NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **310181** (13) B1

(51) Int Cl[7] A 61 M 15/00

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19953757	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1994.03.31, PCT/GB94/00712
(22) Inng. dag	1995.09.22	(85) Videreføringsdag	1995.09.22
(24) Løpedag	1994.03.31	(30) Prioritet	1993.03.31, GB, 9306703
(41) Alm. tilgj.	1995.09.22		
(45) Meddelt dato	2001.06.05		

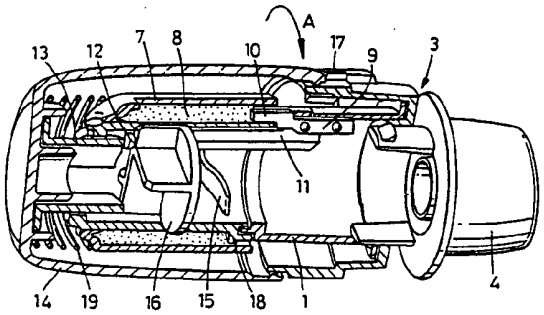
(71) Patenthaver Fisons plc, Fison House, Princes Street, Ipswich, Suffolk, IP1 1QH, England, GB
(72) Oppfinner Nicholas Andrew Murray Drought, Cambridge, England, GB
(74) Fullmektig Bryns Zacco AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse **Inhaleringsanordning og fremgangsmåte ved utlevering av et medikament**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

En medikament-inhaleringsanordning innbefatter et hus (1) som har en gjennomgående passasje (2) som forbinder et luftinnløp (3) med et luftutløp (4), et medikament-reservoar (7) tilpasset til å motta et kompaktert legeme av pulvermedikament (8), og doseringsinn-retninger for å utlevere en forutbestemt medikament-dose fra reservoaret (7) inn i den gjennomgående passasje (2), der doseringsinnretningene innbefatter organer (18) for å avskave det kompakterte legemet (8). Anordningen har en avstenger (9) som er bevegelig gjennom en første stilling der det kompakterte legemet (8) er isolert fra den gjennomgående passasje (2) og en andre stilling der det kompakterte legemet (8) er i kommunikasjon med den gjennomgående passasje (2) slik at en medikamentdose kan utleveres fra reservoaret (7) inn i den gjennomgående passasje (2).



Foreliggende oppfinnelse vedrører en anordning for innføring av pulvermedikamenter ved inhalering, nærmere bestemt en flerdoset inhaleringsanordning med doseringsinnretninger for å utlevere forutbestemte doser fra et medikamentreservoar, samt en fremgangsmåte ved utlevering av en forutbestemt dose pulverformet medikament fra en inhaleringsanordning.

Europeisk patentansøkning 407028 (Fisons plc) viser en flerdose inhaleringsanordning der en medikamentdose blir dosert ved å avslipe et fast volum fra et kompaktert legeme av pulvermedikament. Den tilmålte dose blir så innført i en gjennomgående passasje i anordningen og inhalert av pasienten, der innretningen for avskaving f.eks. er et helisk blad. Andre innretninger som bruker prinsippet med avskaving fra et kompaktert legeme av pulverformet medikament er vist i internasjonale patentansøkninger WO92/04067 (Boehringer Ingelheim KG) og WO93/24165 (GGU Gesellschaft für Gesundheits- und Umweltforschung mbH & Co. Vertriebs KG).

Slike innretninger kan gi bedrede dosekonsistens når sammenlignet med flerdoseanordninger som baserer seg på tyngdekraften for å dosere en medikamentdose fra et reservoar. Unøyaktigheter ved dosering kan imidlertid fortsatt opptre på grunn av ufullstendig uttak av den avskavede dose fra det kompakterte legeme, eller ved uttak av ytterligere pulvermengder fra legeme under inhalering av pasienten. Videre, dersom slike anordninger blir utilsiktet sluppet, kan medikamentmengder bli brutt av fra det kompakterte legemet og falle inn i den gjennomgående passasje i anordningen, som fører til at en multippel dose blir administrert neste gang pasienten bruker anordningen.

Vi har nå funnet at disse ulemper kan bli overvunnet eller i hovedsak imøtegått ved å utstyre anordningen med et lukkesystem som kan isolere det kompakterte medikamentlegeme fra den gjennomgående passasje i anordningen.

Således er det i samsvar med oppfinnelsen tilveiebragt en medikament inhaleringsanordning innbefattende et hus med en gjennomgående passasje som forbinder et luftinnløp med et luftutløp, et medikamentreservoar tilpasset til å oppta et kompaktert legeme av pulvermedikament, og doseringsinnretninger for å utlevere en forutbestemt medikamentdose fra reservoaret inn i den gjennomgående passasje, der doseringsinnretningene innbefatter organer for å avskave det kompakterte legeme; kjennetegnet ved at anordningen er utstyrt med en avstenger bevegelig mellom en første stilling der det kompakterte legeme er isolert fra den gjennomgående passasje og en andre stilling der det kompakterte legemet står i kommunikasjon med den gjennomgående passasje slik at en medikamentdose kan utleveres fra reservoaret inn i den gjennomgående passasje.

Videre tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte ved utlevering av en forutbestemt dose pulverformet medikament fra et kompaktert legeme av pulvermedikamentet i en inhaleringsanordning som anført ovenfor, kjennetegnet ved at avstengeren beveges mellom en første stilling hvori det kompakterte legemet isoleres fra den gjennomgående passasje og en andre stilling hvori det kompakterte legemet står i kommunikasjon med den gjennomgående passasje slik at en forutbestemt medikamentdose kan utleveres i den gjennomgående passasje ved operasjon av det kompakterte legemet.

Innretningene for avskaving av det kompakterte legemet innbefatter med fordel et blad som skjærer, planerer, skraper eller på annen måte eroderer en overflate av det kompakterte legeme ved relativ dreining eller gliding mellom disse. F.eks. kan bladet ha en helisk form, i hvilket tilfelle vil dosen avskavet fra det kompakterte medikamentlegeme avhenge blant annet på heliksens stigning, bladets diameter, densiteten til det kompakterte legemet og vinkelen gjennom hvilken bladet blir dreid.

Alternativt kan innretningene for avskaving av det kompakterte legemet innbefatte en børste eller annen avslitende flate.

Avstengeren blir med fordel presset inn i den første stilling der det kompakterte legemet er isolert fra den gjennomgående passasje.

Avstengeren kan monteres på en bærer, der bæreren er tilpasset til å bevege seg inne i anordningens hus, f.eks. i en aksialretning. Bevegelse av avstengeren mellom den første og andre stilling kan deretter utføres ved virkningen av en kam på bæreren. Bæreren holdes med fordel i kontakt med kamflaten med spenninnretninger, f.eks. en hevarm anordnet på bæreren som ligger an mot en stasjonær del av anordningen. Kammen er med fordel anordnet slik at avstengeren beveger seg fra den første stilling til en andre stilling før doseringen av en forutbestemt medikamentdose fra reservoaret, og returnerer til den første stilling når den forutbestemte medikamentdose er blitt dosert. I tillegg returnerer avstengeren med fordel til den første stilling før pasienten inhalerer medikamentdosen fra anordningen.

Når avstengeren returnerer til en første stilling før pasienten inhalerer medikamentdosen fra anordningen, er avstengeren med fordel tilpasset til å avdele den tilmålte medikamentdose fra reservoaret ved bevegelse fra den andre stilling til den første stilling. Medikamentdosen blir deretter avsatt i et holdekammer som befinner seg i den gjennomgående passasje, hvor det står inntil pasienten inhalerer fra anordningen. Når avstengeren er tilpasset til å avdele den tilmålte medikamentdose fra reservoaret omfatter den med fordel et metallblad.

Den gjennomgående passasje i anordningen kan også innbefatte et dispersjonskammer som befinner seg mellom holdekammeret og munnstykket. Dispersjonskammeret kan være forsynt med tangensielle luftinnløp som tjener til å gi en virvlende

luftstrøm i kammeret som dermed hjelper til å dispergere medikamentet. Den stengende bevegelse og doserende betjening kan styres med en drivmekanisme som befinner seg inne i anordningen.

Drivmekanismen er med fordel tilknyttet en drivhylse roterbart montert på huset i anordningen. Rotasjon av drivhylsen bevirker rotasjon av en kam som overføres til aksiell bevegelse i bæreren og avstengeren, og også den relative bevegelse av doseringsinnretningen og det kompakterte medikamentlegemet nødvendig for avsliting, eller abrasjon av det kompakterte legemet. På denne måte kan stengebevegelsen og doseringsbetjeningen utføres sekvensmessig som reaksjon på en enkelt handling av pasienten. Dreiningsgraden og dermed medikamentmengden som er avskavet blir med fordel styrt av rotasjon-styreinnretninger, f.eks. en skralle tilknyttet drivinnretningen og/eller stoppere anordnet på huset, som vil kun tillate dreining gjennom en forutbestemt vinkel for hver dose. Avstengerbæreren kan hensiktsmessig utformes slik at den stort sett adskiller drivmekanismen for anordningen fra den gjennomgående passasje. Dette har den fordel at det reduserer faren for inntrengning av medikant inn i drivmekanismen.

Kompakterte legemer av pulvermedikament innbefatter medikamentlegemer fremstilt ved å komprimere en prøve av løst pulver slik at medikamentpartiklene holder sammen. Kompakteringsgraden som oppnås vil klart avhenge av komprimeringskraften påført prøven med løst pulver, som beskrevet i europeisk patentansøkning 407028 (Fisons plc), hvilken beskrivelse hermed inngår som referanse. Generelt vil imidlertid kompakteringsgraden være tilstrekkelig til å gi det kompakterte legemet strukturell integritet at et antall enheter medikamentdoser kan doseres fra denne ved abrasjon.

Det kompakterte legemet av inhaleringsmedikament kan ha enhver hensiktsmessig ytre form, f.eks. sylindrisk eller

murstenlignende. Søkeren foretrekker imidlertid at det kompakterte legemet har et ringformet utseende. Ringformede kompakterte medikamentlegemer kan fremstilles med fremgangsmåten beskrevet i internasjonal patentansøkning WO94/00291 (Fisons plc), hvis beskrivelse hermed inngår som referanse.

Medikamenter som kan administreres fra anordningen i samsvar med oppfinnelsen kan innbefatte enhver aktiv ingrediens som konvensjonelt blir innført ved inhalering i pulverform. Slike aktive ingredienser innbefatter medikamenter for bruk i profilaktisk eller utbedrende behandling av reversible, hindrende luftveissykdommer. Spesifikke aktive ingredienser som kan nevnes innbefatter salter av kromglycinsyre, f.eks. natriumkromglycinat; salter av nedokromill, f.eks. nedokromill natrium, inhalerte steroider slik som beklometason dipropionat, tipredan, budesonid og flutikason; antikolinergiske midler slik som ipratropium bromid; bronkodilatorer, f.eks. salmeterol, salbutamol, reproterol, terbutalin, isolprenalin og fenoterol, og salter av disse. Om ønsket kan en blanding av aktive ingredienser, f.eks. en blanding av natriumkromglycinat og en bronkodilator, slik som salbutamol, reproterol, isoprenalin, terbutalin, fenoterol eller en salt av noen av disse, benyttes.

Anordningene i samsvar med den foreliggende oppfinnelse kan utformes for begrenset bruk, f.eks. kan de leveres med et integrert kompaktert medikamentlegeme, der anordningen blir kastet når den er tømt; eller de kan være gjenbrukbare, dvs. kompakterte erstatningslegemer kan forsynes for innsettelse i anordningen.

I samsvar med en ytterligere side ved oppfinnelsen tilveiebringer vi således en anordning som beskrevet ovenfor, der medikamentreservoaret inneholder et kompaktert legeme av pulvermedikament.

Anordningene ifølge den foreliggende oppfinnelse overvinner ulempene med tidligere kjente anordninger ved at doseringskonsistensen er forbedret fordi avstengeren avdeler dosen rent ved slutten av den doseavskavende operasjon; de hindrer pasientens tilbakeånding inn i det kompakterte medikamentlegemet som dermed gir forbedret fuktighetsbeskyttelse for medikamentet; de er lettere å bruke. Videre, ettersom avstengeren isolerer det kompakterte medikamentlegemet fra den gjennomgående bane under inhalering hindrer det pasienten utilsiktet å inhalere ytterligere medikament ut fra reservoaret.

Selvom oppfinnelsen er blitt beskrevet for bruk ved oral inhalering av medikamenter, er den også egnet for innføring av nassale medikamenter ved inhalering. Den nødvendige tilpasning for denne innføringsmåte vil hurtig fremgå for fagmannen.

En foretrukken utførelse av den foreliggende oppfinnelse vil nå bli beskrevet gjennom et eksempel, med henvisning til de følgende tegninger hvor:

Fig. 1 viser et lengderiss i delvis snitt av en anordning i samsvar med den foreliggende oppfinnelse i den første/hvilestilling (dispersjonskamre ikke vist);

fig. 2 viser et lengderiss i delvis snitt av anordningen ifølge fig. 1 i den andre/doserende stilling;

fig. 3 viser et lengdesnitt som viser i detalj avstengeren, reservoaret og den gjennomgående passasje i en anordning i samsvar med oppfinnelsen i den første/-hvilestilling;

fig. 4 viser et lengdesnitt gjennom anordningen ifølge fig. 3 i den andre/doserende stilling;

fig. 5 viser et delvis snitt av avstengeren og reservoaret i anordningen ifølge fig. 3 langs linjen V-V; og

fig. 6 viser et delvis snitt av avstengeren og reservoaret i anordningen ifølge fig. 4 langs linjen VI-VI.

En anordning i samsvar med oppfinnelsen innbefatter et hus 1 med en gjennomgående passasje 2 som forbinder et luftinnløp 3 med et luftutløp i form av et munnstykke 4 med et munnstykkedeksel (ikke vist). Et dispersjonskammer 5 med tangensielle luftinnløp 6,6a befinner seg i den gjennomgående passasje mellom luftinnløpet 3 og munnstykket 4.

Et hovedsakelig sylindrisk medikamentreservoar 7 som inneholder et ringformet kompaktert legeme av pulverformet inhaleringsmedikament 8 er roterbart montert på huset 1 når inntil den gjennomgående passasje 2 oppstrøms av dispersjonskammeret 5.

En avstenger 9 som omfatter et metallblad 10 er montert på en bærer 11 som er tilpasset til å bevege seg aksielt inne i huset mellom en første/hvilestilling (fig.1) i hvilken det kompakterte legemet 8 er isolert fra den gjennomgående passasje (2) og en andre/doserende stilling (fig. 2) i hvilken det kompakterte legemet 8 står i kommunikasjon med den gjennomgående passasje 2. enden av bæreren 11 i avstand fra avstengeren 9 er forsynt med en knast 12 tilpasset til å samvirke med en kam 13 anordnet på innsiden av en drivhylse 14 roterbart montert på huset 1. Bæreren 11 er presset mot kammen 13 med en halv utligger 15 anordnet på bæreren 11 som ligger mot en yttervegg av dispersjonskammeret 5. Enden av bæreren 11 i avstand fra avstengeren 9 er også anordnet med en skive 16 som har en diameter som i hovedsak korresponderer med den av innsiden av huset 1. Skiven 16 separerer således kammen 13 og reservoarets drivmekanisme (beskrevet nedenfor) fra den gjennomgående passasje 2 som dermed reduserer risikoen for inntrengning av medikament inn i drivmekanismen.

Drivhylsen 14 er også forsynt med en reservoar-drivmekanisme (ikke vist) som er tilpasset til å rotere medikamentreservoaret 7 gjennom en forutbestemt vinkel i forhold til huset 1, der rotasjonsvinkelen er begrenset av en stopper 17 forsynt på utsiden av huset.

Et helisk blad 18 er fast montert i huset mellom reservoaret 7 og munnstykket 4, slik at bladet 18 støter mot siden av legemet av kompaktert medikament 8 holdt i reservoaret 7. Legemet av kompaktert medikament 8 blir videre tvunget mot bladet 18 med en trykkfjær 19 som virker mot den ytre vegg av medikamentreservoaret 7 og innsiden av drivhylsen 14.
I bruk dreies drivhylsen 14 i retningen av pilen A i fig. 1. Den første del av dreiningen bevirker at kammen 13 beveger bæreren 11 aksielt inne i huset 1 mot munnstykket 4. Avstengeren 9 beveger seg således fra den første/hvilestilling (fig. 1) til den andre/doserende stilling (fig. 2). Når det kompakterte legeme 8 er i kommunikasjon med den gjennomgående passasje 2 betjener videre dreining reservoar/drivinnretningen (ikke vist) som dermed fremfører reservoaret 7 og det kompakterte legemet 8 gjennom en vinkel på 60°, der dreiningsgraden er begrenset av stopperen 17 anordnet på huset 1. Når reservoaret 7 dreier det heliske blad 18 avslites en forutbestemt mengde pulverformet medikament fra flaten av det kompakterte legemet 8.

Drivhylsen 14 blir så dreid i retning av pilen B i fig. 2. Kamflaten 13 roterer tilbake til sin utgangsstilling som gjør at avstengeren 9 returnerer til sin første/hvilestilling under presset av hevarmen 15. Når avstengeren 9 returnerer til den første/hvileposisjon avdeler metallbladet 10 den avskavede medikamentdosen fra det kompaterte legemet 8, idet dosen blir avsatt i holdekammeret 20 i den gjennomgående passasje 2, der kammeret 20 er avgrenset delvis av bladet 18 og avstengeren 9. Pasienten fjerner så munnstykket-dekselet (ikke vist) og inhalerer ved munnstykket 4 som suger luft

gjennom luftinnløpet 3 og den gjennomgående passasje 2. Medikamentdosen sugd inn i dispersjonskammeret 5 hvor det innblandes i luftstrømmen og blir inhalert av pasienten. Under inhalering hindrer avstengeren 9 ytterligere medikament i å bli avskrapet fra det kompakterte legemet 8 ettersom det isolerer det kompakterte legemet 8 fra den gjennomgående passasje 2.

P a t e n t k r a v

1.
Medikament-inhaleringsanordning innbefattende et hus (1) med en gjennomgående passasje (2) som forbinder et luftinnløp (3) med et luftutløp (4), et medikamentreservoar (7) tilpasset til å oppta et kompaktert legeme av pulvermedikament (8), og doseringsinnretninger for å utlevere en forutbestemt medikamentdose fra reservoaret (7) inn i den gjennomgående passasje (2), der doseringsinnretningen innbefatter innretninger (18) for å abradere det kompakterte legemet (8); k a r a k t e r i s e r t v e d at anordningen er forsynt med en avstenger (9) bevegelig mellom en første stilling der den kompakterte legemet (8) er isolert fra den gjennomgående passasje (2) og en andre stilling der det kompakterte legemet (8) står i kommunikasjon med den gjennomgående passasje (2) slik at en medikamentdose kan utleveres fra reservoaret (7) inn i den gjennomgående passasje (2).

2.
Anordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at medikamentreservoaret (7) inneholder et kompaktert legeme av pulvermedikament (8).

3.
Anordning ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at avstengeren (9) er presset inn i den første stilling der det kompakterte legemet (8) er isolert fra den gjennomgående passasje (2).

4.
Anordning ifølge et av de foranstående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at avstengeren (9) er bevegelig fra den første stilling til den andre stilling før doseringen av en forutbestemt medikamentdose fra reservoaret (7).

5.
Anordning ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at avstengeren (9) returnerer til den første posisjon når den forutbestemte medikamentdose er blitt dosert fra reservoaret (7).

6.
Anordning ifølge et av de foranstående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at avstengeren (9) er montert på en bærer (11) tilpasset til å bevege seg aksielt inne i huset (1).

7.
Anordning ifølge et av de foranstående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at bevegelsen av avstengeren (9) blir utført med en kam (13).

8.
Anordning ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at kammen (13) befinner seg i en drivhylse (14) roterbart montert på huset (1).

9.
Anordning ifølge et av de foranstående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at avstengeren (9) er tilpasset til å avkappe den doserte medikamentdose fra reservoaret (7) ved bevegelse fra den andre til den første stilling.

10.
Anordning ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at avstengeren (9) omfatter et metallblad (10).

11.
Fremgangsmåte ved utlevering av en forutbestemt dose pulverformet medikament fra et kompaktert legeme av pulvermedikamentet i en inhaleringsanordning som angitt i et av

kravene 2 til 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at avstengeren (9) beveges mellom en første stilling hvori det kompakterte legemet (8) isoleres fra den gjennomgående passasje (2) og en andre stilling hvori det kompakterte legemet står i kommunikasjon med den gjennomgående passasje slik at en forutbestemt medikamentdose kan utleveres i den gjennomgående passasje (2) ved abrasjon av det kompakterte legemet.

12.

Fremgangsmåte ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at avstengeren (9) forflyttes inn i den første stilling før en pasient inhalerer medikamentdosen fra anordningen.

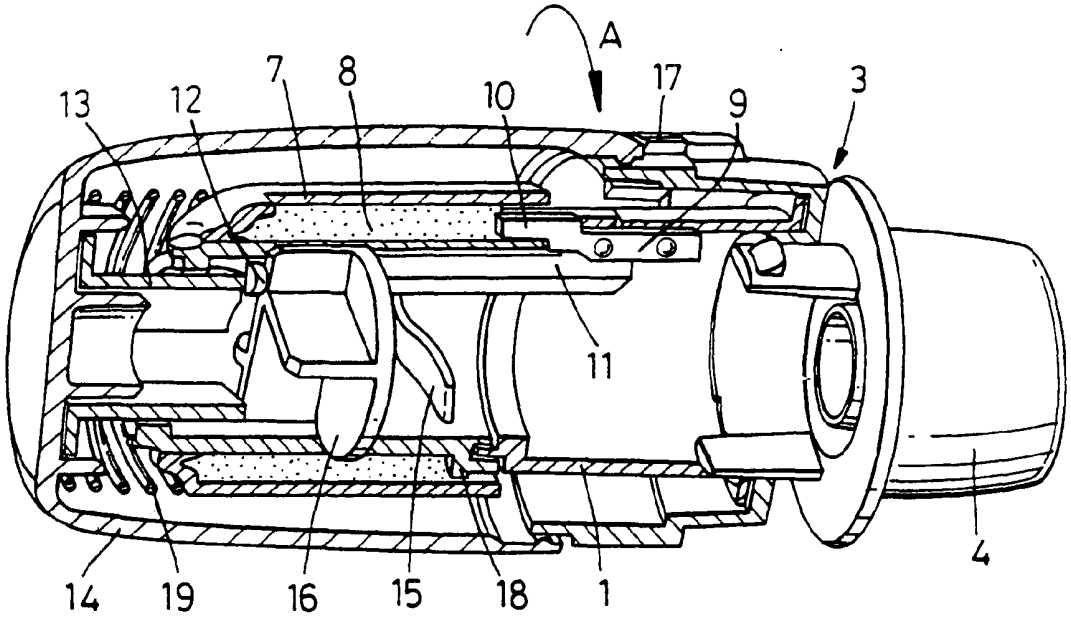

A
13
12
7
8
10
17
9
3
11
4
14
19
16
15
18
1

Fig. 1

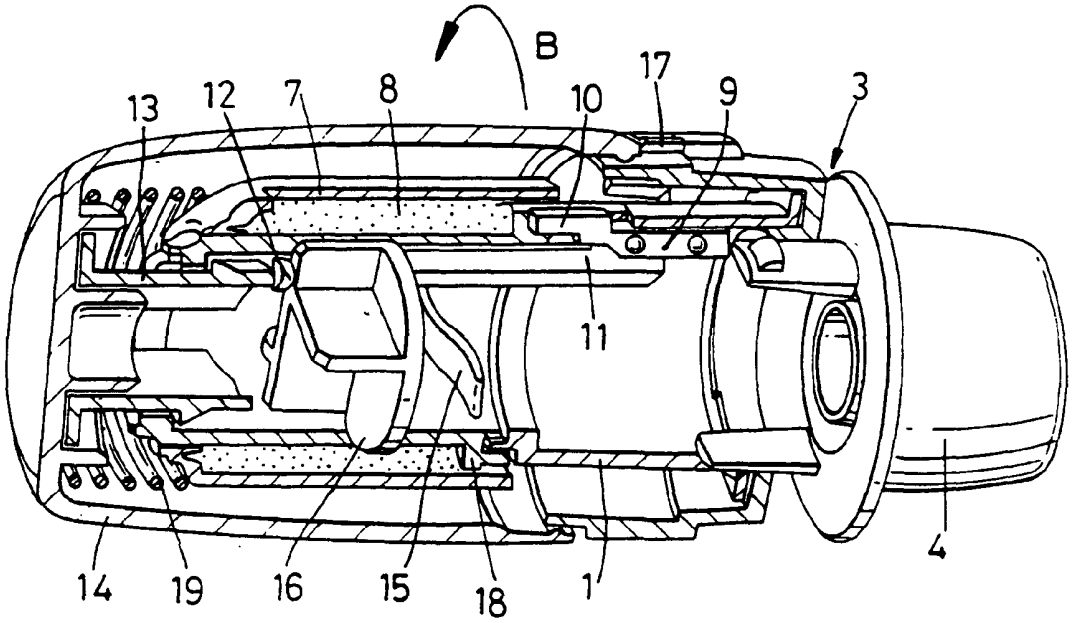

B
13
12
7
8
10
17
9
3
11
4
14
19
16
15
18
1

Fig. 2

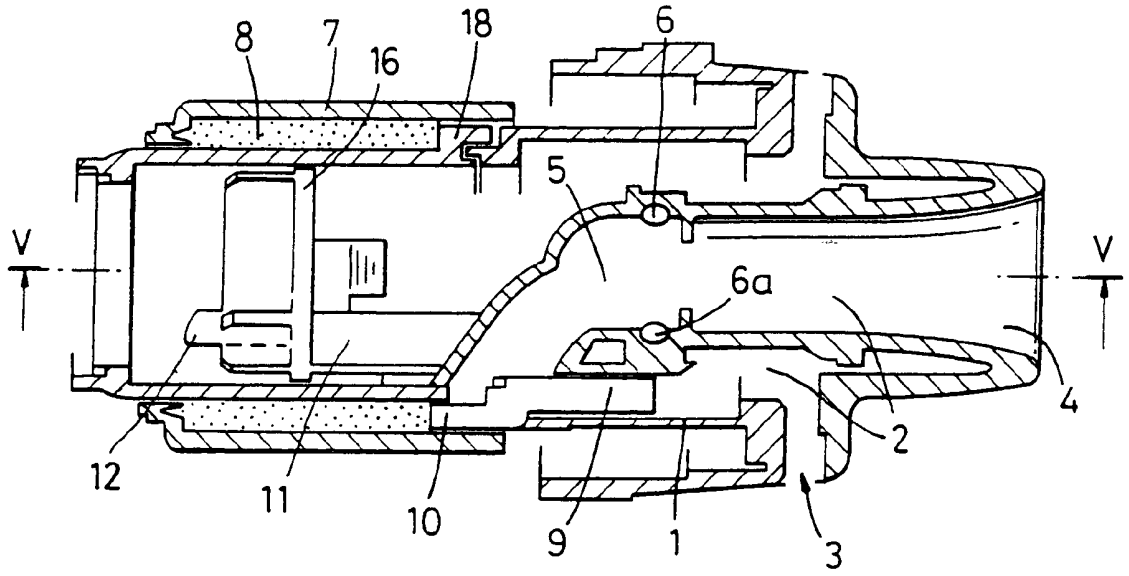


Fig. 3

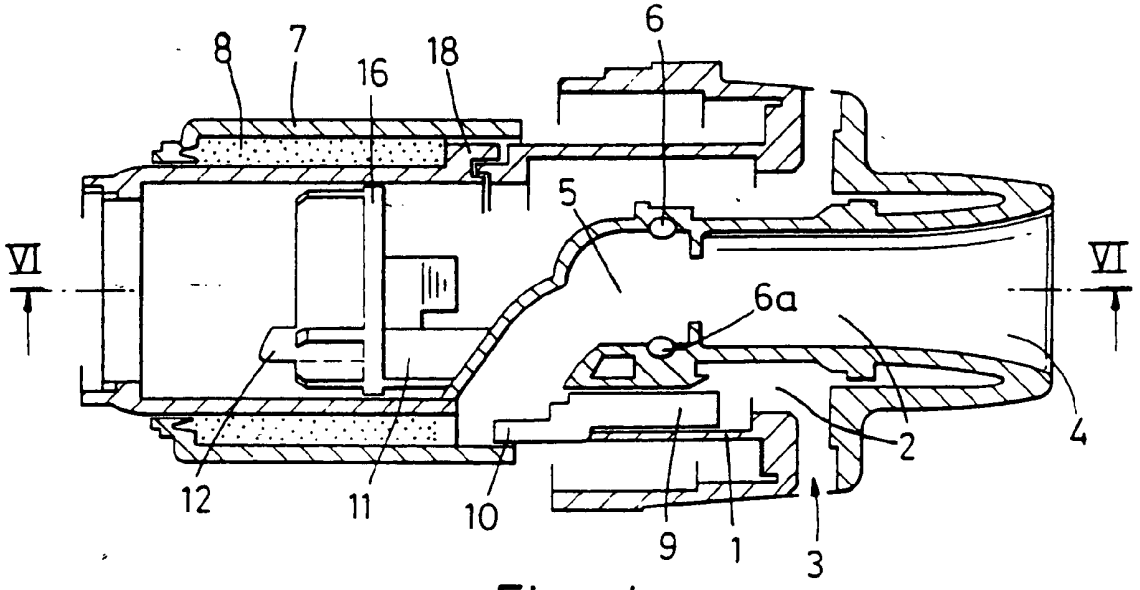


Fig. 4

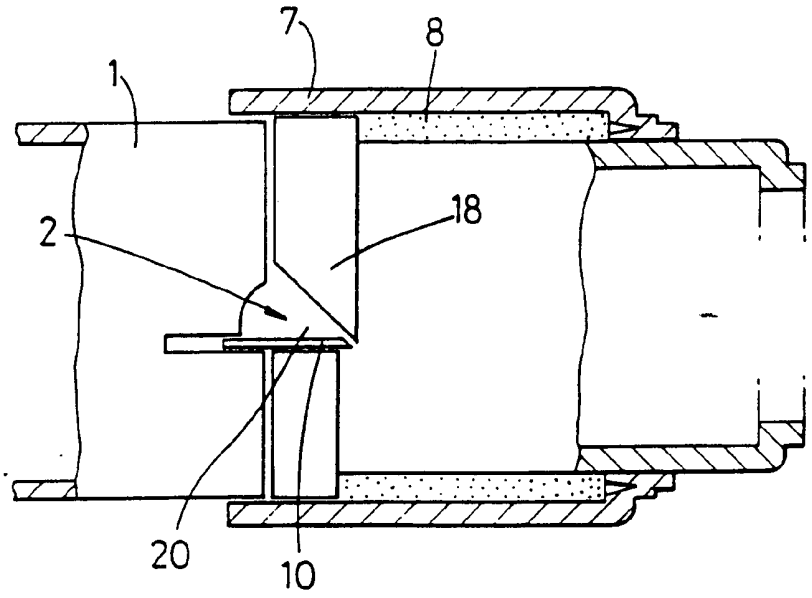


Fig. 5

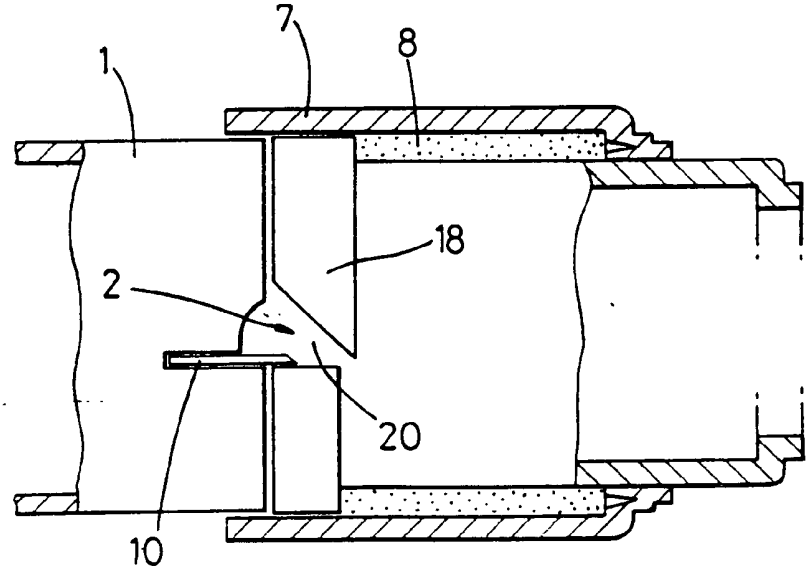


Fig. 6