



(12) PATENT

(19) NO

(11) 340720

(13) B1

NORGE

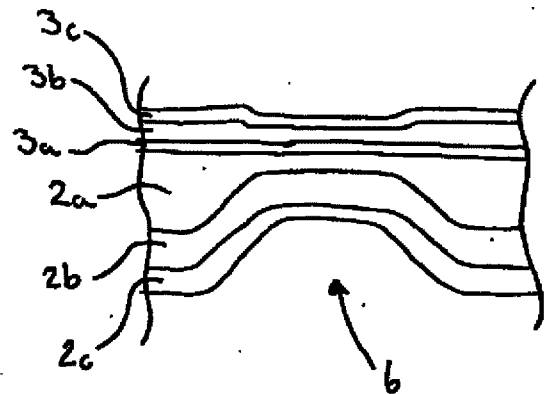
(51) Int Cl.  
A61M 15/00 (2006.01)

### Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20075198	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.04.13 PCT/EP2006/061606
(22)	Inng.dag	2007.10.11	(85)	Videreføringsdag	2007.10.11
(24)	Løpedag	2006.04.13	(30)	Prioritet	2005.04.15, GB, 0507710.2
(41)	Alm.tilgj	2008.01.14			
(45)	Meddelt	2017.06.06			
(73)	Innehaver	Vectura Delivery Devices Ltd, 1 Prospect West, GB-SN146FH CHIPPENHAM, WILTSHIRE, Storbritannia			
(72)	Oppfinner	Stephen William Eason, The Priory, Half Moon Lane, Redgrave, GB-IP221RX DISS, NORFOLK, Storbritannia Peter Alan Evans, 50 Main Street, Little Downham, GB-CB62ST ELY, CAMBS, Storbritannia Quentin John Harmer, 10 Cambridge Road, GB-CB59NJ WATERBEACH, CAMBRIDGE, Storbritannia Andreas Mark Meliniotis, 14 St Kilda Avenue, GB-CB42QB CAMBRIDGE, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	<b>Blæreinnpakning</b>
(56)	Anførte publikasjoner	US 6155423 A US 6055794 A US 6705467 B1 US 4286712 A WO 01/94098 A1 US 5630308 A US 3909582 A FR 2381611 A1 DE 19613959 A1 US 2358246 A
(57)	Sammendrag	

En blærepakning som omfatter flere avstandsliggende hulrom som hvert er konfigurert for å motta og oppbevare en enkeltvis dose medikament for inhalering av en bruker. Pakningen omfatter et folielag og et ytre polymerlag og hvert blærehulrom eller antall blærehulrom er separert fra et nærliggende blærehulrom eller et antall nærliggende blærehulrom av et svekkelsesområde formet ved vesentlig å fjerne eller forflytte en del av det ytre polymerlag fra folielaget.



Oppfinnelsen angår en blærepakning og især et bånd av blærer som brukes for å oppbevare enkeltdose av medikament i tørr, pulverisert form før den etterfølgende inhalering av hver dose av en pasient ved å bruke en inhaleringsinnretning forsynt med en indekserings- og gjennomhullingsmekanisme, og i hvilken båndet blir forhåndslestet eller festet av pasienten klar til bruk. Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for å skille en brytningslinje i en blærepakning ifølge oppfinnelsen, en innretnings- eller tetteverktøy for å skille brytningslinjen enten under eller etter fremstilling av blærepakningen og en inhaleringsinnretning som inneholder et bånd av blærer ifølge oppfinnelsen.

Oral- eller nasallevering av et medikament for å bruke en inhaleringsinnretning er en særlig anvendelig fremgangsmåte for administrering av medikamenter ettersom disse innretningene er relativt lett å bruke for en pasient både hjemme og på et offentlig sted. Så vel som levering av medikament for å behandle lokale sykdommer i luftveiene og andre åndsrettede problemer, har det også nylig vært brukt for å levere medikamenter til blodstrømmen via lungene for derved å unngå behov for hypodermiske injeksjoner.

I én type inhaleringsinnretning for en konvensjonell avmålt dose, blir det pulveriserte medikament holdt i et reservoar med en dispenseringsinnretning som kan måle ut og dispensere en bestemt mengde pulver for hver dose. Imidlertid har disse innretningene en dårlig evne til å måle dosen, spesielt når størrelsen av denne er relativt liten, eller som det er vanskelig nøyaktig å måle ut små mengder av tørt pulver i en slik innretning. Det er også vanskelig å beskytte medikamentet mot inntrengning av fuktighet og å tette medikamentet mot atmosfæren inntil det er behov for å administrere medikamentet.

I betraktning av det foregående har det vært vanlig å forhåndsemballere pulvermedikamentet i enkelte doser, vanligvis i form av kapsler eller blærer som hver inneholder en enkelt dose av pulveret som har blitt nøyaktig og konsekvent målt. En folieblære er å foretrekke fremfor kapsler etter som hver dose blir beskyttet mot inntrengning av vann og gasser, for eksempel oksygen i tillegg at de kan skjermes mot lys og UV-bestråling som kan ha en negativ virkning på leveringsegenskapene til inhalatoren hvis en dose blir eksponert for dette.

Inhaleringsinnretninger som mottatt en blærepakning eller remse av blærepakninger er kjent. Aktivering av innretningen får en mekanisme til å indeksere og gjennomhulle en blære, slik at når pasienten inhalerer blir luft suget gjennom blæren som holder dosen og som deretter bæres ut av blæren gjennom innretningen og via pasientens luftveier ned til lungene.

En blærepakning omfatter generelt en bunn med et antall avstandsliggende hulrom som danner blærer som rommer de enkelte doser av medikamentet og et lokk i

form av en generell plan plate som blir tettet til bunnen unntatt i området for hulrommene, ved hjelp av et tetningsverktøy som trykker bunnen og lokkmaterialet sammen rundt hvert hulrom. Verktøyet blir varmet, slik at lokket blir tettet til bunnen under sammentrykningstrinnet. Bunnmaterialet er typisk et laminat som omfatter et polymerlag i kontakt med medikamentet, et mykherdet aluminiumslag og et ytre polymerlag. Aluminiumet utgjør en fuktighets- og oksygenbarriere mens polymerlaget hjelper til å feste folien til det varme, tettende lokkmaterialet og gir et relativt inert lag i kontakt med medikamentet. Mykherdet aluminium er duktilt, slik at det kan "kaldformes" til en blæreform. Det er typisk 45 µm tykt. Det ytre polymerlag gir ekstra styrke og holdbarhet av laminatet.

Lokkmaterialet er typisk et laminat som omfatter varmetaleslakk, hardt valset aluminiumslag (typisk 20-30 µm tykt) og et ytre lakklag. Den varmetettende lakk bindes til polymerlaget i bunnfolielaminatet under varmesettingen for at tilveiebringe en tetning rundt toppen av blærehulrommet. Aluminiumslaget er hardvalset for å gjøre det lettere å gjennomhule blæren ved hjelp av inhaleringsinnretningen for å få adgang til medikamentet. Materialet for polymerlaget i kontakt med medikamentet omfatter polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP) og polyetylen (PE). Når det gjelder PE kan varmetaleslakken på folielokket erstattes med enda et lag av PE. Ved varmetalesingen smelter de to lagene av PE for å bli sveiset til hverandre. Det ytre polymerlag av bunnfolien er typisk orientert polyamid (oPA). Polymerlaget i kontakt med medikamentet er typisk PVC med en tykkelse på 60 µm. Imidlertid kan et tynnere lag av 30 µm eller 15 µm brukes for eksempel når det er ønskelig med et mer fleksibelt laminat.

Det vil fremgå at forskjellige typer medikamenter av forskjellig grad av følsomhet for forskjellige miljøpåvirkninger, og således vil en folieblære av den ovennevnte type gi god miljøbeskyttelse for medikamentet og beskytte det mot inntrengning av fuktighet, oksygen og andre gasser. Folien beskytter også medikamentet mot lys. Selv om selve foliematerialet er ugjennomtrengelig for fuktighet og gass, forutsatt at det ikke er punktert, er polymerlagene permeable i større eller mindre utstrekning. Permeabiliteten defineres typisk av en fuktighets- eller en gassoverføringsrate over et gitt tidspunkt. Overføringsraten avhenger av type materiale, tykkelsen av det permeable lag og avstanden av overgangsbannen. Således blir beskyttelsesnivået delvis bestemt av bredden av tetningen rundt blæren ettersom denne bestemmer avstanden som fuktigheten eller oksygenet må vandre gjennom polymerlaget fra kanten av folielaminatet til blærehulrommet.

I et bånd av blærer kan det oppstå inntrengning fra kanten av båndet eller fra en nærliggende blære som har blitt punktert. Således bør bredden av tetningen opprettholdes både for blærehulrommet til kanten av båndet og fra ett blærehulrom til et nærliggende blærehulrom. Denne avstanden mellom blærehulrommene eller

tetningsbredden bør være minst 2 mm selv om minst 2,5 mm er mer foretrukket når medikamentet ikke er særlig følsomt for miljøfaktorer. Imidlertid vil en større avstand, for eksempel 3, 4 eller 5 mm gi bedre miljøbeskyttelse og bør brukes når medikamentet er mer følsomt for miljømessige faktorer.

5 Det er ønskelig at en inhaleringsinnretning, for eksempel en innretning som brukes for å behandle åndedrettssykdommer som for eksempel astma eller COPD, vil kunne inneholde tilstrekkelige doser for minst én måneds forbruk. Typisk kreves det en inhalator med 30 blærer (for én daglig dose) eller 60 blærer (for en dose på to ganger daglig). Det er kjent fra GB2242134 å kunne tilveiebringe en innretning som kan motta  
10 et individuelt tett folieblærebånd 60 doser hvor lokket skrelles vekk fra bunnen av båndet av innretningen for å få adgang til dosen. Imidlertid er innretningen i dette dokumentet forsynt med kamre for å motta både den brukte blærebunnen og lokket som har blitt skrelt vekk fra bunnen, og dette gjør innretningen unødvendig stor.

En alternativ fremgangsmåte er å kunne løsne brukte blærer fra de ikke-brukte  
15 blærer som blir igjen på båndet, slik at de brukte blærene kan kastes. Dette gjør innretningen mindre etter som det ikke lenger blir nødvendig å oppbevare brukte blærer i innretningen.

Et problem med å løsne brukte blærer er at de utvendige og innvendige polymerlag på bunnfolielaminatet gjør den vanskelig å rive. Det er derfor kjent, for  
20 eksempel fra EPO0469814A å forsyne båndet med en rekke perforeringer i folien mellom blærene for å gjøre det lettere å skille dem fra hverandre ved rivning langs perforeringene. Når et bånd er forsynt med perforeringer må imidlertid avstanden mellom blærene økes og kanskje dobles siden folien blir skåret av perforeringsbehandlingen og følgelig kan frembringe et brudd i fuktighetstetningen. En  
25 økning av avstanden mellom nærliggende blærer øker tetningsavstanden, dvs. avstanden som fuktighet eller gass må vandre for å kunne nå medikamentet og gjenoppretter således miljøbeskyttelsen til et tilsvarende nivå som finnes i et blærebånd som ikke er forsynt med perforeringer. Imidlertid er ulempen med økning av avstanden mellom nærliggende blære at den resulterende blærebånd blir vesentlig lenger og at  
30 det således krever en større innretning for å romme denne. I en innretning som er forsynt med en indekseringsmekanisme for trinnvis økning av blærene til en gjennomhullingsposisjon, krever en økning av avstanden mellom blærene videre en trinnvis større økning for å forflytte blærebåndet, hvilket fører til en økning av kompleksiteten eller størrelsen av indekseringsmekanismen.

35 Dokumentet US 6155423 A omhandler blærepakninger som omfatter brytbare doseringsformer.

I henhold til den foreliggende oppfinnelse er det tilveiebrakt en blærepakning som angitt i krav 1, og en fremgangsmåte for å frembringe et svekkelsesområde i en blærepakning som angitt i krav 14, samt en inhaleringsinnretning som angitt i krav 18.

Oppfinnelsen søker å tilveiebringe en blærepakning som kan rives men som løse eller vesentlig minske problemene tilknyttet en perforeringsremse. Især søker oppfinnelsen å tilveiebringe et bånd som gjør det lettere å skille fra hverandre brukte blærer fra de som er igjen og gjør det mulig å opprettholde en minimumsavstand mellom blærene uten å kompromittere integriteten av tetningen mellom blærene og miljøbeskyttelsen tilveiebrakt av tetningen.

Det beskrives en blærepakning som omfatter flere avstandsliggende blærehulrom som hver er konfigurert for å motta og oppbevare en enkel dose med medikament for inhalering av en bruker, der pakningen omfatter et folielag, et ytre polymerlag og et svekkelsesområde formet ved vesentlig å fjerne eller å forflytte en del av det ytre polymerlag fra folielaget mellom hvert blærehulrom eller et antall blærehulrom.

Pakningen omfatter et innvendig polymerlag på folien, og svekkelsesområdet er formet ved vesentlig å forflytte det innvendige polymerlag i tillegg til vesentlig å fjerne eller forflytte det ytre polymerlag fra folien.

Blærepakningen omfatter en bunndel hvor blærehulrommene er anordnet og et vesentlig plant lokk som tetter blærehulrommene.

Blærepakningen i form av et langstrakt bånd av blærer og foretrukket et svekkelsesområde anordnet mellom hver blære av båndet. Fortrinnsvis er svekkelsesområdet i form av et enkelt, smalt bånd eller linje og strekker seg over båndet vesentlig i rett vinkel i forhånd til båndets langsgående kanter.

Båndet er tilstrekkelig fleksibelt for at det kan vikles til en rull for innsettelse i en inhaleringsinnretning forsynt med en indekseringsmekanisme for å forflytte blærene én av gangen til en gjennomhullingsstasjon for at dosen deri kan nås og inhaleres av en pasient.

Selv om svekkelsesområdet kan være uberørt, er det også tenkt at ett eller flere svekkelsesområder i én utførelse kan være avbrutt. I dette arrangement blir det ytre polymerlag og eventuelt det indre polymerlag vesentlig fjernet eller forflyttet fra avstandsliggende områder som strekker seg langs hvert svekkelsesområde, slik at svekkelsesområdet blir anordnet ut fra en rekke svekkete og ikke-svekkete områder.

I en foretrukket utførelse kan et svekkelsesområde tilveiebringes ved en kant av en pakning for å gjøre det lettere å begynne en rivning. Ettersom kraften å begynne en rivning er større enn kraften som kreves å fortsette rivningen etter at den har blitt begynt, er et svekkelsesområde ved kanten av pakningen alene tilstrekkelig for å gjøre separeringen mulig.

I én utførelse kan kanten av pakningen omfatte et hakk eller et knekk eller en perforering eller et område som har blitt meget komprimert, skåret eller preget eller et

område som har blitt varmet og komprimert eller på annen måte svekket for å påbegynne en rivning.

Blærepakningen kan omfatte et lokk og en bunn der blærene blir anordnet i bunnen og svekkelsesområdet også er anordnet deri.

5 I en alternativ utførelse er svekkelsesområdene formet ved lokal smelting eller bortsmelting eller på annen måte svekkelse av det ytre polymerlag. I en foretrukket utførelse vil en laserstråle lokalt smelte, bortsmelte eller mykne eller på annen måte svekke det ytre polymerlag.

10 I alternative utførelser kan svekkelsesområdet formes ved å skjære med et dreierende eller rett blad (ofte kalt "kyss-skjæring") eller mekanisk forming ved å knipe mellom de to kantene eller ved lokalt støt eller lokalt trykk.

Hvis blærepakningen er forsynt med en anordning for å innlede en rivning hvor svekkelsesområdene møter kanten av pakningen for å gjøre det lettere å begynne en rivning langs svekkelsesområdene, kan disse formes på passende måte, herunder ved 15 kyss-skjæring, perforering, formskjæring, bruk av et varmt verktøy, tilførsel av trykk eller laserablasjon.

I en foretrukket utførelse er minst en del av del av svekkelsesområdet et smalt bånd eller linje. Svekkelsesområdet kan også omfatte et større område hvor linjen møter en kant av pakningen. I én bestemt utførelse strekker det smale bånd eller linjen 20 seg over pakningen mellom to forstørrede områder hvor endene av linjen møter pakningens kant.

Ifølge oppfinnelsen er det også tilveiebrakt en fremgangsmåte for å bevirke et svekkelsesområde i en blærepakning mellom nærliggende blærehulrom av pakningen som mottar og oppbevarer de enkelte doser av medikament for inhalering av en bruker 25 idet pakningen omfatter et folielag og et ytre polymerlag og fremgangsmåten videre omfatter trinnet med vesentlig å fjerne eller forflytte en del av det ytre polymerlag fra folielaget for å forme svekkelsesområdet.

Trinnet med vesentlig å fjerne eller forflytte en del av det ytre polymerlag fra folielaget for å forme svekkelsesområdet omfatter fortrinnsvis trinnet med å tilføre 30 varme og trykk til pakningen for å mykne eller smelte en del av det ytre polymerlag og komprimere og/eller skyve delen vekk fra folien i området.

I én utførelse omfatter fremgangsmåten trinnet med å skjære en del av pakningen i et område hvor et svekkelsesområde møter en kant av pakningen for å forme anordningen for å sette i gang en rivning i svekkelsesområdet.

35 Det er også tilveiebrakt en innretning for å bevirke et svekkelsesområde i en blærepakning mellom nærliggende blærehulrom av pakningen som mottar og oppbevarer de enkelte doser av medikament for inhalering av en bruker, idet pakningen omfatter et folielag og et ytre polymerlag og innretningen videre omfatter anordning for varme/eller komprimerende del av blærepakningen i et område hvor et

svekkelsesområde skal anordnes for vesentlig å fjerne eller forflytte en del av det ytre polymerlag fra folielaget.

Innretningen kan omfatte et varmet bladelement. Innretningen kan også omfatte et bunnelement på hvilken blærepakningen er anbrakt og stoppelementet som er opphengt fra det varmede bladelement som griper bunnelementet under formingen av svekkelsesområdet for å opprettholde en bestemt avstand mellom det varmede bladelement og bunnelementet.

Innretningen kan omfatte skjæreelementer som er opphengt fra det varmede bladelement for å skjære en del av pakningen i et område hvor et svekkelsesområde møter kanten av pakningen for å forme anordningen for å sette i gang en rivning i en svekkelseslinje.

I en annen utførelse omfatter anordningen for å varme en del av blærepakningen i et område hvor et svekkelsesområde skal anordnes for vesentlig å fjerne eller forflytte en del av det ytre polymerlag fra folielaget, en laser som kan konfigureres for å fjerne eller forflytte en del av det ytre polymerlag fra diskrete og separate områder langs hvert svekkelsesområde.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en inhaleringsinnretning som inneholder en blærepakning ifølge oppfinnelsen.

Selv om blærepakningen ifølge oppfinnelsen er tiltenkt for bruk i mange forskjellige innretninger, er den hovedsakelig tenkt for bruk i inhaleringsinnretningen som beskrevet i søkerens samtidig søkte internasjonale PCT-søknad nummer PCT/GB2004/004416 publisert som WO2005/037353 A1 som omfatter en aktuator for indeksering og gjennomhulling av hver av blærene og hvor brukte blærer fremtreder fra huset for å gjøre det lettere å fjerne dem fra de ikke-brukte blærer som blir igjen i huset.

I ovennevnte innretning blir et bånd av blærer viklet inne i innretningen. Imidlertid har det blitt konstatert at vikling av båndet ved folien kan komme under stor belastning nær svekkelsesområdene. Dette skyldes tykkelsen av laminatet og konsentrasjonen av belastning på grunn av uttynningen av laminatet ved svekkelsesområdet. Disse problemene minskes ved å bruke en kaldformet folie med et tynnere polymerlag i kontakt med medikamentet. Polymerlaget i kontakt med medikamentet er fortrinnsvis mindre enn  $60\mu\text{m}$  og mest foretrukket mellom  $15\mu\text{m}$  og  $40\mu\text{m}$  tykt. I særlig foretrukket utførelse er tykkelsen av polymerlaget  $30\mu\text{m}$ . Ikke bare reduserer et tynnere polymerlag belastningen tilført folien når båndet blir spolet, men et tynnere polymerlag gjør også laminat mye lettere å rive, spesielt etter at rivning har blitt påbegynt.

Det beskrives også et tetningsverktøy for å forestille en blærepakning, idet pakningen omfatter en bunndel med flere blærehulrom deri og en lokkdel for å feste til bunndelen over hulrommene for å tette dem etter at en dose er blitt anbrakt i hvert

blærehulrom, idet pakningen omfatter et folielag og ett eller flere polymerlag, der tetningsverktøyet omfatter en varmet flate for å komprimere og varme en blærebunn og lokk anbrakt på bunnen for at varmetettlokket til bunnen, der tetningsflaten omfatter opphøyde deler for vesentlig å komprimere laminatet og fjerne eller forflytte en del av et eventuelt ytre polymerlag fra folielaget for å forme et svekkelsesområde etter hvert som lokket blir varmetettet til bunnen.

Den varmede flate kan være knudret og de opphøyde områder er vesentlig på nivå med de øverste flater av det knudrete mønster. Alternativt kan det opphøyde området fremspringe fra det knudrete mønster med opptil 0,2 mm.

Det opphøyde området kan ha en første del for å danne et svekkelsesområde ved kanten av en pakning og et andre område for å forme et andre svekkelsesområde som strekker seg fra det første området fjernt fra pakningens kanter. Høyden av den første del fra overflaten kan være større enn høyden av den andre del fra overflaten.

Oppfinnelsen skal beskrives nærmere i detalj i det følgende, der

figur 1 viser et siderisnet snitt gjennom en del av et bånd av blærer som viser to nærliggende blærer før behandlingen av båndet for å danne en svekkelseslinje mellom dem, idet tykkelsen av materiallagene hvorfra båndet er formet er vist overdrevet for lettere å forstå båndets konstruksjon,

figur 2 viser en del av avsnittet på figur 1 mellom linjene A-A og B-B på figur 1 og etter at en svekket linje mellom nærliggende blærer har blitt formet,

figur 3 viser et forenklet perspektivriss av et verktøy som brukes for å forme svekkelseslinjene mellom blærer og viser et bånd av blærer hvor tre svekkelseslinjer allerede har blitt formet,

figur 4A-4D viser alternative snitt gjennom bladelementet av verktøyet vist på figur 3,

figur 5 viser et sideriss i snitt av bladelementet av verktøyet vist på figur 3, men hvor bladelementet er forsynt med stoppere for å justere posisjonen av bladet,

figur 6 viser et sideriss i snitt av bladelementet av verktøyet på figur 3, men hvor bladelementet er forsynt med skjærelementer på hver kant for å skjære et hakk i blærebåndet i hver ende av svekkelseslinjen formet av bladelementet,

figur 7 viser et perspektivriss av et blærebånd hvor tre svekkelseslinjer har blitt formet mellom nærliggende blærer og hakk har blitt skåret i hver ende av hver svekkelseslinje ved å bruke bladelementet på figur 6,

figur 8 viser et alternativt verktøy for å forme svekkelseslinjer mellom blærer,

figur 9A og 9B viser et perspektivriss av et bånd av blærer og et forstørret perspektivriss av en svekkelseslinje som strekker seg mellom de nærliggende blærer og som har blitt formet for å bruke det alternative verktøy på figur 8, og

figur 10A, 10B og 10C viser tre forskjellige versjoner av en del av et blæretetningsverktøy som danner regioner for å gjøre det lettere å innlede og/eller propagere en rivning mellom blærehulrom.

På tegningene er det vist på figur 1 et tverrsnitt gjennom en del av et bånd av blærer 1 som viser to blærer 4 og en del av båndet som strekker seg mellom dem og hvor en svekkelseslinje 6 skal formes. Selv om oppfinnelsen er beskrevet i forbindelse med et langstrakt bånd 1 av blærer som er tilstrekkelig fleksibelt for at de kan spoles for innsettelse i en inhaleringsinnretning, for eksempel innretningen vist i søkerens samtidige patentnummer GB 0324358.1.

Blærebåndet 1 vist på figur 1 omfatter en bunndel 2 og en lokkdel 3. Bunndelen 2 i hvilken blærehulrommene 4 som hver inneholder en dose medikament 5 er formet, er et laminat av tre lag: et polymerlag 2a som kontakter medikamentet, et mykhetdet aluminiumsfolielag 2b og et eksternt polymerlag 2c. Lokkdelen 3 er en plan laminatplate formet av tre lag: et varmetettende lakklag 3a som er bundet til polymerlaget 2a av bunndelen 2 under varmetetning for å tilveiebringe en tetning rundt toppen av blærehulrommet 4, et aluminiumsfolielag 3b og et eksternt lakklag 3c. De spesifikke materialer og konstruksjonsmessige aspekter av blærepakningen 1 har allerede blitt beskrevet ovenfor og vil ikke bli gjentatt.

I et modifisert blærebånd 1 kan bunndelen 2 omfatte et ekstra polymerlag (ikke vist) på siden bort fra blærehulrommet 4 for å frembringe et mer symmetrisk laminat som er mindre utsatt for vridning eller forvrenging under kaldformingen av blærehulrommene 4.

Figur 2 viser en del av blærebåndet 1 mellom linjene A-A og B-B på figur 1 etter at en svekkelseslinje 6 har blitt formet deri mellom nærliggende blærehulrom 4. Det vil fremgå at tykkelsen av laminatene i området nær svekkelseslinjen 6 har blitt svært redusert og komprimert og at noe av det eksterne polymerlag 2c av bunndelen 2 har blitt forflyttet for å redusere dens tykkelse selv om det også er tenkt at en del av det eksterne polymerlag 2 kan fjernes helt. Et viktig aspekt av oppfinnelsen er at folielaget 2b, 3b av bunndelen 2 og lokkdelen forblir uskadet og ubrutt til tross for formasjonen av svekkelseslinjen 6.

Ettersom kraften som kreves for å innlede en rivning i et blærebånd 1 ved svekkelseslinje 6 er større enn kraften som fortsatt rivning etter at en rivning er blitt igangsatt, kan innledende trekk 13 tilveiebringe ved én eller begge kantene av hver svekkelseslinje 6 for å gjøre det lettere å innlede en rivning. Initiatoren 13 kan være et hakk, en knekk eller en perforering eller et område som har blitt meget komprimert, skåret eller sammentrykket eller et område som har blitt varmet og komprimert eller på annen måte svekket. Et bånd 1 av blærer i hvilket hver svekkelseslinje 6 er forsynt med en rivningsinitiator 13 er vist på figur 7. Det vil fremgå at initiatoren 13, for eksempel en skjæring i kanten av båndet 1 mellom blærene 4, ikke påvirker

minimumstetningsbredden fra kanten av båndet 1 til blærehulrommet 4, forutsatt at initiatoren 13 er utenfor et område som defineres av en avstand på ett hulrom 4 til et hulrom 4 fra perimeteren av hulrommet 4.

Verktøy og fremgangsmåte for å danne svekkelseslinjen 6 vist i blærebåndet 1 på figur 2 vil nå bli beskrevet under henvisning til figur 3-9.

Figur 3 viser et verktøy 7 som omfatter et bord 8 med en øvre flate 9 og et varmet bladelement 9 anbrakt over bordet 8 som er forsynt med en mekanisme (ikke vist) for å bevege bladelementet 9 frem og tilbake mot og vekk fra den øvre flate av bordet 8 i retningen vist ved av pilen "A". Det varmede bladelementet 9 omfatter en verktøyspiss 10 som griper et blærebånd 1 anbrakte på den øvre flate av bordet 8. Et bestemt trykk blir tilført blærebåndet 1 av bladelementet 9 når det beveges mot og i kontakt med blærebåndet anbrakt på bordet 8 for å sammentrykke blærebåndet og varmen for det eksterne polymerlaget 2c til å smelte og mykne slik at det delvis eller helt blir forflyttet i et område hvor bladelementet 9 kontakter blærebåndet 1. Selv om det er tenkt at blærebåndet 1 er plassert med forsiden ned på bordet 8, dvs. med dens lokkdel 3 mot den øvre flate 9 av bordet 8, slik at verktøy spissen 10 griper og former svekkelseslinjen i bunndelen 2, vil det fremgå at blærebåndet 1 også kan plasseres med den andre side opp på bordet, slik at verktøyspissen griper lokkdel 3 av båndet 1.

Passende materialer for bladelementet 9 omfatter aluminium og aluminiumslegeringer, fortrinnsvis hardt anodisert og rustfritt stål. Fortrinnsvis kan bladelementet 9 belegges med et lavfriksjons- eller "ikke-klebende" belegg, for eksempel PTFE (polytetrafluoretylen) for å hjelpe til å sikre at det ytre polymerlag 2c på bunndelen 2 ikke kleber seg til bladelementet 9 under komprimering og varming ettersom dette vil redusere effektiviteten av svekkelseslinjeformasjonen.

Hvis blærebåndet 1 blir modifisert ved et ekstra polymerlag (ikke vist), kan dette lag hjelp til å redusere tendensen av folielaget 2b til å feste seg til bladelementet 9, spesielt hvis det ekstra polymerlag er formet av et materiale som er mindre utsatt for "tråddannelse" når det mykner, for eksempel PVC.

Verktøyspissen 10 av bladelementet kan ha en radius på 0,2 til 1,0 mm og mer foretrukket 0,4 til 0,6 mm. I en særlig foretrukket utførelse er radiusen av verktøyspissen 10 0,5 mm. Et tverrsnitt gjennom verktøyspissen 10 er vist på figur 4A. Imidlertid er det også tenkt at verktøyspissen 10 kan ha andre konfigurasjoner, for eksempel et stort V-formet blad med en radius ved spissen (figur 4B), et V-formet blad uten radius ved spissen (figur 4C) eller et flatt blad (figur 4D).

Bordet 8 kan være formet av aluminium og/eller aluminiumslegeringer, fortrinnsvis hardt anodisert, rustfritt stål og høytemperaturpolymerere, for eksempel PEEK (polyetereterketon), polyamid eller PTFE. Om nødvendig, for eksempel i tilfellet hvor medikamentet 5 er følsomt for temperatur, kan bordet 8 kjøles.

Overflaten 9 av bordet 8 kan ev. være forsynt med et tynt elastisk lag 11. Laget 11 hjelper til å forme svekkelseslinjen 6 ved å redusere følsomheten av behandlingen til et nivå av kraften som tilføres og la folielagene 2b, 3b av blærebåndet 1 til å bøye seg litt under formingen, slik at belastninger, især skjære- og rivebelastninger forårsaket i folielagene 2b, 3b blir redusert for derved å sikre at de ikke brytes eller skjæres av høye kraftnivåer. Passende materiale for det elastiske lag 11 omfatter polyamider, polyimider, PTFE, ETFE og silikongummi. Laget 11 er fortrinnsvis mindre enn 1 mm tykt og mer foretrukket mindre enn 0,5 med mer. I en foretrukket utførelse er det elastiske lag 11 formet av et 0,3 mm lag av polyamid.

For å sikre at det ytre og indre polymerlag 2a, 2c blir myknet tilstrekkelig og slik at materialet av det ytre polymerlag 2c blir klemt til sidene av bladelementet 9 uten å skjære folielagene 2b, 3b, er det viktig omhyggelig å velge temperaturen av bladelementet 9 og varigheten av kontakt med blærepakningen 1. Passende og foretrukne områder for viktige driftsparametere er vist i tabellen nedenfor. Det vil fremgå klart for en som er faglært at parametrene som virker med hverandre, for eksempel vil en økning av varigheten gjøre det mulig å tilføre en mindre kraft og en økt temperatur vil tillate bruk av kortere varighet.

	Passende område	Foretrukket område
Øvre verktøytemperatur (°C)	230 – 280	235 - 245
Kraft per rivelinje (N)	300 – 600	400 – 500
Varighet (s)	0,1 – 3,0	0,5 – 1,0

Anvendelse av varme og trykk bør ikke reguleres for å oppnå en repeterbar svekkelseslinje 6. Én mulighet er å regulere kraften eller trykket som tilføres for eksempel ved å bruke en fjær på et bestemt kompresjonsnivå eller en pneumatisk sylinder ved et bestemt trykk for å tilveiebringe kraften. Alternativt kan bladet 9 være forsynt med ett eller flere stoppelementer 12 som holder verktøyspissen 10 i en bestemt avstand fra den øvre flate 9 av bordet 8, slik at blærebåndet 1 blir komprimert bare i en bestemt størrelsesorden av bladet 9. I utførelsen vist på figur 5 er stoppelementer 12 tilveiebrakt for hver kant av verktøyspissen 10. Avstanden mellom verktøyspissen 10 og den øvre flate 9 av bordet 8 kan justeres for at svekkelseslinjen 6 kan formes i blærebånd 1 med forskjellig tykkelse av laminatet. Fortrinnsvis velges avstanden mellom verktøyspissen 10 og den øvre flate 9 til å være mellom 25% og 100% av den totale tykkelse av laminatet.

Hvis en riveinitiator 13 er tilveiebrakt, kan denne formes i samme operasjon som formingen av svekkelseslinjen 6. Figur 6 viser et alternativt verktøy 15 for å forme en svekkelseslinje 6 sammen med hakk i hver ende av svekkelseslinje 6 for å gjøre det lettere å sette i gang en rivning. Skjæreelementer 14 er opphengt i varmeverktøyelementet 9 og bli mottatt i de passende fordypninger (ikke vist) skåret i en øvre flate 9 av bordet 8. Skjæreelementene 14 skjærer et hakk i blærepakningen 1 når verktøypissens 10 danner en svekkelseslinje i båndet 1.

En effektiv svekkelseslinje 6 bør ikke være kontinuerlig. F.eks. kan ett eller flere ikke-svekkede områder etterlates i en svekkelseslinje 6 for å opprettholde båndet i en strekkstyrke ved for eksempel å gjøre det lettere å håndtere under fremstilling og indeksering av båndet 1 i en inhaleringsinnretning og hindre utilsiktet rivning av båndet 1. En svekkelseslinje 6 kan derfor omfatte områder som har blitt svekket og områder som ikke har blitt svekket eller områder med forskjellige svekkelsesnivåer.

Det vil fremgå at flere enn én svekkelseslinje 6 kan formes samtidig ved å tilføre svekking på flere punkter samtidig ved for eksempel å bruke et verktøy med flere bladelementer 9. Fortrinnsvis blir svekkelseslinje 6 formet langs en vesentlig del eller hele båndet i en enkelt operasjon. Alternativt kan de formes i en kontinuerlig prosess. Anordning for å frembringe avbrutte eller kontinuerlige behandlinger for masseproduksjon er godt kjent på blærebehandlingsområdet. Likeledes kan flere enn ett bånd behandles samtidig ved å behandle bånd samtidig side om side.

Figur 8 viser en annen utførelse hvor en laser 16 brukes for å forme svekkelseslinjer i båndet 1. Ifølge denne utførelse skanner en laserstråle 17 fra laseren 16 over båndet 1 i et bestemt mønster og modifierer lokalt polymerlaget 2c ved smelting, ablasjon eller en kombinasjon av dette for å danne en svekkelseslinje 6 uten å påvirke folielaget 2b. Laser 16 kan konfigurere så bare å ablatere en del av tykkelsen av polymerlaget 2c, selv om reguleringen av dybdenøyaktigheten av ablasjonen kan være vanskelig i en kontinuerlig prosess hvor folielaget 2b utsettes for bevegelse. Følgelig er det fordelaktig hvis laseren 16 ablaterer polymerlaget 2c i hele dybden. Laseren 16 kan ablatere polymerlaget 2c over bare en del av båndets 1 bredde. I et prikket eller prikkematrise- eller preget mønster for eksempel langs svekkelseslinjen 6, finnes det vekslende områder av ablatert og ikke-ablatert polymer som vist på figur 9A og 9B. På denne måten kan båndet rives uten å svekke det unødig.

Laseren 16 kan være en CO<sub>2</sub>-laser eller en YAG-laser, men fortrinnsvis en CO<sub>2</sub>-laser. Type og effekten av laser 16 er valgt for å gi en effektiv ablasjon av polymerlaget 2c uten å skade aluminiumsfolielaget 2b nedenfor. Formingen av en svekkelseslinje med laser kan kombineres med en av de tidligere nevnte fremgangsmåter for å initiere en rivning, herunder en knekk, et hakk eller en kyss-skjæring.

For en masseproduksjon blir fortrinnsvis prosessen for å lage blærebånd 1 kontinuerlig eller omfatter en kombinasjon av kontinuerlig og mellomliggende stasjoner avhengig av driftstype. For eksempel blir kaldforming av blæreformen ofte utført i en avbrutt prosess. I en kontinuerlig prosess blir laser 16 programmert for å skanne over folielaget 2b for å forme en svekkelseslinje 6 og deretter indeksert til den neste posisjon i synkronisering med indekseringen av båndet 1 gjennom prosessen. Det skal oppnås ved å skanne laserstrålen 17 eller ved å bevege båndet 1. I en avbrutt prosess kan laser 16 danne et antall svekkelseslinjer ved å skanne strålen 17 før båndet 1 blir indeksert langs et antall blærer 4.

Det vil fremgå at alle de tidligere nevnte utførelsene er knyttet til en fremgangsmåte og et apparat for å forme et svekkelsesområde i et forformet blærebånd. Imidlertid er det også tenkt at dannelse av et svekkelsesområde mellom blærer kan formes samtidig med fremstillingen av blæren, dvs. på samme tid som når lokket blir tettet til bunnen.

Figur 10A viser en del av tetningsverktøyet eller plate 20 som omfatter en knudret eller grovmønstret flate 21 som kontakter lokkmaterialet og utfører funksjonen med å tette det til bunnen. Tetningsverktøyet 20 har en anordning 22 som tilsvarer et blærehulrom slik at lokkmaterialet blir upåvirket verktøyet 20 i området av lokkmaterialet som strekker seg over hulrommet. På hver side av åpningen 22 er det et opphøyd område 23 for å frembringe en rivningspropagerings svekkelseslinje i båndet på hver side av et blærehulrom. I en foretrukket utførelse er det opphøyde området vesentlig på nivå med spissene eller de øvre flater av det knudrete mønster som danner tetningen. De opphøyde områder 23 frembringer et område mellom blærene som både er litt tynnere og avstivet ettersom laminatet blir klemt mot tetningsverktøyet som er varmet for å få tetningslakken til å smelte. Dette området er følgelig mer skjørt og kan lett rives etter at rivningen igangsettes.

Det vil fremgå at tetningsverktøyet kan brukes på hver side av blærebåndet for å tette lokkmaterialet til bunnen. Videre kan lokket og bunnmaterialet klemmes mellom to like tetningsverktøyer.

Figur 10B viser en modifisert versjon av en del av tetningsverktøy på figur 10A. I denne utførelse har de opphøyde områder 25 form av forstørrede områder ved kanten av båndet mellom åpningene 22 for å frembringe rivningsinitieringsområder som gjør det lettere å innlede en rivning. I en foretrukket utførelse er det opphøyde området vesentlig på nivå med spissene eller de øvre flater av det knudrete mønster som danner tetningen. Alternativt kan en av de opphøyde områder vist på figur 10A og 10B være litt fremspringene i forhold til det knudrete mønster med opptil 0,2 mm. Det knudrete mønster er typisk mellom 0,025 mm og 0,2 mm i dybde og fortrinnsvis mellom 0,04 mm og 0,1 mm.

Figur 10C viser en annen modifisert versjon av en del av tetningsverktøyet på figur 10A og 10B. I denne versjonen blir de opphøyde områder 23 vist på figur 10A kombinert med de opphøyde områder 25 som vist på figur 10B. Det kombinerte opphøyde området 23, 25 blir brukt for både å initiere og propagere en rivning. Rivningsinitieringsområdene 25 kan være litt høyere enn propageringsområdene 23 etter som laminatet må være svakere i initieringsområdet.

Flere modifikasjoner og variasjoner av oppfinnelsen som faller innenfor de etterfølgende krav vil fremgå for en fagmann og den foregående beskrivelse skal anses som en beskrivelse av foretrukne utførelser av oppfinnelsen.

### P a t e n t k r a v

5 1. Blærepakning i form av et langstrakt bånd som er tilstrekkelig fleksibelt til å vikles til en rull for innsetting i en inhaleringsinnretning som omfatter en flere adskilte blærefordypninger (4) som mottar og lagrer en individuell dose av pulverformig medikament for inhalering av en bruker, hvor pakningen omfatter en base (2) i hvilket blærehulrommene (4) er formet og en hovedsakelig plan lokkdel (3) 10 som forsegler blærehulrommene (4), idet bunnen (2) og lokkdelen (3) hver omfatter et laminat, der bunnlaminatet omfatter et folielag (2b) som er ugjennomtrengelig for fuktighet og gasser, et ytre polymerlag (2c) og et indre polymersjikt (2a) på den motsatte siden av folielaget (2b) til det ytre polymerlaget (2c), **karakterisert ved** et svekkelsesområde (6) formet ved vesentlig å fjerne en del av det ytre polymerlaget 15 (2c) fra bunnlaminatet, eller ved å fortynne en del av det ytre polymerlaget (2c) av bunnlaminatet, mellom hvert blærehulrom (4), eller et antall blærefordypninger (4), uten å skade folielaget (2b) av nevnte bunnlaminat.

2. Blærepakning ifølge krav 1, **karakterisert ved** at svekkelsesområdet (6) er formet ved vesentlig å forflytte det innvendige polymerlag (2a) i tillegg til vesentlig å 20 fjerne eller forflytte det ytre polymerlag (2c) fra bunnlaminatet.

3. Blærepakning ifølge krav 2, **karakterisert ved** at det indre polymerlag har en tykkelse som er mindre enn 60µm.

4. Blærepakning ifølge krav 3, **karakterisert ved** at det indre polymerlag (2a) har en tykkelse på mellom 15µm og 40µm.

25 5. Blærepakning ifølge krav 4, **karakterisert ved** at det indre polymerlag (2a) har en tykkelse på 30µm.

6. Blærepakning ifølge ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at svekkelsesområdet (6) er tilveiebrakt mellom hver blære av båndet.

30 7. Blærepakning ifølge ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at hvert svekkelsesområde (6) er avbrutt.

8. Blærepakning ifølge krav 7, **karakterisert ved** at det ytre polymerlag (2c) blir vesentlig fjernet eller forflyttet fra diskrete, avstandsliggende regioner som strekker seg langs hvert svekkelsesområde (6), slik at hvert svekkelsesområde blir formet fra en rekke svekkede og ikke-svekkede seksjoner.

35 9. Blærepakning ifølge ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at svekkelsesområdet (6) blir formet ved en kant av en pakning for å gjøre det lettere å sette i gang en rivning.

10. Blærepakning ifølge ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at den omfatter et hakk, en knekk eller perforering (13) i kanten av pakningen for å gjøre det lettere å sette i gang en rivning.

11. Blærepakning ifølge ett av de foregående krav, **karakterisert ved** at minst en del av svekkelsesområdet (6) er a smal remse eller linje.

12. Blærepakning ifølge krav 11, **karakterisert ved** at svekkelsesområdet (6) omfatter en smal remse eller linje og et forstørret svekkelsesområde hvor linjen møter en kant av pakningen.

13. Blærepakning ifølge krav 12, **karakterisert ved** at den smale remse eller linje strekker seg over pakningen mellom to forstørrede svekkelsesområder hvor endene av linjen møter kantene av pakningen.

14. Fremgangsmåte for å frembringe et svekkelsesområde i en blærepakning mellom nærliggende blærehulrom (4) av pakningen som mottar og oppbevarer individuelle doser av pulverformig medikament for inhalering av bruker, idet pakningen i form av en langstrakt strimmel (1) er tilstrekkelig fleksibel for å gjøre det mulig å vikle den opp til en rull for innføring i en inhalasjonsenhet og omfattende en bunn (2) i hvilken blærehulrommene (4) dannes, og en hovedsakelig plan lokkdel (3) som forsegler blærehulrommene (4), idet bunnen (2) og lokkdelen (3) hver omfatter et laminat som innbefatter et folielag (2b, 3b) som er ugjennomtrengelig for fuktighet og gasser, et ytre polymerlag (2c, 3c) og en indre polymerlag (2a, 3a) på den motsatte side av folielaget (2b, 3b) til det ytre polymerlaget (2c, 3c), hvor fremgangsmåten innbefatter trinnet med vesentlige å fjerne en del av det ytre polymerlaget (2c, 3c) fra bunnen eller lokkdelen eller fortynde en del av det ytre polymerlaget (2c, 3c) av bunnen eller lokkdelen, uten å skade folielaget (2b, 3b) av laminatet, for å danne nevnte svekkelsesområde.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, **karakterisert ved** at trinnet med vesentlig å fjerne eller forflytte en del av det ytre polymerlag (2c) fra bunnlaminatet for å forme svekkelsesområdet (6) omfatter trinnet med å tilføre varme og trykk til pakningen for å mykne eller smelte en del av det ytre polymerlag (2c) fra folielaget (2b) i området.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, **karakterisert ved** å omfatte trinnet med å forme anordningen for å initiere en rivning hvor svekkelsesområdet (6) møter en kant av pakningen.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 15 eller 16, **karakterisert ved** at trinnet trinnet med å forme svekkelsesområdet (6) ved å påføre varme til pakningen for å mykgjøre eller smelte en del av det ytre polymerlaget (2c) uten å skade folielaget (2b) omfatter trinnet med å bruke laser.

18. Inhaleringsinnretning, **karakterisert ved** at den inneholder en blærepakning ifølge ett av kravene 1-13.

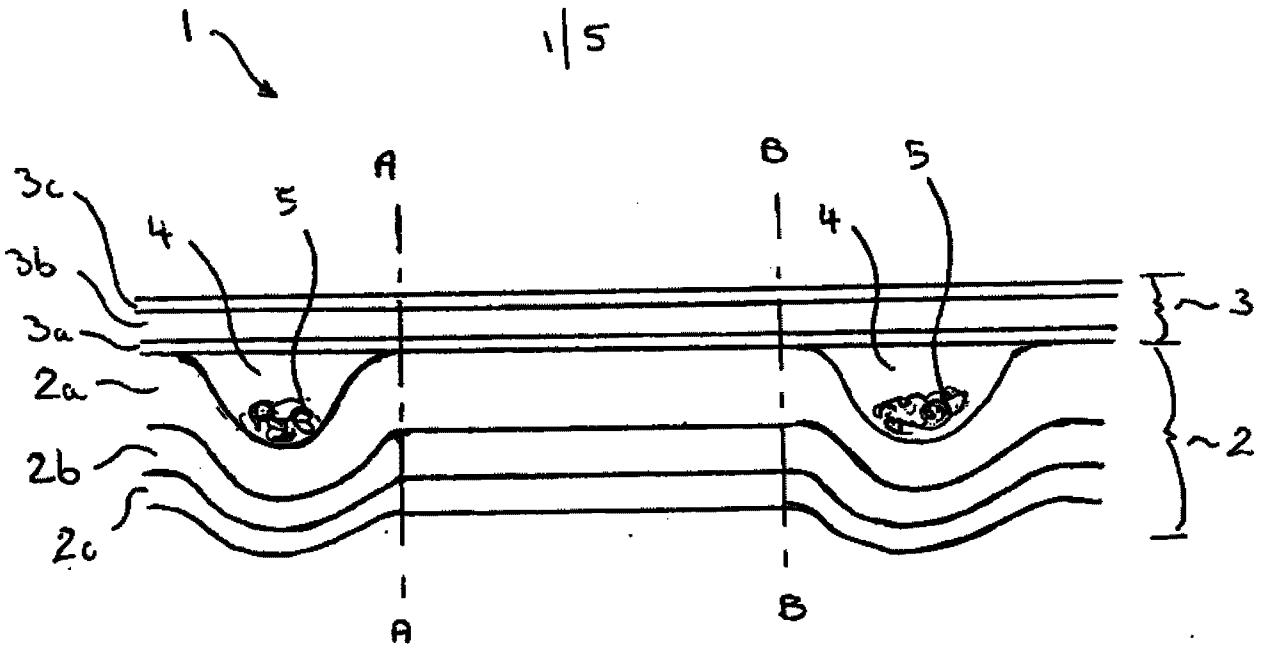


FIGURE 1

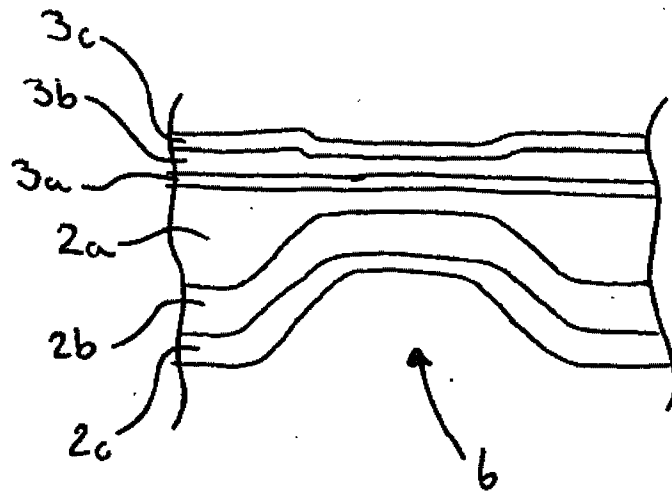


FIGURE 2

2/5

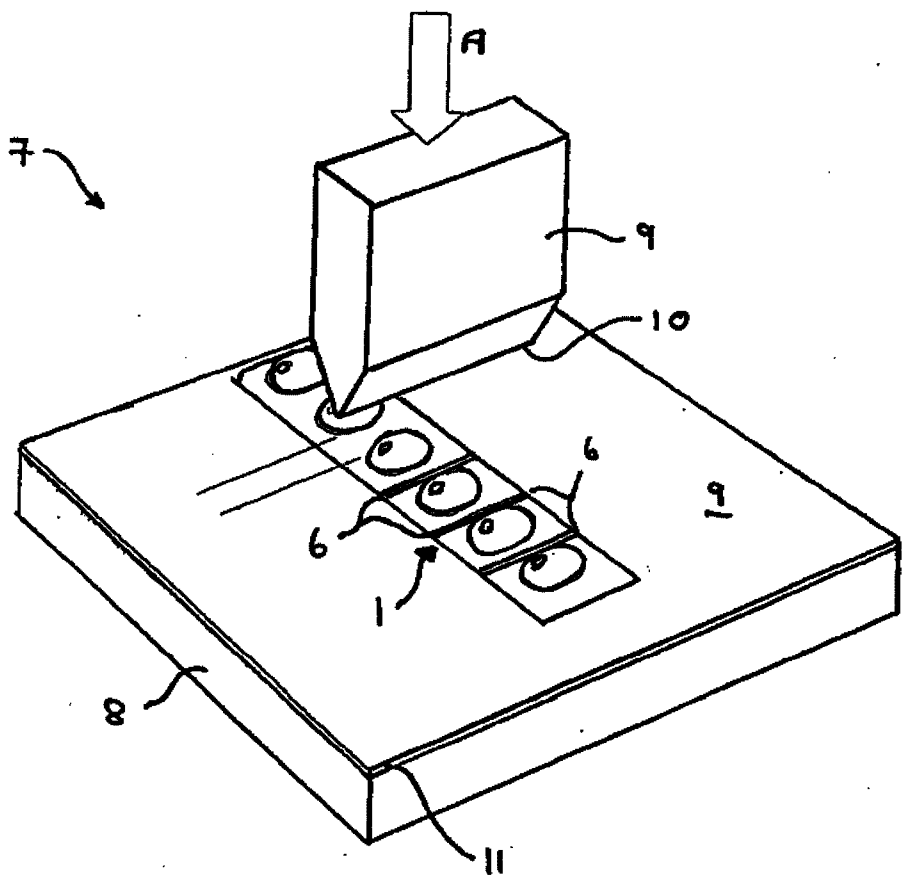


FIGURE 3

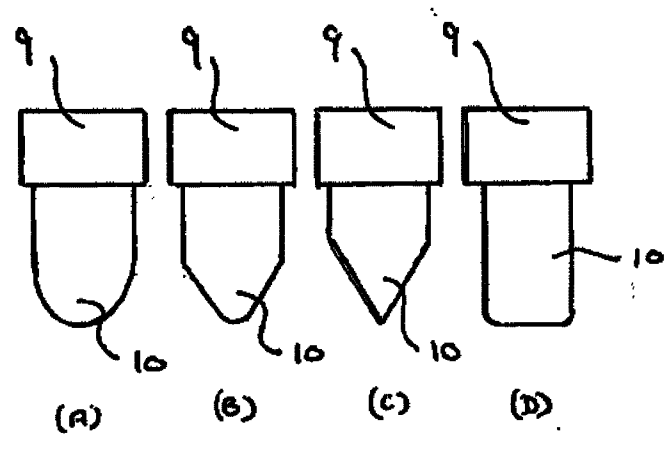


FIGURE 4

3/5

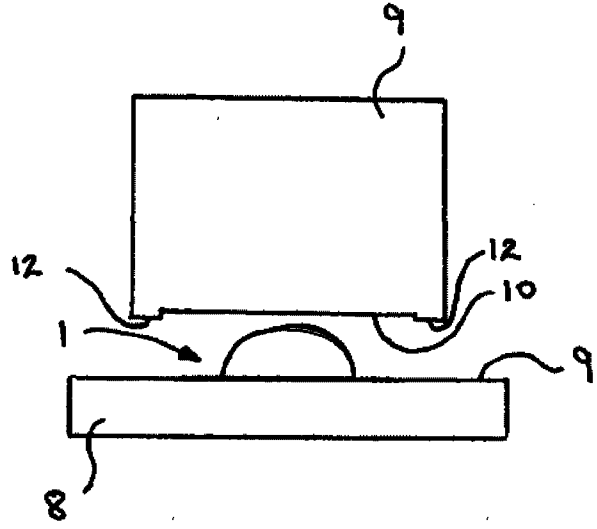


FIGURE 5

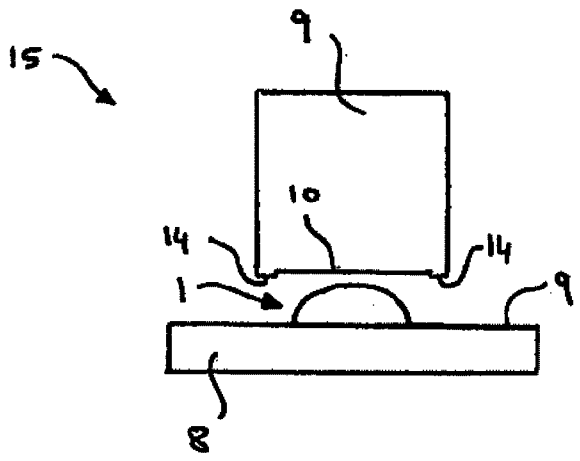


FIGURE 6

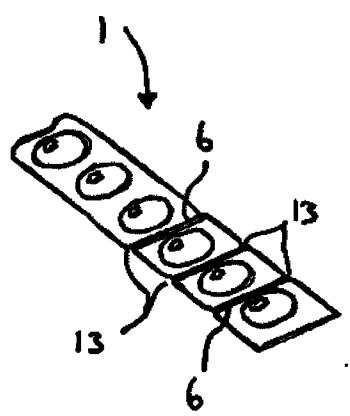


FIGURE 7

4/5

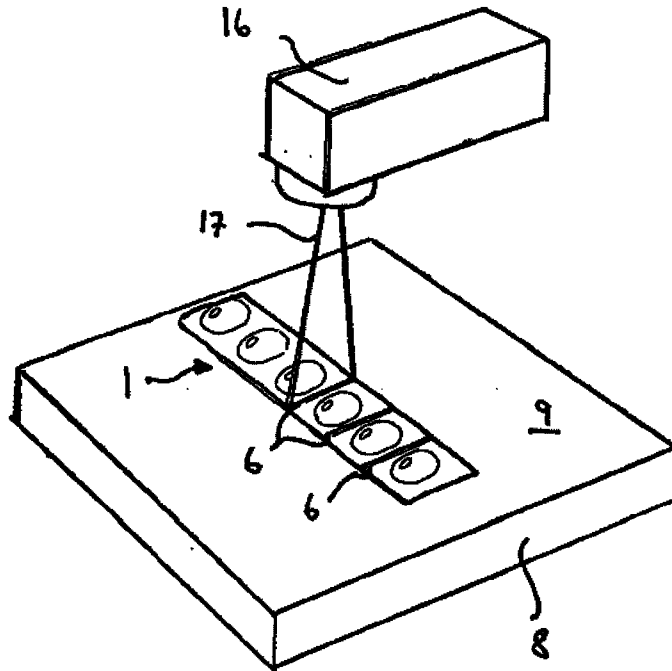


FIGURE 8

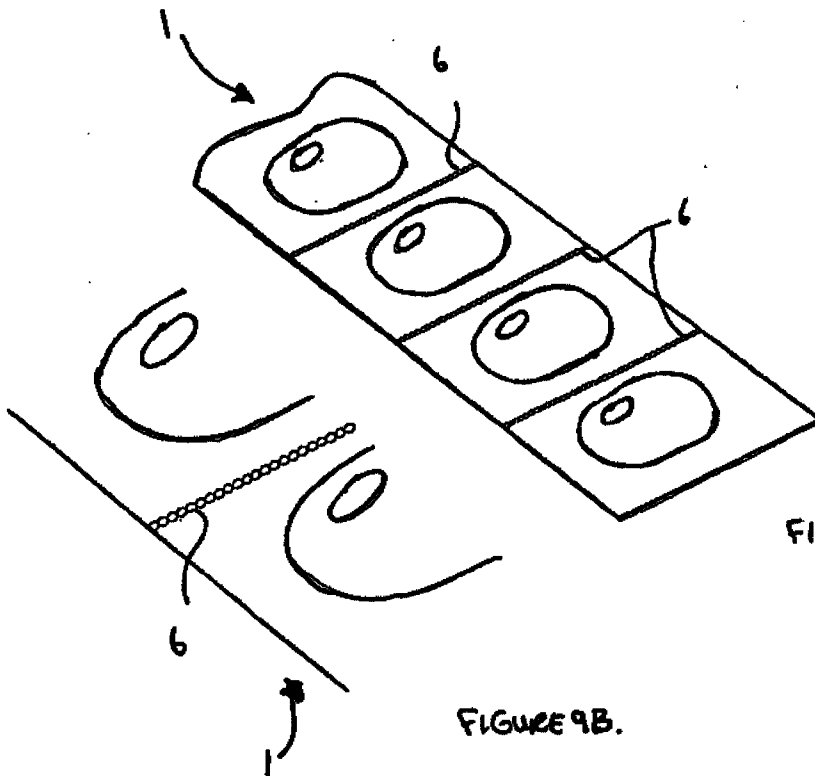


FIGURE 9A

FIGURE 9B.

s/5

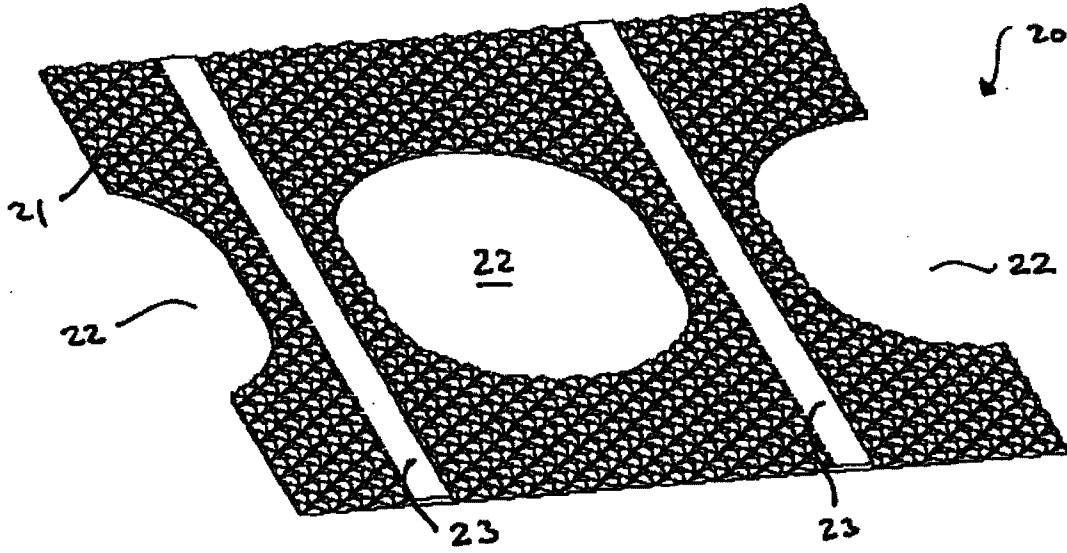


FIGURE 10A

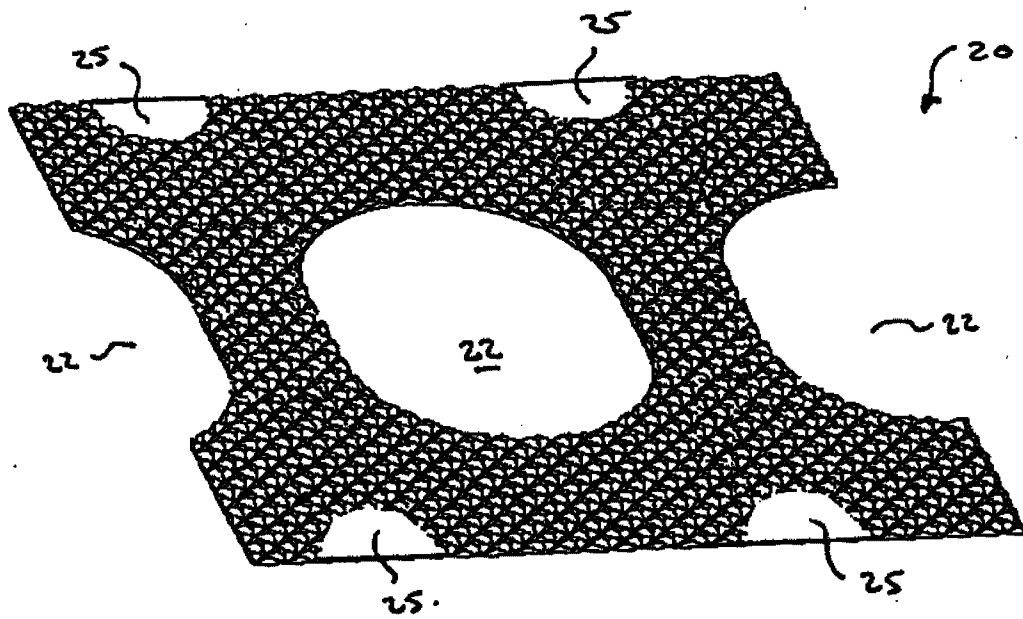


FIGURE 10B