



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGESESSKRIFT** (11) **148554 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **5568/76**

(51) Int.Cl.⁴: **A 61 M 15/00**

(22) Indleveringsdag: **10 dec 1976**

(41) Alm. tilgængelig: **13 jun 1977**

(44) Fremlagt: **05 aug 1985**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **12 dec 1975 SE 7514067**

(71) Ansøger: **AKTIEBOLAGET *DRACO; Lund, SE.**

(72) Opfinder: **Kjell Ingvar Leopold *Wetterlin; SE.**

(74) Fuldmægtig: **Kontor for Industriel Eneret**

(54) **Aerosolinhaleringsapparat samt aerosolbeholder
til anvendelse i dette**

DK 148554 B

Den foreliggende opfindelse angår et aerosolinhaleringsapparat, til inhalering af farmaceutisk aktive forbindelser gennem et inhaleringsmundstykke, samt en aerosolbeholder til anvendelse i aerosolinhaleringsapparatet.

Aerosolinhaleringsapparater beregnet til medicinske formål anvendes til lokal indgift af lægemidler til de dybere dele i åndedrætssystemet. Fordelen ved lokal indgift, sammenlignet med systematisk indgift, er en hurtig virkning af lægemidlet selv når der indgives en lille dosis af lægemidlet.

Aerosolinhaleringsapparater beregnet til medicinale formål må tilfredsstille særlige krav med hensyn til forstøvnings- eller sprøjteegenskaberne. Dette er specielt tilfældet hvis aerosolerne skal anvendes til behandling af sygdomme i åndedrætssystemet. Sædvanligvis indgives der meget kraftige lægemidler til dette formål, og derfor må den nøjagtighed hvormed de dispenseres være høj. Forstøvningsegenskaberne hos inhaleringsapparatet må være konstante og reproducerbare over hele den periode hvori inhaleringsapparatet anvendes. Inhaleringsapparater til medicinal anvendelse må give et veldefineret og reproducerbart tryk i hver udladning og en reproducerbar partikelfordeling.

Ved behandlingen af visse sygdomme i åndedrætssystemet er det også nødvendigt at frembringe en aerosol med en passende partikelstørrelse. Partikler der er for store har en tendens til at blive aflejret på et for højt niveau i bronkialtræet.

Konventionelle aerosolinhaleringsapparater, såsom dem der er beskrevet i USA-patentskrifterne nr. 3.001.524 og 3.012.555, er forsynet med en forholdsvis stor beholder og en dosisdispenseringsenhed som dispenserer det flydende drivmiddel, hvori den aktive forbindelse er opløst eller suspenderet. Som drivmiddel anvendes forskellige typer klorfluoralkaner i stor udstrækning, fx "Freon" (et i Danmark indregistreret varemærke). Disse forbindelser har fysisk-kemiske egenskaber som gør dem velegnede til anvendelse som drivmidler. Ved stuetemperatur og ved moderat tryk, dvs. 3-5 bar, er de væsker som let kan dispenseres med stor nøjagtighed. Man har tidligere ment at de har lav toxicitet og de har opnået en meget udbredt anvendelse som drivmidler i forskellige aerosoltyper. Imidlertid har man i de sidste få år sat et spørgsmålstejn ved klorfluoralkaners ugiftighed (sammenlign Toxicology nr. 3, 1975, side 321-332) og det er også anbefalet

at nogle af dem ikke bør anvendes i inhaleringsapparater til medicinalbrug.

Man mener også at klorfluoralkaner bidrager til nedbrydningen af det ozonlag der omgiver jorden og som beskytter denne mod ultraviolet bestråling. I en rapport "Chlorofluorocarbons and Their Effect on Stratospheric Ozone" udgivet 1976 af det britiske miljøministerium fremgår det side 27, at 100% af de aerosoler, der anvendes til medicinsk brug, benytter klorfluorkulbrinter som drivmiddel. Det fremgår endvidere af denne rapport (side 14), at der ikke findes noget alternativ til disse drivmidler.

Konventionelle aerosolinhaleringsapparater består af en stor beholder og en dosisdispenseringsenhed som er permanent forbundet med hinanden. Beholderen kan ikke genfyldes og når den er tom må den komplicerede og kostbare dosisdispenseringsenhed kastes bort. Desuden tillader de konventionelle dosisdispenseringsenheder ikke anvendelse af tryk højere end ca. 5 bar (0,5 MPa). Dette er en tydelig ulempe da højere tryk ville kunne give en mere findelt aerosol som følge af en hurtigere fordampning af drivmidlet. Tunge væskedråber, og deres indhold af aktiv forbindelse, medføres ikke tilstrækkeligt med indåndingsluften men aflejres i mundhulen.

En yderligere ulempe ved konventionelle aerosolinhaleringsapparater er at de giver mulighed for misbrug på grund af at de tillader indgift af aktiv forbindelse i hver indånding i en lang uafbrudt serie af indåndinger. Indholdet af en konventionel beholder strækker til ca. 200-400 inhaleringer.

Det fremgår tydeligt at der er et behov for nye aerosolinhaleringsapparater som ikke besidder de ovenfor nævnte ulemper ved konventionelle inhaleringsapparater. Det er specielt vigtigt at udvikle metoder der muliggør anvendelse af helt uskadelige forbindelser, fx kuldioxyd, som drivmiddel i aerosolinhaleringsapparater.

Kuldioxyd har indtil nu hovedsagelig fundet anvendelse i de såkaldte "våde aerosoler" til anvendelse i husholdningen og ved plantebeskyttelse. Her anvendes et opløsningsmiddel som på en hensigtsmæssig måde er blevet mættet med kuldioxyd. Når man anvender et aerosolfrembringningsapparat af en sådan type vil kuldioxydtrykket nedsættes på grund af vanskeligheder med at opløse en tilstrækkelig mængde kuldioxyd i opløsningsmidlet. Følgen

heraf er at forstøvnings- eller sprøjteegenskaberne stadig vil forringes efterhånden som kuldioxyddrivmidlet forbruges. Apparatet vil være helt tømt for drivmiddel før opløsningsmidlet er brugt helt op. Da forstøvningsegenskaberne således ikke er konstante og reproducerbare som følge af at trykket ved hver udtømning vil formindskes under forpakningens levetid er denne spraytype ikke velegnet til medicinsk brug.

Det er formålet med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe et aerosolinhaleringsapparat som ikke har de ovenfor nævnte ulemper som man møder hos konventionelle aerosolinhaleringsapparater.

Dette opnås ved at indrette aerosolinhaleringsapparatet således, at det omfatter en udskiftelig enhedsdosiskapsel som indbefatter en membran beregnet til at blive perforeret, hvilken kapsel indeholder en enhedsdosis af aktiv forbindelse i flydende form eller i pulverform og et under tryk værende drivmiddel, hvilken enhedsdosiskapsel holdes på plads mellem to skåle, hvoraf den ene skål har et centerhul, hvori en perforeringsnål kan indføres, hvilken perforeringsnål indeholder et langsgående kapillarrør, der danner et tilførringsrør til en forstøvningsdyse, der er anbragt på perforeringsnålen, hvilken forstøvningsdyse er anbragt inden i et inhaleringsmundstykke beregnet til at blive indsat i munden på patienten og lede den udsendte aerosol, hvilken enhedsdosiskapsel og perforeringsnål er forskydelige i forhold til hinanden på en sådan måde at perforeringsnålen kan presses til at gennembore enhedsdosiskapslen, og at enhedsdosiskapslen, skålene og perforeringsnålen er anbragt samlet inden i et hus hvorpå inhaleringsmundstykket er monteret.

Den foreliggende opfindelse angår desuden en aerosolbeholder til anvendelse i aerosolinhaleringsapparatet. Aerosolbeholderen er ejendommelig ved at den indeholder en farmakologisk aktiv forbindelse og et under tryk værende drivmiddel, at den er forsynet med en membran som er beregnet til at blive perforeret, at dens rumfang er mindre end $2,0 \text{ cm}^3$, at den indeholdte farmakologisk aktive forbindelse udgør en enhedsdosis og at denne er mindre end 20 mg.

Aerosolinhaleringsapparatet ifølge opfindelsen og aerosolbeholderen til anvendelse deri adskiller sig fra den kendte teknik ved at de er konstrueret på en sådan måde, at drivmidlet sammen med den farmaceutisk aktive forbindelse er emballeret separat indtil selve indgiftstidspunktet, og ved at inhaleringsapparatet påfyldes med separat emballerede enhedsdoser af det aktive stof. En yderligere speciel egenskab er at drivmiddelenheden er konstrueret, således at der kan anvendes flydende kuldioxyd som drivmiddel.

Denne udformning af aerosolinhaleringsapparatet giver følgende fordele sammenlignet med konventionelle aerosolinhaleringsapparater til medicinsk anvendelse:

1. Den separate opbevarelse af drivmiddel og enhedsdoser af det farmakologisk aktive stof indebærer at overdosering af det aktive stof vanskeliggøres, idet der kræves særskilte foranstaltninger til efter en indgift at føre den næste enhedsdosis aktivt stof på plads til indgift.

2. De separat emballerede enhedsdoser af aktivt stof indebærer, at der opnås en eksakt og reproducerbar dosering ved hver indgift.

3. Anvendelse af flydende kuldioxyd som drivmiddel indebærer, at man undgår tilførsel af klorfluorkulbrinter til åndedrætsapparatet. En sådan tilførsel er uundgåelig med konventionelle aerosolinhaleringsapparater, hvor det farmakologisk aktive stof normalt foreligger opslæmmet i drivmidlet, der i de allerfleste tilfælde udgøres af klorfluorkulbrinter.

En specifik udførelsesform for opfindelsen vil i det følgende blive beskrevet under henvisning til tegningen.

Det på tegningen viste aerosolinhaleringsapparat omfatter en enhedsdosiskapsel 2 som er forsynet med en membran som er beregnet til at blive perforeret. Alternativt kan hele kapslens væg være tynd og fremstillet af samme materiale, fx plast eller tynd plade. Enhedsdosiskapslen indeholder en enhedsdosis af aktiv forbindelse og den nødvendige mængde under tryk værende drivmiddel.

Aerosolbeholdere der indeholder et under tryk værende drivmiddel og kun en enhedsdosis af aktiv forbindelse, som således er beregnet til frigivelse af en enhedsdosis aktiv forbindelse i form af en aerosol, er ikke tidligere kendt. Sådanne enhedsdosiskapsler udgør et yderligere træk ved den foreliggende opfindelse.

Ved anvendelse af en enhedsdosiskapsel eliminerer man behovet for en dosisenhed som sædvanligvis er mekanisk kompliceret. Da enhedsdosiskapslen er beregnet til at blive fuldstændigt tømt ved brug er egenskaber såsom kogepunkt og opløselighed for det evt. anvendte opløsningsmiddel for den aktive forbindelse mindre vigtige end ved konventionelle inhaleringsapparater. Mange forskellige gasser og væsker kan anvendes som drivmidler, fx kulstofdioxyd, oxygen, nitrogen og andre ikke-toxiske gasser i komprimeret tilstand. Det foretrukne drivmiddel er kuldioxyd. Kapslen kan let fyldes med den nødvendige mængde kuldioxyd under anvendelse af frosne perler eller kugler af kuldioxyd og efterfølgende forsegling af kapslen.

Anvendelsen af en enhedsdosiskapsel gør det muligt at vælge begyndelsestrykket i kapslen inden for vide grænser. Fortrinsvis er trykket i kapslen mellem 3 og 10 .bar.

Den farmakologisk aktive forbindelse kan fortrinsvis være i krystalliseret eller flydende form og kan enten være suspenderet eller opløst i et opløsningsmiddel. Imidlertid er det også muligt at anvende en aktiv forbindelse der er i form af et pulver. Den forudsætning at den aktive forbindelse skal udgøre en dosisenhed til inhalering betyder at mængden af aktiv forbindelse er mindre end 20 mg, og fortrinsvis kun udgør mellem 0,2 og 2,0 mg. Den væske hvori den aktive forbindelse kan opløses eller suspenderes kan fortrinsvis være mellem 0,05 - 0,15 cm³. Det indre rumfang af enhedsdosiskapslen bør ikke overskride 2,0 cm³ og det er fortrinsvis mellem 0,3 og 1,5 cm³.

Enhedsdosiskapslen kan hensigtsmæssigt fremstilles fra 2 identiske eller forskellige dele som efter fyldning med et evt. afkølet frossent drivmiddel og aktiv forbindelse smeltes eller limes sammen. Når enhedsdosiskapslen er fremstillet af metal kan den udformes som en cylindrisk kapsel med en åben og en lukket ende. Endevæggen i den åbne ende kan så være forsynet med en bred fordybning eller en udboring. Efter fyldning af kapslen kan en cirkulær jævn membran, der hensigtsmæssigt kan fremstilles af 0,2 mm tykt aluminium, indsættes i fordybningen. Membranen kan hensigtsmæssigt være omgivet af o-ringe eller almindelige pakninger på den ene eller på begge sider. Til sidst foldes den åbne ende af kapselvæggen vinkelret indad ved hjælp af mekanisk tryk hvorved membranen låses mellem kapselvæggen og fordybningens nedre ende.

Enhedsdosiskapslen 2 holdes på plads mellem to skåle 1,4 der har en indre form som i det mindste i en vis grad er afpasset efter enhedsdosiskapslens form. Den øvre skål 1 på figuren kan være anbragt på eller udgøre en integral del af en hætte som igen er fastgjort til huset 3 enten med en skruefastgørelse eller med et bajonetgreb. Alternativt kan den øvre skål være forskydelig i længderetningen således at enhedsdosiskapslen kan presses mod en perforeringsnål som er permanent fastgjort i den centrale åbning i den anden skål og ragende ud fra denne skål.

Det på tegningen viste aerosolinhaleringsapparat er indrettet til at blive ladet med en enkelt enhedsdosiskapsel. Når denne kapsel er opbrugt fjernes hættten og kapslen erstattes med en ny. I en foretrukken udførelsesform er der anbragt flere kapsler, fx 5 - 10, på et roterende hjul som kan lette anbringelsen af kapslerne i operationsstillingen.

Aerosolinhaleringsapparatet ifølge tegningen aktiveres ved gennemboring af enhedsdosiskapslen gennem den centrale åbning 11 i skålen 4 med perforeringsnålen 10, som indeholder et kapillarrør 7 i længderetningen. Blandingen af aktiv forbindelse og drivmiddel vil så strømme gennem kapillarrøret 7 til forstøvningsdysen 9 og vil til sidst blive uddrevet gennem inhaleringsmundstykket 8. Diameteren af kapillarrøret er fortrinsvis mellem 0,25 og 1,00 mm.

Det er almindeligvis ikke nødvendigt med forseglingsorganer mellem perforeringsnålen og enhedsdosiskapslen. Udtømningen er hurtig og nålen forskyder den gennemborede del af membranen på en sådan måde at der automatisk opnås en passende forsegling. Nåleens spids kan fortrinsvis være afskåret skråt (dvs usymmetrisk) for at give en mere effektiv skæring gennem membranen.

Perforeringsnålen kan, som vist på tegningen, være forsynet med et styr 5, et fingergreb 12, og en fjeder 6 som tilbagefører nålen til dens oprindelige stilling. Som nævnt ovenfor kan perforeringen af dosisenheden gennemføres enten ved at man presser en forskydelig perforeringsnål mod kapslen eller ved at man presser kapslen mod en fast monteret perforeringsnål. Til at lette perforeringen kan nålen være forsynet med et hvilket som helst hensigtsmæssigt mekanisk organ der udøver vægtstangsvirkning.

Når der anvendes roterende magasin for enhedsdosiskapsler er det fordelagtigt at arrangere fødemekanismen for magasinet på en sådan måde at det bliver aktiveret ved frem og tilbagebevægel-

sen af perforeringsnålen eller den bevægelige skål.

Til koordinering af frigørelsen af aerosolblandingen og inhaleringen kan perforeringsnålen (eller den bevægelige skål) være forsynet med en mekanisk lås som frigøres ved indvirkning af det negative tryk i inhaleringsmundingen der fremkommer ved inhaleringen. Det er almindeligvis ønskeligt at lette inhaleringen gennem inhaleringsmundingen ved at forsyne inhaleringsmundingens basis med små åbninger.

P a t e n t k r a v

1. Aerosolinhaleringsapparat til inhalering af farmaceutisk aktive forbindelser gennem et inhaleringsmundstykke, k e n d e - t e g n e t ved, at det omfatter en udskiftelig enhedsdosiskapsel (2), som indbefatter en membran beregnet til at blive perforeret, hvilken kapsel indeholder en enhedsdosis af aktiv forbindelse i flydende form eller i pulverform og et under tryk værende drivmiddel, hvilken enhedsdosiskapsel holdes på plads mellem to skåle (1,4), hvoraf den ene skål (4) har et centerhul (11), hvori en perforeringsnål (10) kan indføres, hvilken perforeringsnål indeholder et langsgående kapilarrør (7), der danner et tilførrør til en forstøvningsdyse (9), der er anbragt på perforeringsnålen, hvilken forstøvningsdyse er anbragt inden i et inhaleringsmundstykke (8) beregnet til at blive indsat i munden på patienten og lede den udsendte aerosol, hvilken enhedsdosiskapsel og perforeringsnål er forskydelige i forhold til hinanden på en sådan måde at perforeringsnålen kan presses til at gennem-bore enhedsdosiskapslen, og at enhedsdosiskapslen, skålene og perforeringsnålen er anbragt samlet inden i et hus (3), hvorpå inhaleringsmundstykket er monteret.

2. Aerosolinhaleringsapparat ifølge krav 1, k e n d e - t e g n e t ved, at perforeringsnålen er forskydeligt monteret i huset og kan forskydes gennem den centrale åbning i den ene af skålene.

3. Aerosolinhaleringsapparat ifølge krav 1, k e n d e - t e g n e t ved, at den skål, der ligger længst væk fra perforeringsnålen, kan forskydes i retning mod den anden skål på en sådan måde, at enhedsdosiskapslen presses mod en perforeringsnål, som permanent er fastgjort i den centrale åbning i den anden skål.

4. Aerosolinhaleringsapparat ifølge krav 2, k e n d e - t e g n e t ved, at det omfatter et roterende hjul for enhedsdosiskapslerne, hvilket hjul er forsynet med en indførringsmekanisme, som er mekanisk sammenkoblet med perforeringsnålen og beregnet til at fremføre en ny kapsel til dens arbejdsstilling, når perforeringsnålen forskydes.

5. Aerosolbeholder til anvendelse i aerosolinhaleringsapparatet ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,

k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder en farmakologisk aktiv forbindelse og et under tryk værende drivmiddel, at den er forsynet med en membran som er beregnet til at blive perforeret, at dens rumfang er mindre end $2,0 \text{ cm}^3$, at den indeholdte farmakologisk aktive forbindelse udgør en enhedsdosis og at denne er mindre end 20 mg.

6. Aerosolbeholder ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at trykket i beholderen ligger mellem 3 og 10 bar.

7. Aerosolbeholder ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at indholdet af farmakologisk aktiv forbindelse er mellem 0,2 og 2,0 mg.

8. Aerosolbeholder ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at drivmidlet er kuldioxyd.

Fremdragne publikationer:

US patenter nr. 2585254, 3081223.

