige kombinasjonen av digital kraft med frivillig inhalering.

Nye og mer potente medikamenter som kan benyttes i stadig mindre mengder utvikles på løpende bånd. I de fleste tilfeller er kjente inhaleringsanordninger for fint oppdelte materialer ikke i stand til å avlevere slike små mengder uten tillegget av en vesentlig mengde fyllstoff. Det er høyt ønskelig å minimalisere bruken av slikt fyllstoff, f.eks. for å redusere sannsynligheten for bivirkninger.

Det kan sees at dagens kjente anordninger for leveringen av fint oppdelte materialer, lider av ulemper som inkluderer upresis avlevering, manglende evne til å levere direkte fra en hermetisk tett beholder, høye pustekrav for brukeren, begrenset bærbarhet på grunn av omfang, og innviklet konstruksjon. Alternative in-

halasjonsanordninger søkes derfor.

Målene med foreliggende oppfinnelse oppnås gjennom en anordning for oral eller nasal inhalering i henhold til de selvstendige kravene 1, 2 og 12.

Anordninger ifølge den fremlagte oppfinnelse benytter luftstrøm gjennom en beholder av fint oppdelt materiale. Beholderen har en seksjon åpen til atmosfæren og en annen åpen til det innvendige av anordningen, for å utdele det fint oppdelte materialer. Ettersom luft trekkes gjennom beholderen og anordningen ved oral- eller nasal inhalering av brukeren, vil lufthastigheten øke og trykket innen anordningen avta. Dette resulterer i et trykkdifferensial mellom seksjonen til beholderen som er åpen til atmosfæren og seksjonen som er åpen til kroppsdelen. Den resulterende strømmen av luft fra utsidens atmosfæriske trykk til innsidens partielle vakuum tar opp det fint oppdelte materialet og fører det inn i anordningen for å blande det med den innvendige strømmen av luft. Strømningen av luft gjennom beholderen av fint oppdelt materiale og anordningen vil i virkeligheten rense materialet fra både beholderen og anordningen, og derved føre det sammen med brukerens innåndede pust til lungene eller nasalpassasjene.

Ihaleringsanordningene ifølge den fremlagte oppfinnelse overvinner mange av ulempene forbundet med kjente anordninger. En viktig fordel kommer av deres evne til nøyaktig og gjentagende å avlevere det fint oppdelte materialet. På grunn av at det er luftstrøm gjennom det fint oppdelte materialet som forårsaker avlevering, forårsaker typisk luftstrømmen gjennom beholderen i virkeligheten at alt det fint oppdelte materialet evakueres. En annen fordel med anordningen ifølge den fremlagte oppfinnelse er at masser av fint oppdelt materiale, så lave som 0,1 mg, kan avleveres. Dette er også en viktig fordel fordi ved å avlevere små doser av fint oppdelt materiale, slik som farmasøytiske, minimaliseres bruken av fyllstoff slik som laktose.

Enda en annen vesentlig fordel med inhalasjonsanordninger ifølge den fremlagte oppfinnelse, er den totale beskyttelse av det fint oppdelte materiale inntil bruksøyeblikket. Hver individuelle dose er hermetisk tett, i noen tilfeller fjernbart hermetisk tett, for å sikre en så lang som mulig oppbevaringstid og beskytteles mot forurensning.

Dessuten krever de fremlagte inhalasjonsanordninger liten eller ingen koordinasjon fra brukerens side, da inhalasjon forårsaker at anordningen fungerer. I

en utførelse behøver brukeren bare å trykke ned en hensiktsmessig plassert knapp for å perforere beholderen av fint oppdelt materiale for å gjøre anordningen klar til bruk. Det fint oppdelte materialet forblir i beholderen inntil den aktiveres av pasientens inhalasjon, som kan foregå innen en fornuftig tidsperiode etter at beholderens tetning er brutt. Dessuten er en relativt lav hastighet av luftstrøm gjennom hoveddelen, som målt med en standard strømningsmåler, tilstrekkelig for å oppnå full avlevering, generelt selv for et barn.

Inhalasjonsanordningene ifølge den fremlagte oppfinnelse har videre fordelen av å være meget enkle, som gjør at de er i stand til å lages med en liten størrelse for lite iøynefallende transportering, som videre forsterker ønskbarheten for bruk som en personlig dispenser. En foretrukket inhaleringsanordning ifølge den fremlagte oppfinnelse har en pennlignende utforming for å gjøre den lett å bruke på en lite iøynefallende måte, så vel som å tilveiebringe andre viktige fordeler.

Anordningene omtalt heri er tilpasset for å motta fra en enkelt til flere beholdere av fint oppdelt materiale. I en utførelse kan anordningen være tilpasset til å motta en sirkulær skive som inneholder flere beholdere av fint oppdelt materiale. Denne utførelsen tilveiebringer ikke bare en bekvemmelighet for brukeren, den tilveiebringer også en økonomisk fordel ved produksjonsfylling.

En inhalasjonsanordning ifølge den fremlagte oppfinnelse kan omfatte en (i) en hoveddel med en luftpassasje derigjennom, en ende av hoveddelen er tilpasset for å settes inn i munnen eller nesen til brukeren; (ii) en holder forbundet til hoveddelen for å motta i det minste én fjernbar forseglet beholder av fint oppdelt materiale; og (iii) i det minste én gjennomtrenger (spisst redskap) for å gjennomtrenge den fjernbare forseglende beholderen mens den forseglende beholderen er i holderen, gjennomtrengeren strekker seg fra hoveddelen og inn i holderen og har en passasje derigjennom åpen til hoveddelen og holderen. En fjernbar forseglet beholder plasseres i holderen for derved å forårsake at gjennomtrengeren trenger gjennom den gjennomborede beholderen. Den fjernbare forseglingen fjernes så og luft trekkes igjennom den uforseglede og gjennomtrengte beholderen, gjennomtrengeren og hoveddelen samarbeider for å forårsake at det fint oppdelte materialet anbringes i beholderen for å dispenseres derfra.

I en annen lignende utførelse av oppfinnelsen, kan gjennomtrengeren strekke seg fra hoveddelen gjennom holderen for en avstand som er større enn dimensjonen til den forseglende beholderen som skal gjennombores, for således å fremskaffe anordninger for oral eller nasal inhalering av fint oppdelte materialer fra en forseglet beholder som ikke behøver å fremskaffes med en fjernbar tetning. I slike utførelser er størrelsene av gjennomtrengeren slik at når den forseglede beholderen plasseres i holderen, gjennomborer derved gjennomtrengeren den forseglede beholderen deri, og det fint oppdelte materialet overføres fra beholderen til luftpassasjen, til gjennomtrengeren, ettersom det passerer gjennom beholderen. Følgelig samarbeider luft trukket gjennom gjennomtrengeren og luftpassasjen til hoveddelen for å bevirke at det fint oppdelte materialet anbragt i gjennomtrengeren blir dispensert derfra. Den fremlagte oppfinnelse tilveiebringer enda annen inhalasjonsanordning for å dispensere fint oppdelte materialer fra en forseglet beholder som ikke er anordnet med en fjernbar tetning. Slike anordninger inkluderer typisk i det minste to gjennomtrengere og omfatter: (i) en hoveddel med en luftpassasje derigjennom, en ende av hoveddelen er tilpasset for å settes inn i munnen eller nesen til brukeren; (ii) en holder for å motta i det minste én tett beholder av fint oppdelt materiale, holderen er forbundet til hoveddelen; (iii) i det minste en første gjennomtrenger for å gjennombore den forseglede beholderen mens den er i holderen, den første gjennomtrengeren strekker seg inn i det innvendige av holderen og har en luftpassasje derigjennom åpen til hoveddelen og holderen; (iv) i det minste en andre gjennomtrenger for å gjennombore den forseglende beholderen mens den er i holderen, den andre gjennomtrengeren strekker seg inn i holderen og har en luftpassasje derigjennom, åpen til det innvendige og utvedige av holderen; og (v) koplingsinnretning for å forårsake at den første og andre gjennomtrengeren, mens den forseglede beholderen er i holderen, gjennomborer den forseglede beholderen.

Disse anordninger opererer slik at når den forseglede beholderen er plassert i holderen og koplingsinnretningen forårsaker at de første og andre gjennomtrengere gjennomborer den forseglede beholderen for å skape en luftpassasje derigjennom, luft trukket gjennom den første gjennomtrengeren, den gjennomborede beholder, den andre gjennomtrengeren og passasjeveien til hoveddelen samarbeider for å forårsake at fint oppdelt materiale anbragt i den gjennomborede

beholderen for dispenseres derfra.

I tegningene:

Fig. 1 er et perspektivsnitt av en utførelse av en anordning ifølge den fremlagte oppfinnelse,

fig. 2 er et perspektivsnitt av en annen utførelse av en anordning ifølge den fremlagte oppfinnelse,

fig. 3A er et snitt på linje 3A-3A av anordningen vist i fig. 1, som viser et tverrsnitt av en beholder av fint oppdelt materiale anbragt deri, hvori den fjernbare tetningen har blitt fjernet,

fig. 3B er et endesnitt av anordningen vist i fig. 1,

fig. 3C er et plansnitt av anordningen vist i fig. 1,

fig. 4 er et tverrsnittsriss av enda en annen utførelse av en anordning ifølge den fremlagte oppfinnelse, i likhet med den vist i fig. 3,

fig. 5 er et forstørret tverrsnittsriss av den fjernbare forseglede beholder med fint oppdelt materiale vist i fig. 3 hvori den fjernbare tetningen er inntakt,

fig. 6A er et tverrsnittsriss av anordningen vist i fig. 2 tatt langs linje 6A-6A i fig. 2A,

fig. 6B er et endesnitt av anordningen vist i fig. 2 som viser inhalasjonsenden,

fig. 6C er et endesnitt av anordningen vist i fig. 2 som viser luftinntaksenden,

fig. 6D er et plansnitt av anordningen vist i fig. 2,

fig. 7A er et plansnitt av en skive anordnet med flere forseglede beholdere som inneholder fint oppdelt materiale til bruk i den fremlagte oppfinnelse,

fig. 7B er et sidesnitt av skiven vist i fig. 7A,

fig. 7C er et bunnsnitt av skiven vist i fig. 7A,

fig. 8 er et tverrsnittsriss av en annen anordning ifølge den fremlagte oppfinnelse, som viser et tverrsnittsriss av en konet beholder,

fig. 9A-9D er tverrsnittsriss av enda andre anordninger ifølge den fremlagte oppfinnelse,

fig. 10 er et diagram som viser total ekskresjon (utsondring) av fritt H3-kortisol for en 24 timers periode etter administrasjon nasalt ifølge den fremlagte oppfinnelse, som sammenlignet med ekskresjon av fritt H3-kortisol etter konven-

sjonell oral administrasjon,

fig. 11 er et diagram som viser ekskresjon av fritt H3-kortisol over en 24 timers periode etter administrasjon nasalt ifølge den fremlagte oppfinnelse, som sammenlignet med ekskresjon av fritt H3-kortisol etter konvensjonell oral administrasjon.

Selv om inhalasjonsanordningen ifølge den fremlagte oppfinnelse primært er illustrert ved hjelp av anordninger som har blitt tilpasset for oral inhalasjon, vil det forstås av de som er kjent på området at slike anordningen også kan tilpasset for nasal inhalasjon av fint oppdelte materialer.

Nå med referanse til fig. 1 og 3, der det er vist en utførelse av en inhalasjonsanordning ifølge den fremlagte oppfinnelse for den orale inhalasjon av fint oppdelte materialer fra en fjernbar forseglet beholder. Anordningen vist omfatter en hoveddel 20 med en luftpassasje 22 derigjennom, luftpassasjen omfatter et venturi. En ende 24 til hoveddelen 20 er tilpasset for insetting i munnen til brukeren. Den andre enden 27 er en luftinntaksende og kan valgfritt være anordnet med en skjerm (ikke vist) for å filtrere inhalert luft. En holder 40, som omfatter en åpen mottaker for å motta i det minste én fjernbar forseglet beholder 60 med fint oppdelt materiale 64, er forbundet til hoveddelen 20. I det minste strekker én gjennomtrenger (vist i fig. 3A) seg for å gjennombore den fjernbare forseglede beholderen 60, mens den forseglede beholderen 60 er i holderen 40, fra hoveddelen 20 og inn i beholderen 40. Gjennomtrengeren 26 har en passasjevei derigjennom åpen til hoveddelen 20 og holderen 40.

Beholderen 60 er dimensjonert for å strekke seg over holderen 40 mens den er til stede deri, slik at brukeren kan komme til den fjernbare tetningen 62 og kan gripe og fjerne beholderen 60 etter bruk. Et forstørret tverrsnittsriss av en fjernbar forseglet beholder er vist i fig. 5. Under bruk plasseres den fjernbart forseglede beholderen 60 i holderen 40 og forårsaker derved at gjennomtrengeren 26 gjennomborer den forseglede beholderen 60 og holder klaffen til tetningsmateriale 66 som skapes derved (se f.eks. fig. 5) mot beholderen 40. Den fjernbare beholdertetning 62 fjernes så, og derved skapes en åpning til atmosfæren.

Anordningen vist i fig. 4 er lik den som vist i fig. 3. Imidlertid er den tilpasset for bruk i forbindelse med en forseglet beholder som ikke er anordnet med en fjernbar tetning. Gjennomtrengeren 26 i denne anordningen strekker seg fra ho-

veddelen 20 gjennom holderen 40 en avstand større enn dimensjonen til den forseglede beholderen 60 som skal gjennombores. Når den forseglede beholderen 60 er plassert i holderen 40 som vist i fig. 4, derved å forårsake at gjennomtrengeren 26 gjennomborer den forseglede beholderen 60, overføres det fint oppdelte materiale 64 fra beholderen 60 til gjennomtrengerens 60 luftpassasje, hvorfra det utleveres når brukeren inhalerer.

Ved bruk plasseres munnstykket 24 til inhalasjonsanordningen ifølge den fremlagte oppfinnelse på innsiden av leppene til brukeren for å minimalisere virkning av fint oppdelt materiale på munnen. En hurtig innånding forårsaker at luft strømmer gjennom luftinntaktsenden 27 og inn i luftpassasjen 22 til hoveddelen 20 for å skape et partielt vakuum, derved å forårsake at det fint oppdelte materiale 64 dispenseres fra (i) den gjennomborede og uforseglede beholderen 60 i utførelsen vist i fig. 1, 3 og 9; og (ii) fra luftpassasjen til gjennomtrengeren 26 i utførelsen vist i fig. 4.

En annen foretrukket utførelse ifølge den fremlagte oppfinnelse, vist i fig. 2 og 6, omfatter en hoveddel 20 med en luftpassasje derigjennom, og en holder 40. En ende 24 til hoveddelen 20 er tilpasset for å settes inn i munnen til brukeren. Den andre enden 27, luftinntaksenden, av hoveddelen 20 er anordnet med en skjerm 28 for å minimalisere inhalasjon av uønskede materialer, f.eks. støv, som kan være til stede i luften. En første gjennomtrenger 26 for å trenge gjennom den forseglede beholderen 60 mens den er i holderen 40, strekker seg inn i det innvendige av holderen 40 og har en passasjevei derigjennom åpen til hoveddelen 20 og holderen 40.

I utførelsen vist i fig. 2 og 6, er holderen 40 tilpasset til å motta en skive 70 anordnet med flere beholdere 60 som vist i fig. 7. Holderen 40 omfatter en mottaker 42 festet til hoveddelen 20 og et deksel 44 fjernbart festet til mottakeren 42 ved hengselinnretning 46. Skiven 70 er roterbar mens den er i holderen, sentrisk anbragt på en bolt (ikke vist) som er montert deri.

Skiven 70 er anordnet med en konvensjonell låseinnretning slik at under rotasjon, låses skiven i posisjon hver gang en beholder av fint oppdelt materiale er anbragt nær gjennomtrengerne 26, 52, derved lokaliseres hver dosebeholder 60 for dispensjon. Skiver med en gitt diameter kan inneholde forskjellige deler av enkle doser avhengig av kravene til det spesielle medikamentet som er i bruk.

Således kan en inhaleringsanordning ifølge den fremlagte oppfinnelse ha mange forskjellige medikamentanvendelser.

En foretrukket flerhullskive 70 er 19,05-31,75 mm i diameter, 6,350-7,925 mm dyp og er anordnet med individuelt forseglede beholdere, i likhet med de som vist i fig. 5. Skiven 70 er typisk laget av konvensjonell støpt plast, slik som polypropylen, polypropylen, acetal, ABS, osv. Imidlertid kan andre konvensjonelle materialer kjent av de som er opplært på området, benyttes. Selv om skive 70 kan roteres mekanisk etter bruk, er den foretrukkede fremgangsmåten for enkelthets skyld hånd-rotasjon. Det vil fremgå for de som er kjent på området at skiven 70 kunne erstattes med flere beholderstrimler, enten stive eller i fleksible ruller, f.eks. som i et patronbelte for et automatisk våpen, osv.

Dekselet 44 er anordnet med perforeringer 45 for å fremskaffe en åpning til atmosfæren gjennom hvilken luft trekkes ved at brukeren innånder når den gjennomborede beholderen 60 er i anordningen. Dekselet er også anordnet med en seksjon 48 med en første bladfjær 50. Seksjonen 48 er fjernbart montert i dekselet 44, flenser 49 fremskaffer stoppere for å holde seksjonen 48 i dekselet 44, når dekselet 44 heves for å innsette en skive 70 til forseglede beholdere 60.

En andre gjennomtrenger 52 montert i dekselseksjonen 48, strekker seg inn i det innvendige av holderen 40 og har en passasje derigjennom åpen ved begge ender til holderen 40. Den andre gjennomtrengeren 60 er plassert i forhold til den første gjennomtrengeren 26, slik at de kan være i stand til å samarbeide for å gjennomtrenge den forseglede beholderen 60 når den forseglede beholderen 60 er i mottakeren 42 og rotert i dispenseringsposisjon nær gjennomtrengere 26, 50.

Mottaker 42 er anordnet med en andre bladfjær 51 anbragt mellom hoveddelen 20 og skiven 70, når skiven 70 er i holderen 40. Den bevegbare dekselseksjon 48 samarbeider med bladfjærer 50, 51 for å tilveiebringe koplingsinnretningen for å forårsake at de første og andre gjennomtrengere 26, 52 gjennomborer den forseglede beholderen 60 mens den er i beholderen 40 når bevegbar dekselseksjon 48 presses mot beholderen 60 av brukeren.

For å operere anordningen vist i fig. 2 og 6, presses den bevegelige dekselseksjonen 48 ned av brukeren slik at gjennom-trengere 26 og 52 trenger gjennom tetningene 61 (vist i fig. 5) til beholderen 60 av fint oppdelt materiale 64, og derved skapes en luftpassasje. Luftpassasjen er bare blokkert av det fint oppdelte

materialet 64, på grunn av at klaffen til gjennomboret tetning 66 holdes mot siden til holderen 40 av gjennomtrengeren 26 (se fig. 5). Den bevegbare dekselseksjon 48 holdes i en nedpresset posisjon inntil etter at brukeren har innåndet, slik at gjennomtrengerne 52, 26 vil forbli i kontakt med beholderen 60 av fint oppdelt materiale 64. Luftpassasjen gjennom perforeringen i tetning 62, nål 52, beholder 60, nål 26, og luftpassasje 26, renser i virkeligheten det fint oppdelte materialet 64 fra beholderen 60, fører det sammen med pasientens innåndede luft inn i lungene.

I foretrukne utførelser av oppfinnelsen, omfatter luftpassasje 22 til hoveddelen 20 et venturi eller et rør, hvori den første gjennomtrengeren 26 er anbragt ved eller nær den minste diameteren til venturiet eller midtpunktet til røret. Et venturi er en spesiell foretrukket utforming for luftpassasjeveien 22 til hoveddelen som vist f.eks. i fig. 3A, 4, 6 og 8.

I en spesielt foretrukket utførelse av oppfinnelsen har hoveddelen 20 en hovedsakelig diameter ved enden ("B" i fig. 6A) på 7,62-20,32 mm med, i tilfelle av utførelser hvori luftpassasjeveien består av et venturi, en mindre diameter ("A" i fig. 6A) ved venturiets innsnevringspunkt 23 på 5,08-12,70 mm. Disse dimensjonene er basert på at enden 24 til hoveddelen 20 er tilpasset for å innsettes i nesen eller munnen til brukeren, så vel som å tilveiebringe en mindre diameter tilstrekkelig stor til å tillate et uhemmet inntak eller åndedrag. Den indre diameter ("D" i fig. A) av holder 40 er dimesjonert for å motta skive 70, og kan være fra 12,7 mm til 38,1 mm når A og B har størrelsene som fremlagt ovenfor. Det skal forstås at bruksomstendighetene vil bestemme dimensjonene uten å forandre hensikten med anordningen. For eksempel kan man ønske at enheten skal ligne en bærbar penn som vist i fig. 8 for å oppnå en forsterket grad av bærbarhet.

De relative dimensjonene til beholderne av fint oppdelt materiale til bruk i innretningene ifølge den fremlagte oppfinnelse og gjennomtrengeren(e) av slike anordninger er valgt for å fremskaffe nøyaktig avlevering av det fint oppdelte materiale. Dimensjonene av gjennomtrengeren 26 som åpner mot hoveddelen 20, så vel som enden eller endene til beholderen 20 som gjennombores derved, er valgt for å minimalisere oppfangingen av det fint oppdelte materialet 64 nær gjennomtrengeren 26. Fint oppdelt materiale nedenfor åpningen av nålen 26, er det lite sannsynlig å evakuere, enda nålen 26 må stikke høyt nok for å holde klaffen 66 (vist i fig. 5) i en vertikal posisjon. Hvis klaffen 66 ikke holdes parallell til sidene av

beholderen, kan den trekkes ned av vakuumet skapt ved inhalering for å tette av gjennomtrengeren 26, og derved forstyrre doseringsnøyaktigheten.

I noen foretrukkede utførelser av den fremlagte oppfinnelse er diameteren til den sylindriske beholderen trappet ned ved enden anbragt nær gjennomtrengeren 26 samtidig som i anordningen, for å minimalisere oppsamlingen av det fint oppdelte materialet. Se f.eks. nedtrappet seksjon 69 i fig. 5. Trinnet har fortrinnsvis samme lengde som utsidediameteren til gjennomtrengeren 26 (dvs. omkring størrelsen til klaffen 66 i den vertikale posisjonen). Dimensjonene til gjennomtrengeren 52 er ikke så viktig siden fliken skapt av gjennomtrengeren 52 ikke er plassert slik at den vil forstyrre dispenseringen av det fint oppdelte materialet. Gjennomtrenger 52 må imidlertid være tilstrekkelig stor for å tillate uforhindret strøm av luft.

Inhalasjonsanordningene ifølge den fremlagte oppfinnelse vist i figurene, omfatter en gjennomtrenger 26 som omfatter en nål, fortrinnsvis spisset ved gjennomtrengningsenden til 30-45° vinkel. Kanten til nålen motstående toppen til nålens spiss er typisk avrundet (sløv) for å unngå å kutte av en del av tetningen 61 til beholderen 60. Som vist i fig. 5 etterlater dette en klaff 66 av tetningen "hengslet" til beholderen 60 for derved å hindre svelging.

I en foretrukket utførelse har nålen 26 en indre diameter på 0,25-3,81 mm og en ytre diameter på 0,76-4,32 mm. Slike innsidediametere tillater tilstrekkelig strøm av fint oppdelt materiale mens det fremdeles holdes i beholderen 40 inntil utslippsøyeblikket. Imidlertid kan diametere utenom de foretrukne områdene være nyttige, delvis avhengig av fluiditeten til det fint oppdelte materialet. For eksempel vil et lett flytende fint oppdelt materiale kreve en nål 26 med mindre diameter enn mindre flytende materiale for å holde pulveret på innsiden av beholderen 40 inntil det evakueres av brukerens innånding.

I foretrukne utførelser av den fremlagte oppfinnelse, andre enn de som er lik utførelsen vist i fig. 4, strekker nålen 26 seg inn i beholderen 60 for omtrent én nåldiameters lengde, pluss lengden av den spissede vinkelen, eller tilstrekkelig langt for å holde klaffen 66 i en posisjon generelt parallell til siden av nålen 26 og nær innerveggen til beholderen 40, for derved å etterlate en klar passasje for luftstrøm. Dette muliggjør at klaffen 66 holdes festet til beholderen 40 og bøyes til en posisjon som vist i fig. 5.

I utgavene hvor nålen 26 fortrinnsvis har en indre diameter på 0,25-3,81 mm og en ytre diameter på 0,76-4,32 mm, har seksjon 69 til beholderen en indre diameter på 0,889 mm til 4,572 mm, og seksjon 68 har en diameter på 1,143 til 4,826 mm. I en spesielt foretrukket utførelse har gjennomtrenging 26 en indre diameter på 1,143 mm og en ytre diameter på 1,575 mm, og seksjonen 68 til beholderen 60 har en indre diameter på 1,778 mm og seksjon 69 har en indre diameter på 2,203 mm.

I utførelser av den fremlagte oppfinnelse som innbefatter en andre gjennomtrenger 52, slik som de som vist i fig. 2, 6 og 8, er den andre gjennomtrenger 52 også fortrinnsvis spisset ved gjennomboringsenden til en vinkel på 30-45°, og kanten motstående toppen av spissen er typisk avrundet. Den indre diameteren av gjennomtrengeren 52 er typisk 10-15% større enn diameteren til gjennomtrengeren 26.

I utførelsene vist i fig. 2 og 6 er bladfjærer 50 og 51 fortrinnsvis av rustfritt stål og er 0,127-0,381 mm, mer nøyaktig 0,254-0,305 mm. Støpte plastfjærer kan også benyttes, men den ekstra tykkelsen av slike fjærer kan være uønsket.

Utformingen og dimensjonene av beholdere til bruk i inhalasjonsanordninger ifølge den fremlagte oppfinnelse er tilpasset til den spesielle anordning. For eksempel, i utførelser hvor gjennomtrengeren 26 er en nål, er beholderen fortrinnsvis sylindrisk. I andre utførelser er diameteren til beholderen 60 konstant gjennom det hele, f.eks. som vist i fig. 4. I andre utførelser er beholderen anordnet med en første seksjon 68 og en andre seksjon 69, smalere i diameteren enn seksjon 68 som f.eks. vist i fig. 5. I enda andre utførelser av den fremlagte oppfinnelse, f.eks. som vist i fig. 8, koner seksjon 68 til beholderen 60 utover. Denne koningen tillater at et større volum av fint oppdelt materiale kan lastes innen en gitt dybde. For hensiktsmessig evakuering av beholderen 60 bør ikke koningen overskride en vinkel på 10-15°.

I utførelsene vist i figurene, forskjellige fra utførelsene lik utførelsene vist i fig. 4, er den indre diameteren til seksjonen 68 av beholderen 60, 10-15% større enn den ytre diameteren av nålen 26. I utførelser lik den vist i fig. 4, på grunn av at det fint oppdelte materialet overføres til nålen ettersom den trenger inn i beholderen, er den indre diameteren til beholderen bare 10-15% større enn den ytre diameteren til nålen 26 for å minimalisere enhver rest av fint oppdelt materiale

som kan være etterlatt i beholderen.

Mengden og fluiditeten av det fint oppdelte materialet som skal leveres vil i stor grad bestemme dimensjonene til inhalasjonsanordningene ifølge den fremlagte oppfinnelse. Anordningene ifølge den fremlagte oppfinnelse er i stand til å levere mengder av fint oppdelt materiale i området fra 0,1-25 mg.

Dimensjonene til beholderne for det fint oppdelt materiale til bruk i den fremlagte oppfinnelse, er også tilpasset for partikkelstørrelsen og mengden av slikt materiale som skal dispenseres, er fortrinnsvis store nok for å tilveiebringe et tomrom 65 over overflaten av fint oppdelt materiale. Se f.eks. fig. 5. Dette rommet 65 tillater det fint oppdelte materialet 64 å forbli løst, og unngå agglomerasjon i lagring og komprimering fra trykk ettersom nålen 26 penetrerer beholderen 60. I foretrukne utførelser er beholderen 60 omkring halvfylt med et fint oppdelt materiale 64.

Partikkelstørrelsen til det fint oppdelte materiale som skal avleveres, virker også inn på dimensjonene til anordningen ifølge den fremlagte oppfinnelse. Den ønskede partikkelstørrelse er bestemt, delvis av avleveringstilstanden, dvs. oralt eller nasalt. Generelt ved oral administrasjon er hensikten å få størst mulig parti av dosen av fint oppdelt materiale inn i lungene og å unngå innvirkning på belegget av kinnhulen. Derimot for nasal administrasjon er det ønskelig å ha hoveddelen av pulverdosen anbragt på den nasale slimhinne og minimal mengde ført til lungene. En finere partikkelstørrelse og større strømning av luft gjennom anordningen ifølge den fremlagte oppfinnelse benyttes i oral avlevering som sammenlignet med nasal avlevering for å få i stand den ønskede avslutning. Det antas at den minimale luftstrømmen som fullstendig vil slippe ut pulveret, vil også minimalisere mengden av pulver ført til lungene for nasale anvendelser.

Beholdere til bruk i den fremlagte oppfinnelse er forseglet ved én eller begge ender med et konvensjonelt gjennomtrengbart materiale slik som en plast- eller metallfilm, ved å benytte fremgangsmåter kjent for de som er faglært på området. Se f.eks. film 61 i fig. 5. I slike utførelser er tykkelsen av filmen på 0,051-0,102 mm. De ønskede egenskapene for slike tetningsmaterialer er høy strekkstyrke for å unngå revning under perforering og motstand for passasjen av fuktighet. I en foretrukken utførelse benyttes en polyesterfilm med varmeaktiverende klebemiddel på en side for å tette beholderne. Selv om polyester er foretrukket, kan andre

filmer kjent på området, slik som aluminiumsfolie, anvendes. I en foretrukket utførelse av oppfinnelsen hvori beholderen er fjernbart forseglet, omfatter den fjernbare tetningen en hermetisk folietetning som er anordnet med en integrerende klaff for lett manuell fjerning.

Ved fremstillingen av utførelser ifølge den fremlagte oppfinnelse hvor flere beholdere 60 er anbragt i skive 70, er skiven 70 typisk først forseglet på én side med et gjennomtrengbart tetningsmateriale. Det fint oppdelte materiale 64 som skal dispenseres tilføres så til mangfoldet av beholdere 60 anbragt i skiven 70 og beholderne 60, er så hermetisk forseglet ved å tette den andre siden av skiven 70 enten med en fjernbar tetning eller med gjennomtrengbart tetningsmateriale.

Anordningene og beholderne ifølge den fremlagte oppfinnelse er laget av konvensjonelle materialer og ved konvensjonelle teknikker kjent for de som har vanlig kunnskap på fagområdet. For å sikre enkel fremstilling av slike anordninger og beholdere, er det fordelaktig å benytte et lett bearbeidet plast hvor dette er hensiktsmessig.

Det vil fremgår for den faglærte håndverker i lys av omtalen av den fremlagte oppfinnelse, at utforminger av hoveddel 20, holder 40, gjennomtrenger 26 og/eller gjennomtrengere 26, 52 forskjellig fra de som er vist, kan utnyttes uten å avvike fra tanken og omfanget av oppfinnelsen.

For eksempel kan holder 40 forbindes til hoveddelen 20 ved forskjellige vinkler som illustrert i fig. 9:

Fig. 9A viser en 45° vinkel, fig. 9B og 9C viser en 90° vinkel, og fig. 9D en 30° vinkel. I enda en annen utførelse vist i fig. 8 er hoveddel 20, holder 40 og gjennomtrengere 26 og 52 anordnet i parallell, dvs. ved 0° vinkel. Dessuten kan utgaven vist i fig. 8 medbringes i lommen og er mindre iøynefallende ved bruk, og har et slags pennlignende utseende.

Under bruk fjernes dekslet 44 til utførelsen vist i fig. 8, den forseglede beholder 60 innsettes i holderen 40, og bunntetningen til beholder 60 gjennombores. Dekselet 40 erstattes og presses tilbake for å trenge gjennom topp-tetningen. Etter fjerning av støvdekselet 54, plasserer brukeren munnstykket 24 i munnen og inhalerer. I foretrukken utførelse er dimensjonene som følger: total lengde, 76,2-152,4 mm; diameter 6,35-19,05 mm; lengde av hoveddel 20, 50,8-101,6 mm, lengde av deksel 44 38,1-63,5 mm, lengde av gjennomtrenger 26, 25,4-44,45

mm; og lengde av gjennomtrenger 52, 9,525-19,05 mm. I en slik foretrukket utførelse for oral inhalering, var den nødvendig pusten for aktivering av anordningen bare 25 l/min. Dimensjonene til denne anordningen var som følger: total lengde på 85,725 mm; en innsidediameter på 8,128 mm ved den bredeste seksjonen, og 6,35 mm ved den smale seksjonen til venturiet; hoveddel 20, lengde på 57,15 mm; holder 40, lengde på 9,525 mm; gjennomtrenger 26, lengde på 27,94 mm; og gjennomtrenger 52, lengde på 12,7 mm.

I tilpasningene av utførelsen vist i fig. 8 for nasal inhalering, er den innvendige diameter redusert for å begrense luftstrømmen for avlevering. For eksempel kan den smaleste seksjonen av venturiet reduserer til 4,75 mm i diameter for å begrense luftstrømmen. Dessuten er enden 24 til hoveddel 20 tilpasset til å passe den menneskelige nese, og i noen slike utførelser er den bøyd oppover ved en 30° vinkel for velvære ved bruk. Unntatt diameteren er basis-dimensjonene lik de som vist ovenfor.

Som rikelig illustrert ved forskjellige utførelser ifølge den fremlagte oppfinnelse beskrevet heri, ved å følge forklaringene av den fremlagte oppfinnelse, kan en som er ordinært faglært på området variere konstruksjonen av de omtalte anordninger ved å utnytte vanlig kjennskap på området for å møte kravene til et spesielt fint oppdelt materiale, spesiell bruker osv.

For å illustrere avleveringsfordelene til inhalasjonsanordningen ifølge den fremlagte oppfinnelse, ble administrasjon av kortisol-tritiert (tritium-behandlet) (H3-kortisol) ved å benytte en inhalasjonsanordning i likhet med den som vist i fig. 1 og 3A, sammenlignet med konvensjonell oral administrasjon av H3-kortisol ved å teste urinen til mottakere av H3-kortisolet for dets tilstedeværelse.

Fritt urmetabolisert H3-kortisol til stede i urinen påviser mengden av H3-kortisol i sirkulasjon. Ved fritt kortisol menes kortisol som ikke har blitt forandret av leveren. Det er kjent at når kortisol innåndes, inaktiveres eller metaboliseres en god del i leveren.

Fig. 10 viser at mer fritt H3-kortisol ble utskilt i en 24 timers periode i urinen når H3-kortisolet ble administrert via en inhalasjonsanordning ifølge den fremlagte oppfinnelse sammenlignet med svelging. Fig. 11 viser at inhalert kortisol er mer direkte tilgjengelig for ekskresjon i urinen ved tidligere tidspunkt enn svelget kortisol. Disse resultatene gir meget gode indirekte bevis på at det inhalerte kortisol

ikke bare ble svelget, men kom frem til det alveolare epithel og, således gikk inn i systematisk sirkulasjon på en måte nærmest lik intravenøs avlevering av H3-kortisol. I motsetning var det nedsvelgede kortisol hurtig metabolisert av leveren fordi det ble absorbert av tarmen inn i den portale sirkulasjonen.

En anordning lik den som vist i fig. 1 og 3A ble testet for å bestemme dens leveringsnøyaktighet.

En beholder lik den som vist i fig. 3A og 5 ble fylt med 3,24 mm av fint oppdelt materiale og plassert i holderen 40 til anordningen lik den som vist i fig. 1 og 3A. Det var ikke nødvendig å fremskaffe beholderen med en fjernbar tetning 62, fordi det fint oppdelte materialet ble dispensert straks etter at det ble plassert i beholderen. Fremgangsmåten for uttømming var ved hjelp av en håndvakuumpumpe med et volum omtrent likt en menneskelunge. En konstant slaglengde ble benyttet ved dispensering for å minimalisere variasjonen. Like etter dispensering ble beholderen fjernet fra anordningen og veid igjen, og det gjenværende av det fint oppdelte materialet ble bestemt. Denne prosessen ble gjentatt trettifem ganger. Beholderen ble i virkeligheten renset ved hver levering, og det gjenværende var meget konstant og meget lite. Derfor ble meget nøyaktig doseavlevering oppnådd ved bruk av anordningen ifølge den fremlagte oppfinnelse.

Denne oppfinnelse vil videre forstås med referanse til de følgende eksempler.

Eksempel 1: Administrasjon av tritiert kortisol

En anordning lik den som vist i fig. 1 og 3A ble benyttet i dette eksempel.

H3-kortisol for inhalering og for oral innføring ble preparert som følger: 100 mg kortisol ble veid i en ren smeltedigel. 200 mm av H3-kortisol oppløst i etanol ble tilført pulveret, og deretter ble etanolen fordampet i et tørkeapparat og prøven blandet godt. Blandingen av umerket og H3-kortisol ble jevnet med en rustfri skjeformet spatel av stål. 5 mg av denne blandingen ble veid på glassene-papir og så plassert i en ampulle som inneholder 0,5 ml vann og 5,0 ml av pico-fluor. Omtrent 6523223 tellinger pr. min/5 mg ble forberedt, som ga en spesifikk aktivitet for H3-kortisolet på 1279063 tellinger/min/ml.

10 mg av H3-kortisolet ble administrert til en person ved bruk av en inhalasjonsanordning ifølge den fremlagte oppfinnelse og oralt til en annen person.

Papiret og verktøyet som benyttes for veiing, så vel som inhalasjonsanordningen, ble vasket med etanol, og mengden av H3-kortisol funnet ble så omtrentlig trukket fra tellingene oppnådd ved doseinhalering og svelging.

Ekskresjon av fritt, umetabolisert kortisol som tritium, ble talt etter ekstraksjon fra urinen inn i diklormetan som ble tørket ned og talt. Målingen av fritt H3-kortisol ble utført via konvensjonelle radio-immunobestemmelsesprosedyrer etter preliminær purifikasjon av tynnsjiktkromotografi.

Fig. 10 viser at av de totale tellinger pr. minutt ekskretert, for en 24 timers periode, var prosenten som fritt H3-kortisol omtrent 25% for inhalert dose, og mindre enn
5% for svelget dose.

Fig. 11 viser tellinger pr. minutt for fritt H3-kortisol ekskretert over en 24 timers periode for både oral svelging og inhalering av den samme dose. Det kan sees at det var tidlig stigning i tellingen pr. minutt av fritt H3-kortisol etter inhalasjon som ikke observeres i urinen til et individ etter svelging av det merkede kortisol.

Disse resultatene indikereret at det inhalerte H3-kortisol nådde det alveolare epithel og den systematiske sirkulasjonen, mens det svelgede kortisol ble metabolisert hurtig på grunn av at det ble absorbert av tarmen inn i den portale sirkulasjon.

PATENTKRAV

1. Anordning for oral eller nasal inhalering,
karakterisert ved at den omfatter:

en hoveddel (20) med en første passasje (22) derigjennom, en første ende (24) av nevnte passasje for innsetting i en munn eller nese til en bruker, og en andre ende (27) av nevnte første passasje for inntak av luft i samsvar med en brukers inhalering;

en holder (40) forbundet til hoveddelen (20) mellom de første og andre endene (24,27) av den første passasjen (22) for å motta en beholder (60) med fint oppdelt materiale (64) i en åpning dannet deri med en andre passasje dannet gjennom holderen (40), en første ende av nevnte andre passasje som kommuniserer med den første passasjen og en andre ende av nevnte andre passasje, som strekker seg til et ytre av hoveddelen (20) for inntak av luft i samsvar med en brukers inhalering; og

minst én gjennomtrenger (26) plassert i den andre passasjen,

hvori luft trukket gjennom de første og andre passasjene er blandet før den går ut av den første enden (24) av den første passasjen (22).

2. Anordning for oral eller nasal inhalering av et fint oppdelt materiale (64),
karakterisert ved at den omfatter:

en hoveddel (20) med en første og andre ende (24,27) med en første passasje (22) som strekker seg derigjennom og en andre passasje forbundet med den første passasjen mellom de første og andre endene av hoveddelen (20), nevnte første passasje (22) har en åpning ved den første enden (24) av hoveddelen (20) for innsetting i en munn eller nese til en bruker, og en åpning ved den andre enden (27) av hoveddelen (20) for inntak av luft i samsvar med en brukers inhalering, nevnte andre passasje kommuniserer med den første passasjen (22) ved en første ende (24) til den andre passasjen (26);

minst en beholder (60) med fint oppdelt materiale (64) forbundet med hoveddelen (20) og som kommuniserer med en andre ende (27) av den andre passasjen, nevnte beholder (60) danner en første og andre forseglet ende i kommunikasjon med den andre passasjen, hver ende av nevnte beholder er uforseglbar for

å tillate luft å strømme gjennom beholderen (60) og den andre passasjen for å støte ut det fint oppdelte materiale (64) fra den første enden (24) av den andre passasjen; og

minst en gjennomtrenger (26) plassert innen den andre passasjen for åpning av minst en ende av minst en beholder (60), hvori når begge endene av beholderen (60) er uforseglet, samarbeider luft trukket gjennom den første passasjen (22) med luft trukket gjennom beholderen (60) og den andre passasjen for å utdele det fint oppdelte materiale (64) fra beholderen (60).

3. Anordning i henhold til krav 1,
karakterisert ved at minst en gjennomtrenger (26) omfatter en nål.

4. Anordning ifølge krav 1,
karakterisert ved at minst en gjennomtrenger (26) er omtrent sylindrisk og er utformet og plassert for å gjennomtrenge en beholder (60) mottatt i holderen (40).

5. Anordning ifølge krav 1,
karakterisert ved at den første passasjen (22) til hoveddelen (20) omfatter et venturi anbrakt mellom de første og andre endene (24,27) av den første passasjen (22), nevnte venturi danner en mindre diameter.

6. Anordning ifølge til krav 5,
karakterisert ved at minst en gjennomtrenger er plassert ved den mindre diameteren.

7. Anordning ifølge krav 1,
karakterisert ved at gjennomtrengeren (26) omfatter en nål med en gjennomtrengningsende som er vinklet ved en 30 - 45° vinkel, nevnte gjennomtrengningsende har en topp og en kant, nevnte kant er lokalisert motsatt nevnte topp, hvor nevnte gjennomtrengningsende er spisset i nærheten av toppen og avrundet i nærheten av kanten.

8. Anordning ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at minst en gjennomtrenger omfatter:

minst en første gjennomtrenger (26) utvidelig fra den første passasjen (22) inn i nevnte holder (40) og som danner den andre passasjen; og

minst en andre gjennomtrenger (52) utvidelig inn i holderen (40) ved en ende midt i mot den første gjennomtrengeren (26), nevnte andre gjennomtrenger (52) er hul for å danne en passasje som er åpen til det indre og det ytre av holderen (40), og nevnte andre gjennomtrengerpassasje er i stand til å kommunisere med den andre passasjen.

9. Anordning ifølge til krav 8,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den videre omfatter en inngrepsinnretning for å forårsake at de første og andre gjennomtrengerne (26,52) strekker seg inn i holderen (40).

10. Anordning følge krav 8,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den videre omfatter inngrepsinnretning for å forlenge den i det minste ene andre gjennomtrenger (52) inn i nevnte holder (40).

11. Anordning ifølge krav 10,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den videre omfatter et deksel med minst en åpning, nevnte deksel er plassert for minst delvis å dekke holderen (40).

12. Anordning for den orale eller nasale inhalering av et fint oppdelt materiale (64), k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

en hoveddel (20) som har en første og andre ende med en første passasje (22) som strekker seg derigjennom, nevnte første passasje (22) har en åpning ved den første enden av hoveddelen (20) for innsetting i en munn eller nese til en bruker og en åpning ved den andre enden (27) av hoveddelen (20) for inntak av luft i samsvar med en brukers inhalering;

minst en beholder (60) med fint oppdelt materiale (64) forbundet med hoveddelen (20), nevnte beholder (60) har en første og andre forseglet ende, hver ende av nevnte beholder er uforseglbar for å tillate utstøting av det fint oppdelte

materiale (64) derfra;

minst en gjennomtrenger (26) for gjennomtrenging av minst en ende av den i det minste ene beholder (60), nevnte gjennomtrenger (26) danner en andre passasje derigjennom som kommuniserer med den første passasje (22), ved en første ende (24) og et ytre av hoveddelen (20) ved en andre ende (27);

hvori når de forseglede endene av beholderen (60) er uforseglet, samarbeider luft trukket gjennom den første passasjen (22) med luft trukket gjennom beholderen (60) og den andre passasjen for å utdele det fint oppdelte materiale (64) fra beholderen (60).

13. Anordning ifølge krav 12,
k a r a k t e r i s e r t v e d at beholderen (60) danner en høyde som strekker seg mellom de første og andre endene (24,27) og den i det minste ene gjennomtrenger (26) strekker seg fra den første passasjen (22) og gjennom holderen (40) for en avstand større enn høyden av beholderen (60) for både å gjennomtrenge og åpne beholderen (60).

14. Anordning ifølge krav 12,
k a r a k t e r i s e r t v e d at beholderen (60) er en sylindrisk utformet patron delvis fylt med et fint oppdelt materiale (64).

15. Anordning ifølge krav 12,
k a r a k t e r i s e r t v e d at både beholderen (60) og den i det minste ene gjennomtrenger (26) er sylindriske og den første enden (24) av beholderen (60) er anbrakt tilstøtende hoveddelen (20), idet beholderen (60) er i holderen (40), nevnte beholder (60) har en diameter som er 10 til 15% større enn diameteren til gjennomtrengeren (26).

16. Anordning ifølge krav 12,
k a r a k t e r i s e r t v e d at minst en beholder (60) er en skive som omfatter et flertall av beholdere (60) som hver inneholder et fint oppdelt materiale (64).

17. Anordning ifølge krav 16,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den videre omfatter låseinnretning for å låse skiven i posisjon hver gang en beholder (60) er anbrakt tilstøtende den i det minste ene gjennomtrenger (26).

18. Anordning ifølge krav 12,

k a r a k t e r i s e r t v e d at gjennomtrengeren (26) ved en gjennomtrengningsende er vinklet til en 30 til 45° vinkel, en topp av nevnte gjennomtrengningsende er spisset og en kant av nevnte gjennomtrengningsende motsatt spissen er avrundet, slik at en hempe er skapt i en overflate ved en ende av den forseglede beholderen, når gjennomtrengeren (26) gjennomtrenger den forseglede beholderen, nevnte hempe er hengslet og holdt mot en indre overflate av beholderen ved gjennomtrengeren (26) for å unngå en brukers innføring.

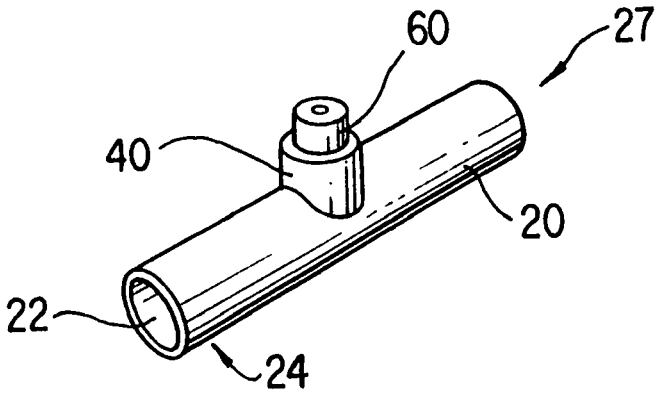


FIG. 1

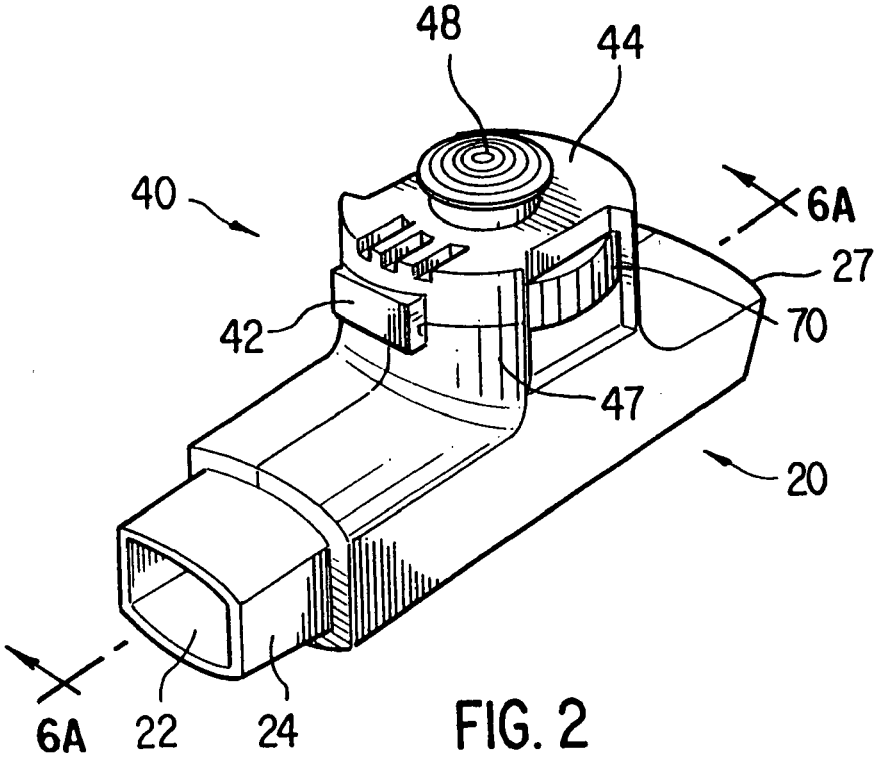


FIG. 2

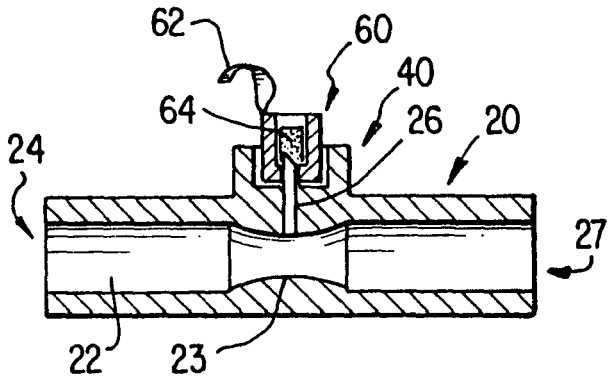


FIG. 3A

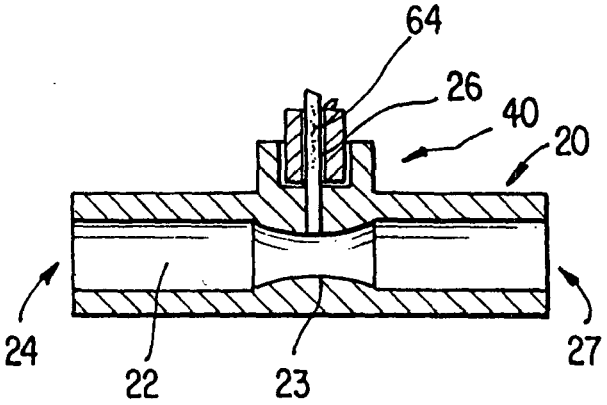


FIG. 4

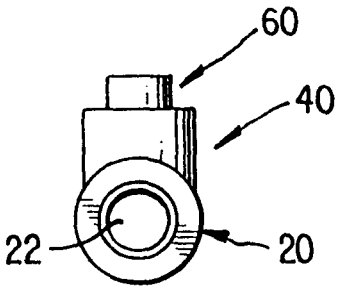


FIG. 3B

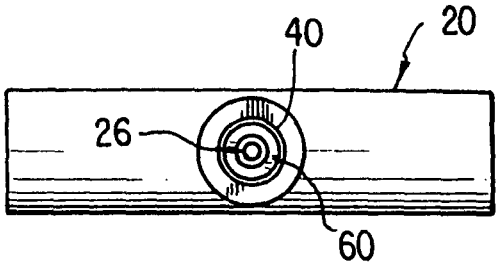


FIG. 3C

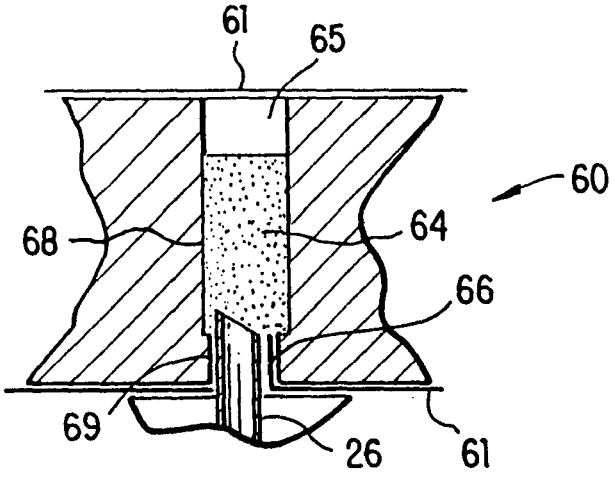


FIG. 5

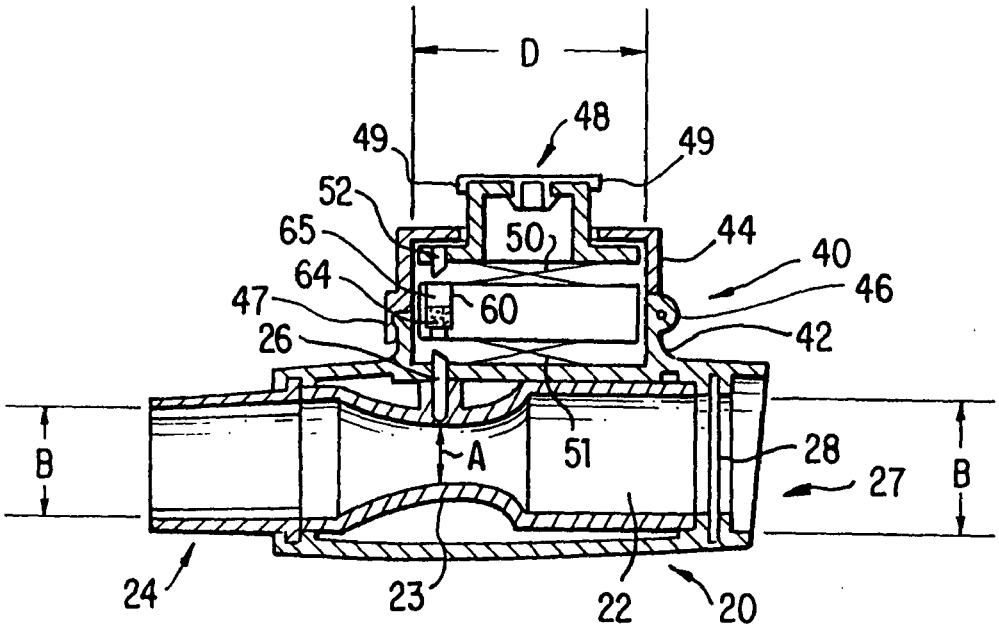


FIG. 6A

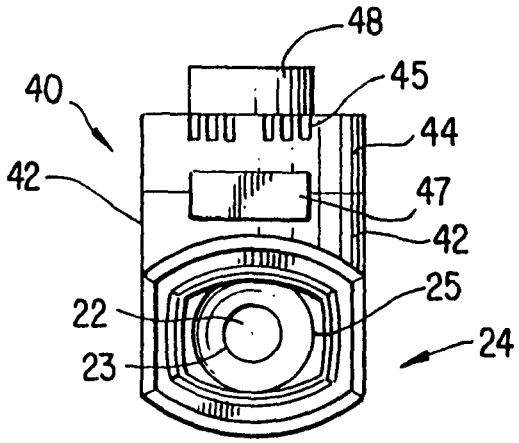


FIG. 6B

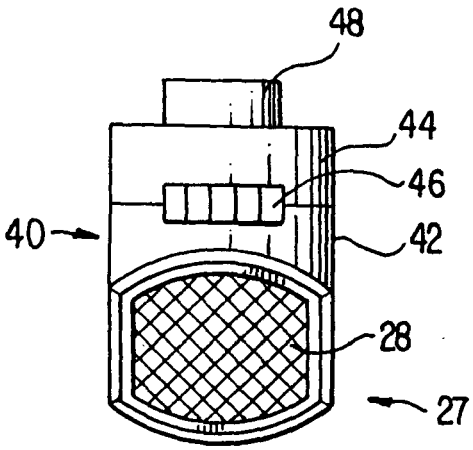


FIG. 6C

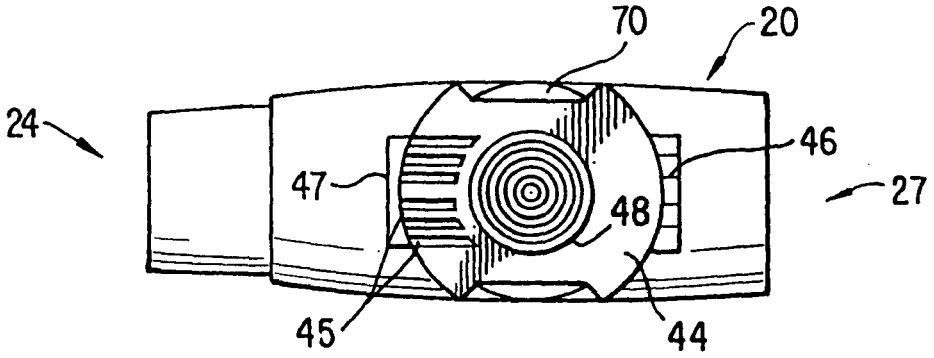


FIG. 6D

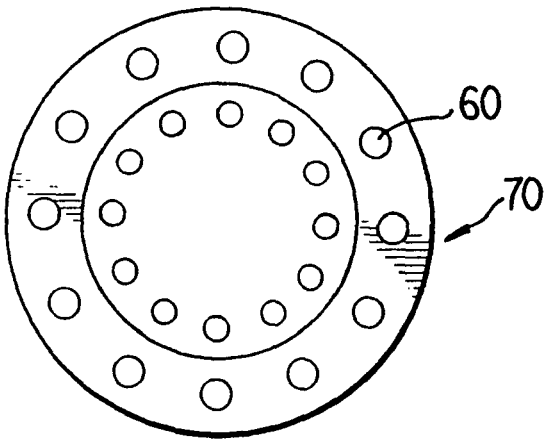


FIG. 7A

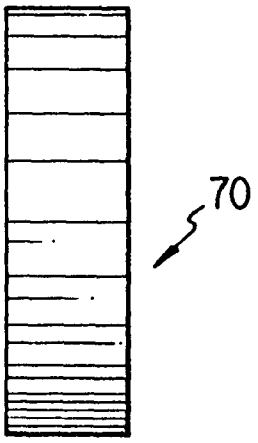


FIG. 7B

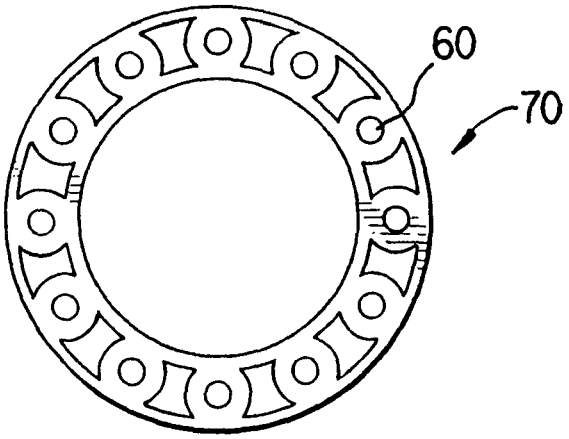


FIG. 7C

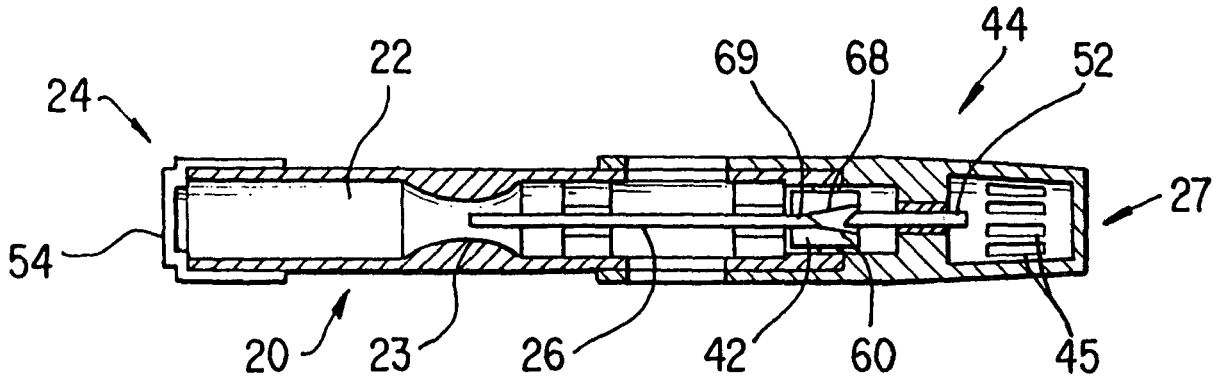


FIG. 8

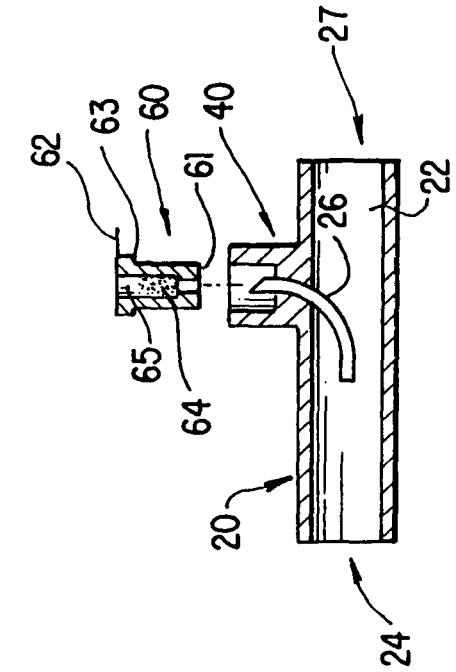


FIG. 9C

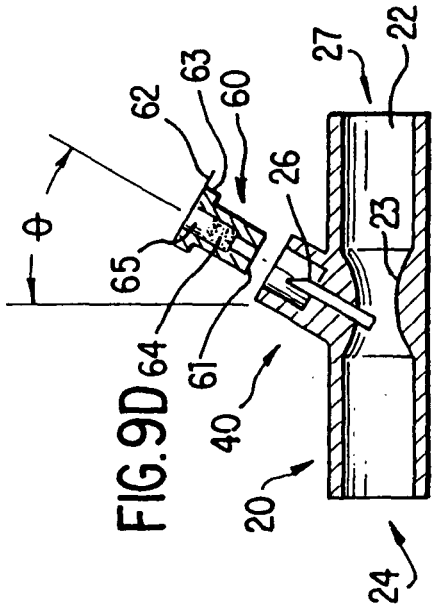


FIG. 9D

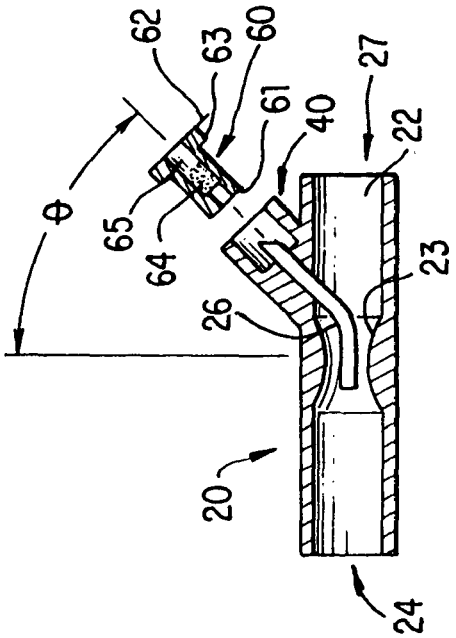


FIG. 9A

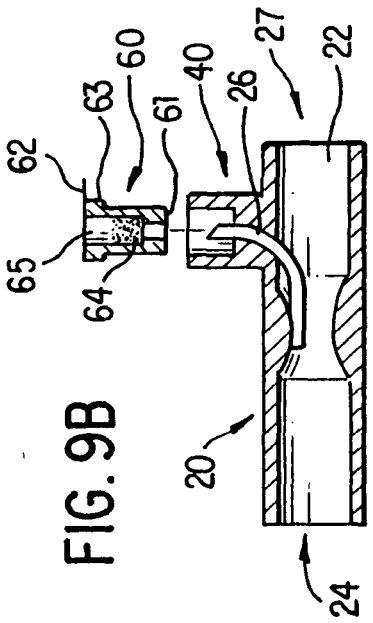


FIG. 9B

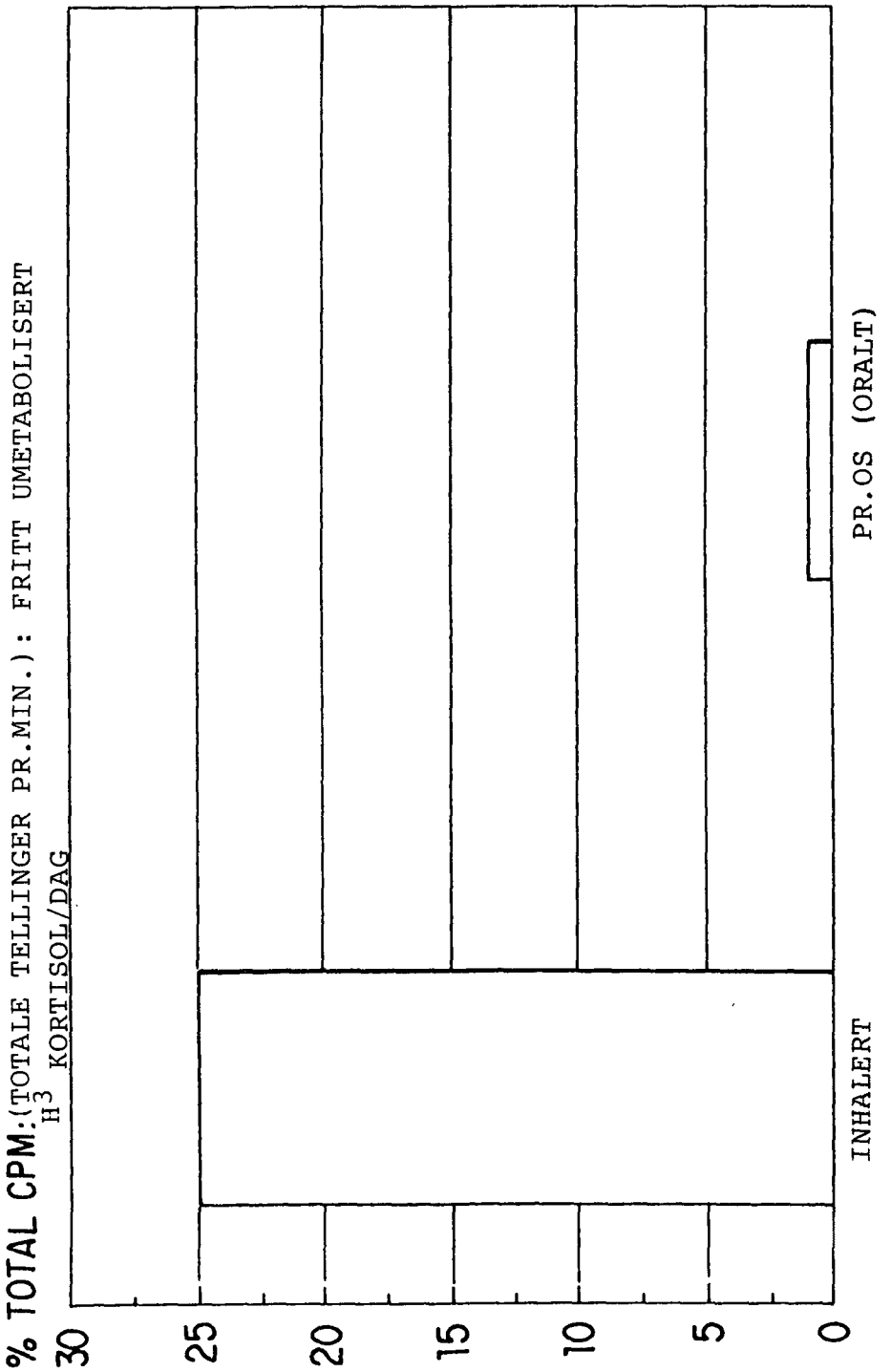

% TOTAL CPM:(TOTALE TELLINGER PR.MIN.): FRITT UMETABOLISERT H3 KORTISOL/DAG
30
25
20
15
10
5
0
INHALERT
PR.OS (ORALT)
KORTISOL-INNTAKSMÅTE

FIG. 10

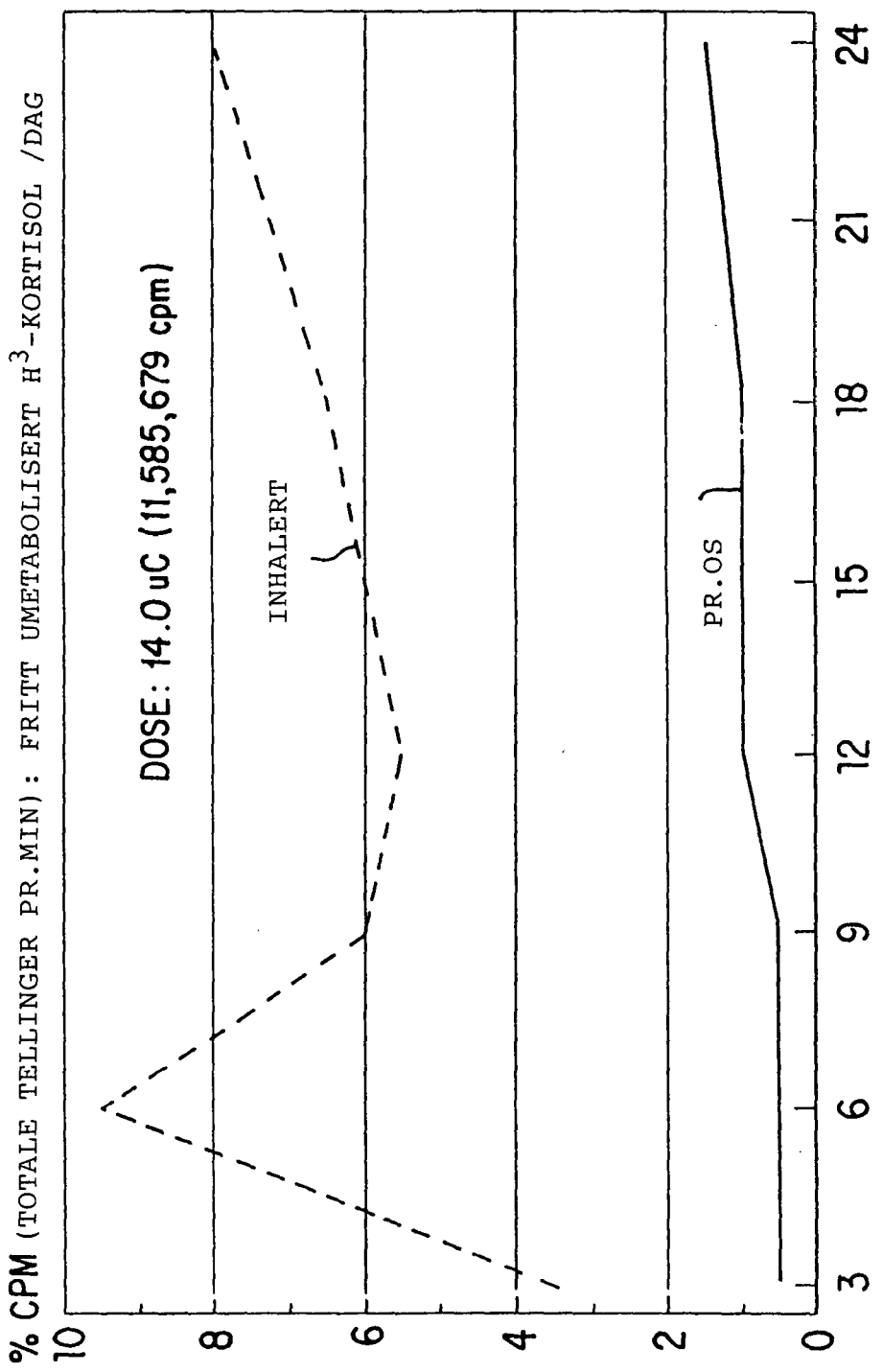

% CPM (TOTALE TELLINGER PR.MIN): FRITT UMETABOLISERT H3-KORTISOL /DAG
DOSE: 14.0 uC (11,585,679 cpm)
INHALERT
PR.OS
10
8
6
4
2
0
3
6
9
12
15
18
21
24
TID (TIMER)

FIG. 11