

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-46**
(22) Přihlášeno: **15.06.2002**
(30) Právo přednosti: **22.06.2001 DE 10129703**
(40) Zveřejněno: **16.02.2005**
(Věstník č. 2/2005)
(47) Uděleno: **25.05.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **07.07.2011**
(Věstník č. 27/2011)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/006610**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/000325**

(11) Číslo dokumentu:

302 528

(13) Druh dokumentu: **B6**

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

(56) Relevantní dokumenty:

DE 195 22 416 C; EP 547 429 B; GB 1 478 138 A.

(73) Majitel patentu:

Almirall, S.A., Barcelona, ES

(72) Původce:

De Boer Anne Haaije, Drachten, NL
Frijlink Henderik Willem, Eelde, NL
Gjaltema Doetie, Oosterwolde, NL
Goede Joachim, Hanau, DE
Hagedoorn Paul, Assen, NL

(74) Zástupce:

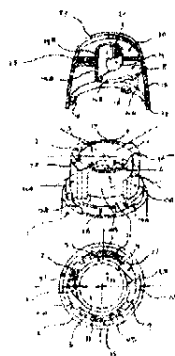
Čermák Hořejš Matějka a spol., JUDr. Karel Čermák,
advokát, Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Rozmělňovací prostředky pro inhalátory
suchého prášku a inhalátor suchého prášku**

(57) Anotace:

Rozmělňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku obsahují válcovou vzduchovou cirkulační komoru (3), jejíž výška je menší, než její průměr, a alespoň dva vzduchové přívodní kanály (2, 9), vhodné pro vytváření kruhového vzoru proudu vzduchu uvnitř komory (3). Přívodní kanály (2, 9) vstupují do cirkulační komory (3) v tečném směru k její válcové stěně (5) na obecně protilehlých stranách této válcové stěny (5). Oba vzduchové přívodní kanály (2, 9) mají buď různé vstupy nebo alternativně sdílejí stejný vstup, který je rozdělen, takže má jeden průtokový kanál (2) pro přechod oblastí pro měření nebo přivádění dávky u inhalátoru pro umožnění unášení množství prášku v jediné dávce do cirkulační komory (3) prostřednictvím proudění vzduchu přes tento průtokový kanál (2). Další průtokový kanál slouží jako obtokový kanál (9) směrem do cirkulační komory (3), vhodný pro urychlování částic a vytváření souměrnějšího vzoru proudu uvnitř komory (3). Počet obtokových kanálů (9) je od jednoho do osmi, navíc ke kanálu (2), procházejícímu dávkovacími prostředky inhalátoru. Tvar cirkulační komory (3) je opatřen rohy, majícími strany (22, 32) stěny (5) cirkulační komory (3) o odlišných délkách. Delší strany (32) a přilehlé kratší strany (22) se střídají a delší strany (32) slouží jako urychlovací strany, podél nichž částice získávají rychlost pohybu pro zvýšení dopadové rychlosti. Kratší strany (22) jsou vhodné jako dopadová místa. Vynález se rovněž týká inhalátoru suchého prášku, který obsahuje shora uvedené rozmělňovací prostředky.



CZ 302528 B6

Rozměňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku a inhalátor suchého práškuOblast techniky

5

Vynález se týká oblasti inhalátorů suchých prášků pro přivádění léčiva nebo směsi léčiv do dýchacího traktu.

10

Vynález se zejména týká rozměňovacích prostředků pro inhalátory suchého prášku, které obsahují válcovou vzduchovou cirkulační komoru.

Vynález se rovněž týká inhalátoru suchého prášku.

15

Dosavadní stav techniky

20

Inhalátory suchých prášků jsou uspořádány pro uložení a vydávání práškové směsi, obsahující léčivo se správnou velikostí částic pro jeho účinné uložení hluboko do plic, a obsahující dávkovací zařízení pro opakované vydávání požadovaného množství prášku pacientovi, rozměňovací zařízení pro uvolňování částice léčiva z práškové směsi, a náustek.

Inhalátory na suchý prášek

25

Je historickou tradicí rozdělovat práškové inhalátory na

30

- (a) zařízení pro vydávání jediné dávky,
- (b) zařízení pro vydávání vícenásobné jednotkové dávky, a
- (c) zařízení pro vydávání více dávek.

35

U inhalátorů prvního typu byly jediné dávky odváženy výrobcem do malých nádobek, kterými jsou převážně tvrdé želatinové tobolky. Tyto tobolky musejí být odebírány ze samostatných krabiček nebo nádobek a vkládány do úložné oblasti inhalátoru. Poté musejí být tobolky otevřeny nebo perforovány s pomocí špendlíků nebo řezných čepelí za účelem umožnění proudění části vdechovaného vzduchového proudu přes tobolku pro unášení prášku nebo vypouštění prášku z tobolky těmito perforacemi prostřednictvím odstředivé síly během inhalace. Po ukončení inhalace musí být vyprázdněná tobolka opět vyjmuta z inhalátorů.

40

Ve většině případů je nutno provést rozebrání inhalátoru za účelem vložení a vyjmutí tobolky, což představuje operaci, která je pro některé pacienty velice obtížná.

Jiné nedostatky, týkající se používání tvrdých želatinových tobolek pro inhalaci prášků, jsou

45

- (a) nedostatečná ochrana proti působení vlhkosti, odebírané z okolního vzduchu,
- (b) problémy při otevírání nebo perforaci tobolek poté, kdy byly tobolky předtím vystaveny působení mimořádně vysoké relativní vlhkosti, což způsobuje rozbití tobolky na kousky, a
- (c) případné vdechnutí kousků tobolky.

50

Kromě toho u celé řady inhalátorů na tobolky dochází k nedostatečnému vyprázdnění.

Některé inhalátory na tobolky jsou opatřeny zásobníkem, ze kterého mohou být jednotlivé tobolky převáděny do přijímací komory, ve které dochází k jejich perforaci a vyprazdňování, jak je popsáno v patentovém spise WO 92/03175.

- 5 Jiné inhalátory na tobolky jsou opatřeny otočnými zásobníky s komůrkami na tobolky, které mohou být uvedeny do jediné přímky se vzduchovým potrubím pro vydávání dávky, jak je popsáno například v patentovém spise DE 39 27 170. Tyto inhalátory zahrnují rovněž inhalátory na vícenásobné jednotkové dávky, společně s blistrovými inhalátory, které mají omezený počet jednotlivých dávek pro podávání na disku nebo na pásku.

- 10 Blistrové inhalátory poskytují mnohem lepší ochranu léčiva před působením vlhkosti, než inhalátory na tobolky. Přístupu k prášku je dosaženo prostřednictvím perforace krytu, stejně jako blistrové fólie, nebo odloupenutím krycí fólie. Pokud je používán blistrový pásek namísto disku, může být počet dávek zvýšen, avšak pro pacienta je velice nepohodlné nahrazovat prázdný pásek. Proto jsou taková zařízení často určena na jedno použití se zabudovaným dávkovacím zařízením, a to včetně ústrojí, používaného pro dopravu pásku a pro otevírání blistrových kapes.

- 15 Inhalátory na více dávek neobsahují předem odměřená množství práškové směsi. Tyto inhalátory sestávají z poměrně velké nádoby a ústrojí na odměřování dávek, které musí být ovládáno pacientem. Nádobka obsahuje vícenásobné dávky, které jsou jednotlivě izolovány od práškové náplně prostřednictvím volumetrického přemísťování.

- Existují různé principy odměřování dávek, a to včetně otočných membrán (viz například patentový spis EP 0 069 715) nebo disků (viz například patentové spisy FR 2 447 725, EP 0 424 790, 25 DE 42 39 402 a US 5 829 434), otočných válců (viz například patentové spisy EP 0 166 294, GB 2 165 159 a WO 92/09322) a otočných komolých kuželů (viz například patentový spis US 5 437 270), přičemž všechny mají dutiny, které musejí být naplněny práškem z nádoby.

- 30 Další zařízení na více dávek mají odměřovací šoupátka (viz například patentové spisy US 2 587 215, US 5 113 855 a US 5 840 279) nebo odměřovací plunžrové písty s místním nebo obvodovým zahloubením pro přemísťování určitého objemu prášku z nádoby do vydávací komory nebo do vzduchového potrubí (viz například patentové spisy EP 0 505 321, DE 40 27 391 a WO 92/04928).

- 35 Opakované odměřování dávky je jedním z hlavních úkolů zařízení na inhalování více dávek. Prášková směs musí vykazovat dobré a stabilní vlastnosti z hlediska proudění, neboť plnění misek nebo dutin pro odměřování dávky je převážně prováděno působením gravitační síly. Pacient musí zacházet s inhalátorem správně, přičemž musí zejména držet zařízení ve správné poloze při ovládání odměřování dávky.

- 40 Je známo pouze několik málo příkladů zvláštních prostředků pro usnadnění naplňování prášku, a to například podle patentového spisu EP 0 424 790 (vibrační prostředky) a podle patentového spisu WO 92/04928 (límcovitá část pro vedení prášku do zahloubení v plunžrovém pístu).

- 45 Pro předběžné naplňování inhalátorů na jedinou dávku a inhalátorů s více dávkovými jednotkami může být přesnost v odměřování dávky a jeho opakovatelnost zaručena přímo výrobcem. Inhalátory na více dávek mohou na jedné straně obsahovat mnohem větší počet dávek, přičemž však počet manipulačních kroků pro naplnění jedné dávky je obecně nižší.

- 50 Jelikož vdechovaný proud vzduchu u zařízení na více dávek je často přímý v prostoru dutiny na odměřování dávky, a jelikož masivní a tuhá zařízení na odměřování dávek u inhalátorů na více dávek nemohou zajišťovat promíchávání prostřednictvím tohoto vdechovaného proudu vzduchu, je hmota prášku jednoduše unášena z dutiny, přičemž během jejího vypouštění dochází k mírnému rozduřování prášku. V důsledku toho je nutno využívat samostatných rozměňovacích prostředků. Ty však v praxi nejsou vždy součástí konstrukce inhalátoru.

5 V důsledku vysokého počtu dávek u zařízení na více dávek musí být minimalizováno usazování prášku na vnitřních stěnách vzduchových kanálů a rozměňovacích prostředků a/nebo musí být zajišťováno pravidelné čištění těchto částí, a to bez jakéhokoliv ovlivňování zbývajících dávek v zařízení.

Některé inhalátory na více dávek mají vyměnitelné nádoby na léčivo, které mohou být vyměněny po odebrání předepsaného počtu dávek (viz například patentový spis US 5 840 279). U takovýchto inhalátorů na více dávek s vyměnitelnými nádobkami na léčivo existují mnohem
10 přísnější požadavky na zabránění nahromadění léčiva.

Práškové směsi

Pro inhalaci léčiv byla navržena celá řada rozmezí velikostí jako optimální, a to například od 1 do
15 5 μm (viz patentový spis WO 95/11666), od 0,1 do 5 μm (viz patentový spis WO 97/03649), od 0,5 do 0,7 μm (viz Davies a další, 1976) a od 2 do 7 μm (viz Kirk, 1986). Částice, které jsou větší než 7 μm , se usazují zejména v ústní části hltanu prostřednictvím odstředivých dopadů. Většina částic o velikosti od 0,1 do 1 μm je opět vydechována v důsledku jejich nízké usazovací účinnosti v celém dýchacím traktu (viz Martonen a Katz, 1993).

Jsou známy různé postupy výroby takovýchto malých částic, například velmi jemné rozměňo-
20 vání větších krystalů s pomocí tryskového mlýnu nebo jiného rozměňovacího zařízení, srážení z nasyceného nebo přesyceného roztoku, rozprašovací sušení nebo postupy pro nadkritické tekutiny. Výrobky, získané s pomocí různých postupů se mohou lišit z hlediska jejich povrchových vlastností, a to zejména z hlediska jejich soudržnosti a/nebo přilnavosti. Stupeň vzájemného působení mezi částicemi má vliv na proces rozduřování během inhalace.

Soudržná povaha velmi jemně rozmělněných částic, stejně jako malá množství, ve kterých jsou
30 léčiva při inhalaci poskytována pro dosažení požadovaných terapeutických účinků, obecně od 10 do 400 μg , s výjimkou profylaktických léčiv (například kromoglykan dvojsodný), a antibiotik (například kolistin sulfát) (obojí řádově v mg), způsobují, že je velice obtížné dosáhnout nezbytné opakovatelnosti při poskytování těchto léčiv pacientovi.

Proto je zpracování léčiv nebo kombinací různých léčiv na vhodné práškové směsi naprosto
35 nezbytné. V současné době jsou pro inhalátory obvykle využívány dva různé typy práškových směsí: kulové pelety a přilnavé směsi. Přilnavé směsi jsou rovněž nazývány jako uspořádané směsi (Hersey, 1975) nebo interaktivní směsi (Egermann, 1983). Zvláštními typy přilnavých směsí jsou jádrové aglomeráty, které jsou rovněž nazývány jako přesycené uspořádané směsi (Schmidt a Benke, 1985) a jádrové aglomeráty (PCT/EP95/02392).

U kulových pelet potom velmi jemně rozmělněné částice léčiva, buď obsahující nebo neobsahu-
40 jící jemně rozmělněnou pomocnou látku (laktózu), byly aglomerovány a uspořádány do kuliček za účelem vytvoření mnohem větších kulových, a tím volně proudících pelet. Rozmezí velikosti takových pelet má přibližně hodnotu od 100 do 2000 μm . Nebylo použito žádného pojiva, avšak množství absorbované vody může být regulováno pro zvýšení soudržnosti. Obecně jsou pelety,
45 určené pro inhalaci, velmi slabé a vykazují velmi nízké hustoty od 0,28 do 0,38 g/cm^3 (NL C1008019, 1999).

Adhezivní směsi sestávající z poměrně velkých krystalů, obecně monohydrátu laktózy alfa,
50 nesoucích velmi jemně rozmělněné částice léčiva na svém povrchu. Je možno použít běžných míchacích postupů za účelem dosažení požadovaného stupně homogenity. Dobrá homogenita a odpovídající vlastnosti při proudění nejsou jedinými nezbytnými předpoklady pro dobrou reprodukovatelnost dávky.

Během inhalace však musejí být částice léčiva odděleny od nosných krystalů ještě předtím, než vstoupí do spodního dýchacího traktu. Bylo zjištěno, že vlastnosti povrchu nosných částic hrají velmi významnou úlohu při vzájemném působení mezi léčivem a nosičem, takže mají velký vliv na rozsah uvolňování léčiva během inhalace.

5

Existuje několik důvodů, proč každá z obou typů práškových směsí může být neslučitelná s určitou konstrukcí inhalátoru. V důsledku jejich vysoké citlivosti na nárazové síly nebudou s výhodou využívány kulové pelety v inhalátorech, které mají nádobku na volně sypané látky pro prášek v kombinaci s odměřovacím principem, který musí být ovládán pacientem pro zajištění oddělení jediné dávky.

10

Pokud pacient inhalátor upustí, tak mohou volně proudící pelety být rozbity a smísit se s práškovou masou, která není schopna vyplnit objemové dutiny pro odměřování dávky opakovatelným způsobem.

15

Adhezivní směsi s nízkou koncentrací léčiva nebudou s výhodou využívány v kombinaci s předem naplněnými dávkovacími oddíly, které mají mnohem větší objem, než prášek. Částice léčiva mohou být přenášeny z nosných krystalů na vnitřní stěny komory v rozsahu větším, než 30 % dávky léčiva. To může vést k vysokým ztrátám emitovaných jemných částic dávky, neboť částice, které mohou být snadno přenášeny z nosných částic na stěny komory, jsou rovněž částicemi, u kterých síly pro jejich vyprázdnění během inhalace mohou být dobře udržitelné.

20

Nosné materiály v adhezivních směsích

25

U adhezivních směsí pro inhalaci je jako nosná pomocná látka velmi často využíván krystalický monohydrát laktózy alfa. Distribuce velikostí nosné frakce se může měnit v závislosti na specifických požadavcích z hlediska proudění prášku, náplně léčiva, vyprazdňování dávkovací komory, oddělování jemných částic během inhalace a fyziologických účinků usazování nosných částic v dýchacím traktu, atd.

30

Bell a další (1971) zjistili nejlepší uvolňování z propíchnutých tvrdých želatinových kapslí u inhalátoru Fisons Spinhaler pro frakci 70–100 μm laktózy BP. Silvasti a další (1996) popisují, že velikost frakce laktózy, používaná u inhalátoru Orion Easyhaler, je dostatečně velká pro zabránění usazování materiálu ve spodních částech dýchacího traktu, aniž by bylo uvedeno přesné rozmezí velikostí.

35

Podczeck (1998) pojednává mnohem podrobněji o hrubých nosných částicích v rozmezí velikosti od 50 do 200 μm , které jsou fyziologicky inertní. Téměř stejné frakce od 30 do 80 μm , respektive od 30 do 90 μm jsou uváděny v patentovém spise US 5 478 578, a rovněž je uvádí Timsina a další (1994).

40

V patentovém spise WO 95/11666 je nárokováno, že nosné částice mají s výhodou velikost od 50 do 1000 μm , přičemž ještě výhodněji menší, než 355 μm (od 26 do 250 μm), a nejvýhodněji od 90 do 250 μm , aby měly ty nejlepší vlastnosti z hlediska proudění.

45

Rovněž již bylo popsáno používání zrnitých nosných materiálů.

V patentové přihlášce WO 87/05213 je popsán „konglomerát“, sestávající z nosiče, rozpustného ve vodě, například laktózy, nebo ze směsi takových nosičů a vhodného maziva, například stea-
nu hořečnatého, v rozmezí velikostí od 30 do 150 μm jako nových nosných pomocných látek pro inhalaci práškových materiálů.

50

V patentovém spise EP 0 876 814 A1 je popisována sušená laktóza beta v rozmezí velikostí od 50 do 250 μm (s výhodou od 100 do 160 μm) jako vhodná pomocná látka pro inhalaci suchých

práškových materiálů. Tento typ laktózy má zrnitý vzhled, přičemž je zejména doporučována zvrásněnost od 1,9 do 2,4. Ve stejném patentovém spise jsou krystalický monohydrát laktózy alfa (se zvrásněností 1,75) a rozprášená suchá laktóza (se zvrásněností od 2,4 do 2,8) odmítány jako nevhodné nosiče pro inhalování léčiv.

5

Účinek vlastností nosného povrchu byl podrobněji studován autory Podczek (1966) a Kawashima a další (1998).

10

Podczek použil deset různých na trhu dostupných výrobků z monohydrátu laktózy alfa pro přípravu adhezivních směsí se salmtereol xinafoátem. Výsledky jeho studií ukazují, že vzájemný vztah mezi fyzikálními vlastnostmi laktózových nosných částic a údaji o nárazovém usazování je velice složitý, a že jednoduchá záměna nosného materiálu materiálem jiné značky nebo jakosti je nemožná.

15

Bylo zjištěno, že výrobky z krystalické laktózy alfa, dodávané firmami DMV International a Borculo Whey Products (obě z Holandska), vykazují sníženou drsnost povrchu se snižující se velikostí částic, přičemž výrobky od firmy Meggle (Německo) vykazují opačné výsledky.

20

Kawashima a další připravili směsi pranlukast hydrátu s obdobně velkými částicemi naprosto odlišných typů a modifikací laktózy, přičemž zjistili, že přiváděná dávka z inhalátoru Spinhaler (při 60 l/min) se zvyšuje se zvyšující se měnou povrchovou plochou nosné frakce, přičemž se množství jemných částic v dávce snižuje. Dospěli tak k závěru, že nikoliv absolutní povrchová drsnost nosných krystalů se jeví jako důležitá, neboť je to spíše velikost drsnosti (mikroskopická versus makroskopická).

25

U granulí s takzvanou drsností „superčástic“ jsou spojení mezi částicemi léčiva a nosného materiálu vysoká v důsledku jejich vzájemného přichycení. V patentovém spise WO 95/11666 je popsáno, že drsnost a trhliny na povrchu nosné částice jsou často zjišťovány jako oblasti vysoké povrchové energie, v důsledku čehož aktivní částice se zde usazují a jsou velmi silně přichyceny.

30

Buckton (1997) vysvětluje výrazné rozdíly ve fyzikálních vlastnostech nosného povrchu s pomocí rozdílů jak z hlediska povrchové energie, tak i vlastností v tuhém stavu, jako je přítomnost amorfního materiálu v nosných krystalech.

35

Zpracovávání nosných krystalů před jejich směšováním s léčivem za účelem zlepšení jejich vlastností jako nosného materiálu bylo popsáno v patentových spisech WO 95/11666, WO 96/23485 a WO 97/03649.

40

Zpracovávání podle patentového spisu WO 95/11666 spočívá v jemném mletí nosných částic s výhodou v kulovém mlýnu po dobu několika hodin při nízké rychlosti otáčení. Během tohoto zpracování jsou drsnosti, jako například malá zrnka, odděleny od nosného povrchu a přichyceny k místům s vysokou energií v trhlínách, přičemž velikost nosných částic zůstává v podstatě nezměněna.

45

V patentovém spise WO 96/23485 je popisováno přidávání malých množství materiálu pro snížení přilnavosti a materiálu pro snížení tření, jako je například stearan hořečnatý, oxid leucinu nebo oxid křemičitý, ve formě jemných částic do nosných krystalů pro obsazení aktivních míst.

50

Zvýšení uvolňované frakce jemných částic z adhezivních směsí během inhalování bylo rovněž dosaženo prostřednictvím přidání jemných částic pomocné látky (laktózy) do těchto směsí.

Zeng a další (1998) zjistili, že přidáním 1,5 % laktózy o střední velikosti (MMD = 15,9 μ m) do adhezivní směsi se salbutamol sulfátem a nosnou frakcí od 63 do 90 μ m zvyšuje frakci jemných částic léčiva z inhalátoru Rotahaler (60 l/min) o více než 60 % v porovnání se směsí bez jemné

frakce laktózy. Další zvýšení na 9 % (w/w) jemné laktózy ve směsi způsobuje zvýšení frakce jemných částic léčiva o dalších 50 %.

5 V patentovém spise US 5 478 578 je nárokováno, že inhalovatelná část aktivní látky v inhalačním práškovém materiálu může být regulována v rámci širokých limitů při udržování dobré přesnosti odměřování prostřednictvím kombinování jemně rozptýlené aktivní látky s vhodným množstvím směsi přijatelných pomocných látek. Jedna složka směsi pomocných látek musí mít hlavní velikost částic menší, než 10 μm , zatímco druhá složka musí mít hlavní průměr větší, než 20 μm (obecně méně, než 150 μm , a s výhodou méně, než 80 μm).

10 Interakční síly a rozduřovací síly mezi částicemi

K přiměřenému rozduřování prášku během inhalace dochází tehdy, pokud separační síly přesahují interakční síly mezi částicemi. Separační síly mohou být vyvozovány různými způsoby s pomocí běžně na trhu dostupných zařízení, jako například

- (a) setrvačné síly pro narážení částic vzájemně na sebe nebo na stěny inhalátorů,
- (b) třecí nebo smykové síly, působící na shluky, posouvající se podél stěny inhalátoru, a
- 20 (c) disperzní síly v turbulentních vzduchových proudech, jako jsou unášecí nebo zdvihací síly.

U inhalátorů na suchý práškový materiál, které jsou poháněny dechem, jsou separační síly obvykle vyšší v důsledku zvýšeného vdechovacího ústrojí, a to v důsledku zvyšující se rychlosti proudění vzduchu. Účinnost, se kterou může být dostupná energie přeměňována na rozduřování nebo oddělování, závisí rovněž na celé řadě dalších faktorů, jako je například typ směsi (pelety nebo adhezivní směs), která je podrobována působení těchto sil, řád nebo velikost sil mezi částicemi ve směsi, a směr, ve kterém síly působí na práškové shluky, zejména na částice léčiva, uchycené na nosných površích. Jelikož orientace částic při nárazu nemůže být regulována, je

30 nutno zajistit opakované kolize pro dosažení správného směru za účelem oddělení takových částic.

Bylo již popsáno, že povrchové vlastnosti nosných krystalů laktózy mohou mít výrazný účinek na vzájemné působení mezi léčivem a nosnými částicemi v adhezivních směsích. Mohou mít rovněž

35 účinek na velikost vyprazdňovacích sil. Unášecí a zdvihové síly jsou spíše neúčinné pro oddělování malých částic léčiva od větších nosných krystalů. To je zejména případ, kdy povrch nosných krystalů není hladký (jako je tomu u granulátů) a jemné částice mohou ulpívat na nespojitostech povrchu.

U nosných částic s větší povrchovou zvrásněností jsou rovněž třecí síly zcela neschopny oddělit ulpívající částice léčiva, a to jednoduše z toho důvodu, že tyto jemné částice nemají žádný styk se stěnami inhalátoru, podél kterých se nosné částice posunují nebo odvalují.

Na druhé straně setrvačné síly, jako jsou například zpomalovací síly při nárazu, mohou být

45 vysoce účinné ve směru původního pohybu částic před kolizí. Moment jemných částic, a tím účinnost jejich vypouštění v tomto směru, se zvyšuje nejenom se zvyšující se rychlostí proudění vzduchu, avšak rovněž s vyšší hmotností ulpívajících částic, kterými mohou rovněž být malé shluky jemných částic. Proto neúplné rozduřování jemných částic léčiva během mísení se jeví jako výhodné pro tento typ vypouštěcích sil.

50 Zpomalovací síly mohou být účinné pouze při oddělování částic léčiva, pokud je zde volná dráha pro tyto částice, aby se mohly pohybovat směrem od nosných krystalů. Pokud stěna inhalátoru, na kterou nosné částice narážejí, představuje překážku, potom částice léčiva mezi nosným materiálem a touto stěnou inhalátoru mohou být přichyceny dokonce i mnohem silněji k povrchu nosiče, než před kolizí.

55

Totéž platí pro částice, přichycené na protilehlém nosném povrchu, nebo pro částice, kterým překážejí výstupky na povrchu nosiče kolmo ke směru nárazu na stěnu inhalátoru, přestože v menším rozsahu, neboť zvýšení přichytné síly k těmto nosným povrchům je závislé na momentu jemných částic, a nikoliv na mnohem větším momentu nosiče. Zvýšení přichytné síly je nutno očekávat tehdy, pokud dotyková plocha mezi částicemi léčiva a nosnými krystaly může být zvýšena v důsledku zatížení. K tomu může například dojít v důsledku existence tvárných povrchových vrstev laktózových nečistot.

Pro rozduřovací principy, spoléhající se na odstředivé síly, mohou být povrchové nespojitosti nosiče výhodou, neboť

(a) jsou schopny poskytovat volnou cestu pro oddělení jemných částic, a

(b) mohou v nich být uloženy větší shluky jemných částic, které zůstávají nedotčeny během směšovacího procesu a mají mnohem vyšší moment, přičemž odstředivé síly mohou být převáděny na uvolňovací síly po nárazu, než primární částice léčiva.

Jelikož k oddělování částic léčiva od nosných krystalů dochází pouze v jednom směru, přičemž část ulpívajících částic léčiva může být dokonce mnohem pevněji uchycena po nárazu, je nutno zajistit opakované kolize při poměrně vysoké rychlosti pro dosažení přijatelné frakce jemných částic z adhezivních směsí během inhalace.

Nezbytná energie pro rozdrobování měkkých kulových pelet po nárazu závisí zejména na struktuře těchto pelet, viz Coury a Aguiar (1995) a Boerefijn a další (1998). Celá řada odlišných teoretických přístupů byla uplatněna za účelem předpovězení pevnosti granulí a kompakťů, počínaje autory, jako jsou Rumpf (1962) a Cheng (1968). U většiny těchto přístupů je pevnost pelet v tahu vyjádřena jako funkce hlavní interakční síly na dotykový bod, velikosti primárních částic v peletách a průměrného koordinačního čísla.

Předpoklady, vyvozené pro tyto teoretické přístupy, je možno velmi dobře uplatňovat pro inhalaci velmi jemně rozmělněných léčiv, sestávajících obecně z víceméně kulových částic, jejichž velikost se příliš nemění. Kromě toho interakční síly mezi částicemi mají všechny stejný řád nebo velikost, přičemž k rozduřování pelet dochází v místech připojení mezi částicemi.

Další zdokonalení teoretických přístupů lze provést z hlediska interakční síly na jednotku stykové plochy a celkové stykové plochy mezi dvěma částicemi. Koordinační číslo může být vyjádřeno pórovitostí prášku, která je mimořádně vysoká po měkké kulové inhalační pelety. V závislosti na zjištěné hustotě (ρ_p) o velikosti přibližně od 0,30 do 0,40 g/cm³ (NL C 1 008 019, 1999) mohou být hodnoty pórovitosti ($\varepsilon = 1 - \rho_p/\rho_0$) od 0,69 do 0,77 (pro skutečnou hustotu částic ρ_0 o velikosti 1,3 g/cm³). Interakční síly mezi částicemi v inhalačních peletách jsou obecně van der Waalsova typu.

Nedávné práce ukázaly, že vady v peletách mohou způsobit tvoření jader v prasklinách, podél kterých dochází ke zlomu (Coury a Aguiar, 1995). Takovéto vady výrazně snižují nezbytnou energii pro prasknutí. Mimořádně pórovité měkké kulové pelety pro inhalaci vykazují vysoký stupeň nespojitosti, představující velmi mnoho vad, ve kterých může docházet k rozduřování.

Boerefijn a další (1998) ukazují, že rozduřování měkkých kulových pelet laktózy pro inhalaci je závislé na čtverci dopadové rychlosti. Rovněž byl zkoumán účinek skladovacích podmínek a velikosti pelet na typ a rozsah zlomu. Na rozdíl od pevných materiálů bylo zjištěno, že menší pelety mají mnohem vyšší rozsah prasklin, než větší shluky (pro pelety, skladované v sušící skříni při relativní vlhkosti 5 %).

Bylo rovněž zjištěno, že pelety, vystavené působení relativní vlhkosti 87 %, jsou mnohem odolnější k popraskání, než suché pelety, a to v důsledku změny sil mezi částicemi. Zlomové ztráty u suchých pelet po nárazu (od 5 do 30 procent hmotnostních) sestávají převážně ze samostatných částic a pouze z několika menších shluků primárních částic. Vzorky, vystavené působení relativní vlhkosti 87 %, mají mnohem nižší zlomové ztráty při nárazu (od nuly do dvanácti procent hmotnostních), které sestávají z malých vloček, majících mnohem menší velikost, než je velikost původních pelet.

Bylo zjištěno, že jádra suchých pelet se deformují mnohem více v důsledku vnitřního smyku, než mokré shluky, které vykazují spíše režim polokřehkých poruch.

Podobně jako u adhezivních směsí jsou různé typy oddělovacích sil zcela rozdílné z hlediska jejich účinnosti při rozbíjení měkkých kulových pelet. Unášecí síly (například v oblastech turbulentního proudění) nejsou tak účinné, pokud se pelety již vznášejí ve vzduchu. Pokud jsou však pelety vhnány do dávkovací komory a proud vzduchu je náhle veden přes tuto komoru při vysoké rychlosti, může být prášek rozduřován do značné míry a může být zdvihán z komory spíše ve formě menších fragmentů, než větších shluků.

Unášecí síly jsou zejména účinné při rozduřování takového prášku, kdy může proud vzduchu procházet vlastní hmotou vysoce pórovitého prášku, než velkými póry mezi částicemi, to znamená, pokud byly pelety sjednoceny do jediné práškové hrudky. Z tohoto hlediska je nezbytné velké zvýšení průtokové rychlosti směrem ke špičkové průtokové rychlosti.

Toho lze však rovněž dosáhnout s pomocí náhlého rozpínání vzduchu uvnitř práškové masy, například prostřednictvím vytváření podtlaku nebo přetlaku v objemu pórů v prášku v uzavřené dávkovací komoře vzhledem k tlaku v přilehlém prostoru, a prostřednictvím připojovací dávkovací komory náhle k mnohem většímu objemu.

Třecí síly jsou velice účinné při rozduřování měkkých kulových pelet, jak bylo zjištěno u inhalátorů Astra Turbuhaler (například Steckel a Müller, 1997; de Boer a další, 1997, a de Koning, 2001). Většina dávky v peletách může být rozduřena na mnohem menší částice během poměrně krátkého průchodu vzduchovým kanálem se šroubovitou vložkou, což poskytuje jemné částice o velikosti frakcí od 40 do 60 % udávané velikosti.

Během styku mezi peletami a stěnami inhalátoru potom třecí síly a rovněž van der Waalsovy přitažlivé síly působí přímo a výlučně na primární částice podél obvodu pelet, čímž jsou oddělovány od mateřských pelet jako primární částice nebo jako malé shluky. Nevýhoda tohoto principu spočívá v tom, že van der Waalsovy síly a případně rovněž Coulombovy síly způsobují, že tyto menší částice ulpívají na stěně inhalátoru v příliš velkém rozsahu. Inhalační akumulace od 15 do 25 % dávky je zcela obvyklá.

Avšak nejúčinnější pro kulové pelety jsou rovněž setrvačné síly. V důsledku jejich vysoké pórovitosti a spíše neizotropní struktury mohou být pelety deformovány mnohem snadněji po nárazu. Tato deformace způsobuje vnitřní smyk a rozduřování, v důsledku čehož dochází k oddělování fragmentů, jak bylo pozorováno autorem Boerefijn a dalšími (1998). Pokud pelety cirkulují s vysokou rychlostí v komoře po určitou dobu, může docházet k opakovaným kolizím mezi částicemi a stěnou komory nebo ke kolizím mezi částicemi vzájemně, takže dochází k rozduřování větších oddělených fragmentů.

Jelikož rozdílné typy separačních sil mohou mít rozdílné účinnosti pro stejný typ směsi, tak nevýhodné kombinace existují pro práškovou směs a rozduřovací princip. Jak již bylo shora uvedeno, tak unášecí a smykové síly v turbulentních vzduchových prouděch jsou velmi neúčinné z hlediska v adhezivních směsích. Neúplné rozduřování u tohoto typu směsi může být rovněž dosahováno ve vzduchových kanálech, opatřených šroubovitými vložkami.

U kulových pelet však na druhé straně může být dosahováno dobrého rozduřování v takových vzduchových kanálech, stejně jako v cirkulačních komorách, ve kterých dochází k opakovaným kolizím mezi částicemi vzájemně nebo mezi částicemi a stěnou inhalátoru. Avšak intenzivní kontakt mezi částicemi a stěnou inhalátoru nesmí vést k podstatným ztrátám velikosti dávky prostřednictvím ulpívání částic na stěně inhalátoru. Je nezbytná optimalizace z hlediska

(a) stupně rozduřování pelet, a

(b) akumulace jemných částic.

Nekompabilita má za důsledek, že práškové směs nemohou být libovolně zaměňovány pro daný typ rozduřovacího principu, neboť může docházet k nepřiměřenému rozduřování nebo k výrazným ztrátám částic léčiva v důsledku jejich ulpívání na stěnách. Tím je výrazně snižována univerzálnost koncepce inhalátoru.

Rozduřování prášku v inhalátorech na suchý prášek

V celé řadě dechem ovládaných inhalátorech na suchý prášek je rozduřování prášku spojeno s vyprázdněním dávkovacího systému. Celý proud nebo část proudu vdechovaného nebo pomocného vzduchu je zaměřena do dávkovací komory, ve které je jednotlivá dávka odvažována za účelem vyprázdnění komory a dopravy rozptýleného prášku do dýchacího traktu, jak je popsáno například v patentových spisech GB 1 118 341, DE 3 616 127, US 4 811 731, US 5 113 855, US 5 840 279 a WO 92/09322.

Proud vzduchu může být turbulentní nebo může vykazovat zvláštní vzory proudu pro rozptylování prášku s pomocí smykových a unášecích sil nebo prostřednictvím vzájemných kolizí částic (například Hovione, zpráva DY002–rev.4, 1995), nebo může proud vzduchu způsobit, že dávkovací nádobka zahájí určitý pohyb (krouživý nebo vibrační), s jehož pomocí je dávka vydávána a rozduřování je podporováno.

K tomu dochází zejména u mechanismů, používaných pro inhalátory na inhalování tobolek, jak je popsáno například v patentových spisech US 3 507 277, US 3 669 113, US 3 635 219, US 3 991 761, FR 2 352 556, US 4 353 365 a US 4 889 144. Hlavní nevýhoda u inhalátorů na tobolky spočívá v tom, že krouživý, kmitavý nebo vibrační pohyb tobolek během inhalace způsobuje intenzivní styk mezi práškem a vnitřními stěnami tobolek, přičemž tření a smyk prášku podél těchto stěn často způsobuje výraznou akumulaci léčiva. Na rozdíl od tobolek však blistry nemohou být snadno podrobovány vibračnímu nebo krouživému pohybu.

Bylo zjištěno, že jednoduché vedení vdechovaného vzduchového proudu nebo jeho části přes dávkovací komoru neposkytuje požadovaný stupeň rozduřování v případě práškových shluků. Byla navržena různá řešení pro zlepšení rozptylování prášku, která spočívají například

(a) v zavedení úzkých vzduchových kanálů, jako například Venturiho trubic, za účelem zvýšení místních rychlostí vzduchu,

(b) v zavedení nárazových přepážek, desek nebo stěn, umístěných takovým způsobem v proudu vzduchu, že velké inertní shluky na ně narážejí,

(c) v zavedení vzduchových kanálů, ve kterých je vzduch nucen proudit po klikaté dráze, například prostřednictvím šroubových vložek, a

(d) v zavedení zvláštních cirkulačních komor, ve kterých částice cirkulují a narážejí vzájemně na sebe nebo na stěny komory.

Příklady úzkých vzduchových kanálů pro vzduchový proud s částicemi byly popsány například v patentových spisech US 2 587 215, FR 2 447 725, DE 40 27 391 a WO 93/09832. Úzké kanály Venturiho typu jsou známy zejména například z patentových spisů US 4 046 146, GB 2 165 159, US 5 161 524 a US 5 437 270.

5

Rozdružovací prostředky tohoto typu mohou vykazovat vysokou odolnost vůči proudění vzduchu, přičemž celková povrchová plocha stěn inhalátoru zajišťuje styk s jemně rozptýlenými částicemi léčiva mnohem výrazněji, což je však nevýhodné z hlediska usazování jemných částic na těchto stěnách. Kromě toho vysoké místní rychlosti proudění vzduchu v hrdle Venturiho trubice mohou přispívat k unášení prášku z dávkovací dutiny v této oblasti prostřednictvím odsávání (Bernoulliho efekt), avšak vysoká rychlost nezpůsobuje mimořádné turbulence, které by usnadňovaly rozdružování prášku, neboť Venturiho trubice jsou v podstatě uspořádány pro minimalizaci turbulentního proudění.

15

Inhalátory, které využívají nárazových stěn nebo přepážek, rovněž obsahují ústrojí s ohnutými náustkovými úseky. Překážky ve vzduchovém kanále způsobují, že vzduchový proud, naplněný částicemi, mění svůj směr. Větší částice, které mají mnohem vyšší setrvačnost, než vzduch, nejsou schopny následovat klikatou dráhu a narážejí na tyto překážky, což má vést k rozbíjení shluků.

20

Používání přepážek u inhalátorů je popsáno například v patentovém spise WO 92/05825, zatímco rozdružování prostřednictvím nárazu částic na vnitřní plochy náustku je například nárokováno autorem Parry-Billings a další (2000) pro inhalátor na vícenásobné dávky firmy Clickhaler.

25

Inhalátorových zařízení, ve kterých je proud vdechovaného vzduchu se shluky částic veden přes kanály náustku s vloženými tělesy nebo zvláštními vnitřními profily, je známa celá řada. Vložená tělesa mají často šroubovitý tvar, který nutí proud vzduchu následovat spirálovitou dráhu. Částice v proudu vzduchu jsou vystaveny působení odstředivé síly, přičemž mají snahu soustředit se na vnější straně šroubovitého kanálu.

30

V této vnější obvodové oblasti se shluky víceméně kulového peletového typu odvalují podél válcové stěny výstupního kanálu. Třecí a smykové síly, které zde působí, způsobují, že primární částice nebo malé shluky se oddělují od vnějšího pláště pelet. Nepravidelnější nosné částice v adhezivních směsích se drkotají, spíše než odvalují, podél stěny kanálu, přičemž opakované kolize mohou vést k oddělování usazených částic léčiva.

35

Příklady náustkových kanálů se šroubovitými vloženými tělesy jsou uvedeny například v patentových spisech US 4 907 538, EP 0 424 790 a EP 0 592 601.

40

Inhalátor s takzvaným zúženým komínem, majícím šestiúhelníkový průřez, je popsán například v patentovém spise US 5 829 434. Částice, vstupující do tohoto komína po spirálovité dráze, opakovaně narážejí na vnitřní stěny komína, v důsledku čehož dochází k přenosu jejich kinetické energie tak, že dochází k rozdružování na jemné částice nebo k rozbíjení shluků.

45

Principy rozdružování, které spočívají v používání zvláštních cirkulačních komor, ve kterých částice cirkulují a narážejí vzájemně na sebe nebo na stěny komory, budou nyní v dalším podrobněji popsány.

50

Stupeň rozdružování prášku v dechem ovládaných inhalátorech na suchý prášek prostřednictvím všech shora uvedených rozdružovacích principů je určen úsilím pacienta při vdechování, to znamená, že účinnost inhalátoru je závislá na postupu inhalace. Pokud úsilí pacienta neodpovídá požadavkům pro určitou konstrukci inhalátoru, potom unášení léčiva a vytváření jemných částic může být neúplné. V důsledku toho může být usazování léčiva v cílové oblasti nedostatečné pro dosažení požadovaného terapeutického účinku.

55

Dokonce i v případě maximálního úsilí však je pokles špičkového tlaku přes inhalátor na suchý prášek omezen na hodnotu přibližně od 2 do 20 kPa, přičemž maximální celkový objem pro inhalování má hodnotu od 1 do 3 litry, což vše závisí na klinickém stavu a na věku pacienta, a zejména rovněž na odporu inhalátoru vůči proudění vzduchu.

Bylo zjištěno, že je prakticky nemožné vyvinout rozduřovací princip, který poskytuje konzistentní stupeň rozduřování prášku v širokém rozmezí průtokových rychlostí, pokud tento princip odvozuje svou energii výhradně od vdechovaného proudu vzduchu (viz patentový spis WO 94/23772).

Důvodem toho je skutečnost, že vyšší rychlosti vdechovaného proudu vzduchu mají tendenci vést ke větším rychlostem vzduchu uvnitř inhalátoru, a tím i ke vzniku vyšších nárazových nebo smykových sil a vyšších turbulencí. Při vyšším úsilí je jednoduše k dispozici více energie pro rozduřování shluků částic.

Bylo vyvinuto několik přístupů pro zmírnění nebo odstranění variability na výstupu jemných částic u dechem ovládaných inhalátorů na suchý prášek v důsledku změn průtokových křivek vdechovaného vzduchu. Bylo například navrženo používání ventilů, které se otevírají ponejprv až poté, kdy bylo pacientem dosaženo prahové průtokové rychlosti pro dobré rozduřování (viz například patentový spis US 5 301 666).

V patentovém spise US 5 161 524 je popisován regulátor maximální rychlosti, umístěný v sekundárním vzduchovém průtokovém kanálu.

Mnohem složitější řešení jsou popisována v patentovém spise WO 94/23772 pro inhalátor, jehož geometrie je uspořádána pro kompenzaci rozduřování při změnách vzduchového proudu, a dále v patentovém spise DE 42 37 568 pro vytváření podtlaku v rozptylovací komoře.

Úsilí, které musí pacient vyvinout při vdechování, a na kterém závisí velikost dávky a velikost rozduřování prášku, může být rovněž odstraněno prostřednictvím využívání stlačeného vzduchu nebo mechanicky vytvářeného podtlaku. Kromě toho lze tímto způsobem dosáhnout mnohem vyšších tlakových rozdílů při průchodu systémem pro rozptylování prášku (více než 100 kPa, tj. 1 bar, při přetlaku).

Aerosol může být vypuštěn z dávkovacího systému do mezilehlé komory před jeho inhalováním, přičemž inhalování může být prováděno při poměrně nízkých průtokových rychlostech, v důsledku čehož dochází ke snížení usazování v hrdle.

Průměrná průtoková rychlost (Φ) o velikosti 30 L/min je zcela přiměřená pro dechem ovládané inhalátory se středním průtokovým odporem (R) o velikosti $0,04 \text{ kPa}^{0,5} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$. Z toho lze vypočítat průměrný pokles tlaku (dP) během inhalace při 1,44 kPa ($1,44 \cdot 10^3 \text{ N} \cdot \text{m}^{-2}$), a to s využitím zjednodušené rovnice pro zúžení proudu:

$$\sqrt{dP} = R \cdot \Phi$$

Rovněž je pro tento odpor inhalátoru výhodný celkový inhalovaný objem (V) o velikosti 1,5 litru ($1,5 \cdot 10^{-3} \cdot \text{m}^3$), odpovídající celkové energii ($E = V \cdot dP$) o velikosti 2,16 Nm, který je k dispozici pro rozptylování prášku.

Mezilehlé komory mají poměrně malé objemy za účelem udržení rozměrů inhalátoru v přijatelných mezích. Avšak dokonce i pro mezilehlou komoru o objemu pouze 250 ml bude nezbytný pokles tlaku nejvýše 8,64 kPa (přibližně 0,09 baru) pro vyvíjení stejné energie, a tím stejného stupně rozduřování prášku s pomocí stejného rozduřovacího principu.

Avšak konstrukce a účinnosti (při využívání dostupné energie) u rozdružovacích principů mohou být rozdílné. Příklady inhalátorů na suchý prášek, které využívají systémy se stlačeným vzduchem pro rozdružování prášku, jsou popsány například v patentových spisech DE 24 35 186, US 3 906 950, US 5 113 855, DE 40 27 391 a WO 99/62495.

5

Jiné postupy pro používání přídavné energie pro vypouštění dávek z dávkovací komory a pro roz-
družování prášku jsou

10 (a) prostřednictvím elektricky poháněných oběžných kol, jak je popsáno například v patento-
vých spisech US 3 948 264, US 3 971 377, US 4 147 166 a WO 98/03217, nebo

(b) s využitím baterií poháněného pístu, dodávajícího částice léčiva z pásku, viz například
patentový spis WO 90/13327.

15 Systémy, využívající přídavné energie, jsou často velmi objemné, přičemž jsou citlivé na usazo-
vání jemných částic léčiva na jejich velkých vnitřních stěnách, nebo mají velmi složitý tvar a
konstrukci a jsou nespolehlivé z hlediska vybití baterie.

20 Zvláštní skupinu inhalátorů na suchý prášek, které jsou víceméně nezávislé na dechovém úsilí
pacienta vzhledem k přesnosti vydávané dávky a k výstupu jemných částic, tvoří škrabkové nebo
stírací systémy.

25 V patentových spisech EP 0 407 028, DE 40 27 390 a WO 93/24165 jsou popsány odřezávací,
seškrabávací nebo erodující principy, s jejichž pomocí jsou odnímána malá množství prášku
z kompaktní hmoty léčiva prostřednictvím otáčivého pohybu abrazivních čepelí v předem stano-
veném úhlu otáčení.

30 V patentovém spise EP 0 407 028 je popisována kombinace takového principu s cyklónovou
komorou za účelem výběru pouze jemných částic pro inhalaci a pro rozprašování stejnoměrněji
unášeného prášku, takže dávka léčiva je inhalována během dalšího časového období.

35 Nevýhoda seškrabávacích principů spočívá v nutnosti výroby tablet z jemně rozptýleného prášku,
které musejí být zcela izotropně kompaktní a udržovat si konstantní tvrdost za různých podmínek
okolního prostředí. Je velice problematické dosáhnout požadované distribuce velikosti léčiva pro
inhalaci prostřednictvím odškrabávání částí z takové kompaktní hmoty.

40 Většina ze shora popsaných rozdružovacích principů má jednu velkou společnou nevýhodu, která
spočívá v tom, že k vypouštění dávky z inhalačního zařízení dochází okamžitě. Doba přebývání
prášku v rozdružovacích prostředcích je mimořádně krátká vzhledem k celkové době, během
které je vzduch nasáván přes inhalační zařízení. Proto je účinnost při využívání dostupné energie
velmi nízká, přičemž většina vzduchu je využívána pouze na dopravu vytvářených částic léčiva
do dýchacího traktu.

45 V důsledku toho je rozdružování prášku, zejména v případě adhezivních směsí, často velmi neú-
plné, přičemž množství uvolněných částic léčiva v požadovaném rozmezí velikostí je velmi nízké
(20 % až 40 % nominální dávky). V důsledku toho není dosahováno optimálního terapeutického
účinku z takové dávky.

50 Kromě toho jsou veškeré částice vypouštěny z inhalátoru, a to bez ohledu na jejich velikost. To
může být u některých léčiv velice nežádoucí, a to z důvodu vážných nepříznivých vedlejších
účinků v důsledku usazování částic v ústech a v hrdle pacienta. Bylo například zjištěno, že korti-
kosteroidy způsobují ochraptělost a Candidiasis po jejich usazení v hrdle (viz Selroos a další,
1994).

Rozdružovací principy, zahrnující zvláštní cirkulační komory, ze kterými mohou být částice vypouštěny postupně do dýchacího traktu, mohou snížit dopady shora uvedených nevýhod. Obecně jsou kruhové průtokové vzory zvnitř takových komor vytvářeny prostřednictvím konstrukce jednoho nebo více tangenciálních vstupních kanálů, které končí u válcové stěny komory ve tvaru kotouče nebo ve tvaru trubice.

Doba přebývání prášku uvnitř komory může být ovlivněna prostřednictvím vyvážení unášecí síly a odstředivé síly, přičemž za mimořádné situace, kdy je odstředivá síla dominantní, tak tangenciální proudění poskytuje možnost udržovat větší částice s pomocí odstředivé separace.

Vynález, popsáný v této přihlášce vynálezu, je typu principu s cirkulační komorou nebo rozdružovacího principu. Jde o stavebnicovou koncepci s možností různých modifikací, přičemž každá z těchto modifikací má zcela odlišné znaky. Dosud popsané rozdružovací principy, které jsou relevantní předmětu tohoto vynálezu, jsou buď principy stejného typu (s cirkulační komorou), nebo principy odlišného typu, které však sdílejí jeden nebo více stejných znaků, zahrnujících

(a) regulaci doby přebývání,

(b) zadržování velkých částic, a

(c) regulaci odporu při proudění vzduchu, což bude podrobněji vysvětleno v dalším.

Inhalátory s vnitřními cirkulačními komorami byly popsány například v patentových spisech GB 1 478 138, FR 2 447 725, DE 40 04 904, EP 0 407 028, WO 91/13646, WO 92/04928, EP 0 547 429, DE 42 39 402, DE 195 22 416 a ve zveřejněné mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1.

Nejnovější koncepce tangenciální průtokové komory je popsána v patentovém spise GB 1 118 341. V tomto patentovém spise je popsána otevřená miska (například tobolka) pro dávku prášku, která je umístěna na svislé podpěrné tyči ve středu duté komory. Vzduchový proud, vstupující otvorem ve víku komory, je zaměřen na misku pro vypouštění prášku. Dodatečné vzduchové proudy, vstupující přes radiální vstupní otvory ve válcové stěně komory na stejné úrovni, jako otevřený konec práškové misky, jsou nuceny proudit po tangenciální dráze prostřednictvím zvláštních vzduchových překážek nebo vířivých obracečů. Turbulence cirkulujícího vzduchového proudu je určena pro napomáhání při rozptylování prášku ve vzduchovém proudu.

V podstatě obdobná koncepce je popsána v patentovém spise GB 1 478 138.

Inhalátor sestává z válcové nádoby s náustkovou trubicí, která má stejnou podélnou osu, avšak menší průměr, než nádobka. Spojení mezi oběma těmito součástmi je provedeno prostřednictvím úzkého trubicovitého prodloužení náustkové trubice, které vyčnívá do nádoby. Rovněž výstup z náustku je proveden prostřednictvím úzké trubice, vyčnívající do náustkového válce.

Vzduch vstupuje do zařízení přes dvě soustavy otvorů, vytvářejících vířivý pohyb uvnitř nádoby, stejně jako v náustkovém válci. Prášek, který je umístěn uvnitř nádoby, je unášen cirkulujícím vzduchovým proudem. Odstředivá síla způsobuje, že těžší částice jsou odhazovány směrem ven na stěny nádoby, zatímco jemnější částice jsou unášeny přes úzké trubičky do dýchacího traktu v důsledku působení unášecí síly.

Zcela odlišná konstrukce cirkulační komory je popsána v patentovém spise DE 40 04 904 A1.

Vypouštěcí kanál rozděluje vzduchový proud, obsahující částice, na hlavní proud a vedlejší proud. Vedlejší proud vstupuje do cyklónové cirkulační komory kotoučovitěho tvaru. V oblasti, kde dochází k rozdělení vzduchového proudu, je hlavní proud nasměrován vzhůru o 90° ohybem ve vzduchovém kanále, pokud je inhalátor držen ve správné poloze během inhalování. Ve svislé

směřujícím kanále za tímto ohybem má unášecí síla opačný směr, než gravitační síla. To způsobuje, že větší shluky padají dolů na dno kanálu, zatímco pouze jemné částice mohou být unášeny dále do náustku inhalátoru.

5 Shluky se usazují na místě, kde se vedlejší proud navrácí do hlavního proudu po pootočení o 180° ve válcové komoře. Turbulence v této oblasti zajišťuje rozduřování shluků, až jsou částice dostatečně malé pro dopravu s pomocí unášecí síly v hlavním proudu směrem do náustku inhalátoru.

10 Cirkulační komora, popisovaná v patentovém spise EP 0 407 028 A2, je zmiňována jako uspořádání vzduchových kanálů nebo cyklónových prostředků, ve kterých mohou unášené částice léčiva cirkulovat.

15 Vzduch, obsahující částice, vstupuje do komory jediným vzduchovým vstupem, který je proveden tangenciálně k válcové stěně komory. Venturiho trubice v blízkosti spojení vstupního kanálu s cyklónovou komorou urychluje proudění vzduchu do této komory. Vypouštění z komory je prováděno výstupním kanálem ve směru podélné osy komory.

20 Uváděné výhody tohoto uspořádání spočívají v tom, že

(a) pouze jemnější částice ze všech částic o různých rozměrech jsou vybírány pro inhalaci, přičemž

25 (b) léčivo v unášeném prášku je rozprašováno mnohem stejnoměrněji, takže dávka léčiva je inhalována v průběhu delšího časového období.

Cyklónová komora je popsána v kombinaci s přiváděním tuhého léčiva s pomocí odškrabávacích břitů a prostředků pro odměřování dávky.

30 Srovnatelná cirkulace nebo vířivé komory různých konstrukcí s jedním tangenciálním vstupním kanálem jsou popisovány v patentovém spise WO 90/15635. Tato koncepce se liší z hlediska polohy výstupního kanálu a z hlediska průměru a tvaru vířivé komory, která je buď ve tvaru trubice, kotouče, nebo kotouče s nálevkovitě tvarovaným úsekem směrem k výstupnímu kanálu, majícím stejnou podélnou osu, jako vířivá komora.

35 Dutina kotoučovitěho tvaru se dvěma protilehlými speciálně tvarovanými vstupními kanály, zajišťujícími turbulentní proudění vzduchu uvnitř dutiny, je popisována v patentovém spise FR 2 447 725.

40 V tomto patentovém spise je uvedeno, že k rozduřování nedochází v dutině, avšak v oblasti šroubovitě vložky uvnitř středové sací trubice inhalátoru, která tvoří rovněž výstupní kanál z dutiny. Pro obchodní koncepci tohoto vynálezu je inhalátor na suchý prášek o vysokém odporu Pulvonat popisován autory Meakin a dalšími (1998), přičemž dutina je nazývána jako aerosolizační komora. Je zde uvedeno, že k rozduřování dochází v úzkém kanálem mezi středově zvýšeným dnem této aerosolizační komory a sací trubicí, umístěnou nad ním.

50 V patentovém spise WO 92/04928 je popisována takzvaná vířivá směšovací komora, která má tvar kotouče se zaoblenou válcovou stěnou. K nasávání dochází přes tangenciální vzduchové kanály, které vstupují do komory přes otvory v její zaoblené stěně. Uvnitř vířivé směšovací komory je první vzduchový proud veden podél práškového oddělení a druhý vzduchový proud koliduje s prvním vzduchovým proudem ve v podstatě příčném směru. Tím dochází ke směšování vzduchu a prášku požadovaným způsobem.

55 U jiného příkladného provedení je prášek přiváděn do komory z excentrického dávkovacího mechanismu vytlačovacího typu.

V patentových spisech EP 0 547 429 A1 a DE 195 22 416 A1, stejně jako v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1 jsou popisovány odlišné koncepce, každá pro odlišné uplatnění, a to v podstatě stejného typu cirkulační komory.

5 Podle základního principu, popisovaného v patentovém spise, EP 0 547 429 A1, je proud vzduchu s částicemi prášku z dávkovací komory směřován s proudem vzduchu bez částic prášku ještě předtím, než směs obou proudů vstupuje do cyklónové komory prostřednictvím speciálně tvarovaných štěrbin ve středové trubici, vyčnívající ze dna cyklónové komory do této cyklónové komory. Tyto štěrby vytvářejí tangenciální proudění uvnitř cyklónové komory, která má válcový tvar, zakončený nahoře a dole komolými kužely.

15 V důsledku směřování jednotlivých vzduchových proudů dochází ke zvyšování rychlosti částic uvnitř cyklónové komory, v důsledku čehož dochází dále ke zvyšování sil při rozduřování, a to zejména u adhezivních směsí. Vypouštění nebo oddělování jemných částic léčiva je prováděno zvláštním kanálem, který je souosý s válcovou osou cyklónové komory, přičemž částečně zasahuje do této komory. Výstupní kanál se rozšiřuje směrem k ústům pacienta pro snížení rychlosti částic na vstupu do dýchacího traktu a pro zabránění cyklónového působení uvnitř tohoto kanálu.

20 Další část vdechovaného vzduchového proudu je využita pro vytváření souosého obalového proudu bez částic kolem aerosolového mraku jemných částic léčiva. Středový vstupní kanál pro vdechovaný vzduch může být opatřen zvláštním ventilem, který je otevřen teprve poté, kdy je pacientem vytvořen dostatečný pokles tlaku pro zaručení unášení řádné dávky a pro řádné rozduřování prášku.

25 U alternativní konstrukce má cirkulační komora zaoblené dno, přičemž tangenciální vzduchové proudy jsou přiváděny od válcové stěny komory.

30 V mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1 je popisováno uplatňování tohoto základního typu rozduřovacího principu pro směs kolistin sulfátu.

35 Jelikož vysoký obsah prášku z vysoké dávky kolistinu při terapii CF může představovat vysokou zátěž pro pacienta, byla tato koncepce modifikována tak, aby byly zejména zadržovány větší krystaly pomocné látky ve směsi prostřednictvím setrvačné separace. V důsledku toho může být usazování prášku v dýchacím ústrojí zaměřeno pouze na aktivní složku. Částice pomocné látky ve směsi pro tento typ rozduřovacího principu nepůsobí jako nosič nebo jako ředidlo, avšak jako stěrač, odstraňující ulpělé jemné částice aktivní látky z vnitřní povrchové plochy rozduřovací komory.

40 Příslušnou směsí může být fyzikální směs, ve které nedochází k žádnému výraznému vzájemnému působení mezi krystaly stěrací látky a částicemi léčiva, jako u adhezivních směsí. To má výhodu, spočívající v tom, že nosné povrchové vlastnosti nejsou rozhodující pro frakci jemných částic, získávanou během inhalace.

45 Zvláštní konstrukce, popsána v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, není uplatnitelná pro směsi s peletami kulového typu bez stíracích krystalů, neboť dochází k silnému ulpívání jemných částic na vnitřních stěnách cirkulační komory.

50 Pro takovéto uplatnění byla vyvinuta třetí koncepce, která je popsána v patentovém spise DE 195 22 416 A1.

55 U této koncepce je provedena stejná válcová komora, jako u základní koncepce podle patentového spisu EP 0 547 429 A1, avšak ke směřování práškového proudu s proudem vzduchu bez částic je nyní prováděno uvnitř komory, namísto ve vzduchovém kanálu, vedoucím do této komory. U znázorněného příkladného provedení je sedm takzvaných obtokových kanálů pro pří-

давнѣ въздуховѣ proudѣnї, прїчѣмъ жїхъ вѣакъ мѣже бѣтъ вїце, стѣjnѣ jako zde мѣже бѣтъ мѣнѣ такovýchъ канѣlѣ. Kromѣ toho je zde osmѣ tangenciální štѣrbїna pro práškový proud.

5 K vypouštѣnї z rozduřovacї komory docházї přes kanál, počínaїící ve středu válcovѣho konce komory kotoučovitѣho tvaru, který má stejnou podélnou osu, jako tato komora.

U modifikovanѣho provedenї, které je popsáno v patentovѣm spise DE 195 22 416, vypouštѣcí kanál nevyčnїvá do rozduřovacї komory. Tento vypouštѣcí kanál má minimální délku a výrazně zmenšený průměr pro minimalizaci ztrát jemných částic prostřednictvїm jejich ulpívání na vnitřních stěnách. Koncepce podle patentovѣho spisu DE 195 22 416 mѣже бѣтъ rovněž pouřžita pro adhezivní směsi, přestože je účinnost rozduřovacї poněkud nižší, než je tomu u koncepce, popsané v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1.

15 Na rozdíl od koncepce, popsané v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, zde nedocházї k zadržování velkých částic. Velké částice jsou vypouštѣny z rozduřovacї komory postupně, přičemъ rychlost jejich vypouštѣnї je předem stanovena prostřednictvїm rozměrů komory a prostřednictvїm distribuce velikosti nosné látky. Určitá doba přebývání uvnitř rozduřovacї komory je u tohoto principu považována za výhodu, jak již bylo shora rozebíráno, a jak bude podrobněji vysvětleno v dalším.

20 Avšak doba, nezbytná pro celkové vyprázdnění, nesmї přesahovat celkovou dobu inhalace. Nedávnnѣ pokyny předepisují, že celková dávka léčiva je inhalována v objemu dvou litrů, což odpovídá inhalační době dvou vteřin při průměrné průtokové rychlosti 60 litrů za minutu.

25 Typ rozmělnovacїho principu, který je popsán v patentových spisech EP 0 545 429 A1 a DE 195 22 416 A1 a v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, má obalový proud bez částic, který mѣже přispívat ke sníženému usazování jemných částic v ústech pacienta v důsledku vratného proudění. Tento obalový proud je obzvláště účinný pro kulové pelety, neboť aerosolový mrak, vytvářený z tohoto typu směsi, neobsahuje velké shluky s velkou setrvačností, které by mohly procházet tenkým obalovým pláštěm čistého vzduchu v důsledku působení odstředivých sil ve spirálovité dráze výstupního proudění.

Pro adhezivní směsi je význam obalovѣho proudu zaměřen zejména na udržování odporu vzduchovѣho proudu inhalátoru v přijatelných mezích."

35 V patentovѣm spise DE 42 39 402 A1 je popisována složitá kombinace přebývacї komory s vydávacї komorou a rozmělnovacї komorou pro inhalování prášků, které mohou buď sestávat z kulových pelet, nebo mohou bѣтъ tvořeny adhezivní směsí."

40 Přebývacї komora je tvořena částí vzduchovѣho kanálu kotoučovѣho tvaru mezi systѣmem pro odměřování dávek a výstupem z náustku. Její podélná osa je kolmá na podélnou osu náustkovѣho válce. Vzduch, nasycený částicemi, prochází urychlovacím kanálem, který končí podél obvodu přebývacї komory, a je vypouštѣn tangenciálně do této komory. Vzduchový výstupní kanál z přebývacї komory je na válcovѣm konci uspořádan souose s válcovou osou přebývacї komory. Končí v přilehlé vydávacї komoře, která má rovněž kotoučovitý tvar, přičemъ má stejnou podélnou osu, jako přebývacї komora.

45 K vydávacї komoře je připojen tangenciální výstupní kanál, nazývaný jako rozmělnovacї komora. Urychlovací kanál směrem do přebývacї komory, výstupní kanál vydávacї komory a náustkový válec mají rovnoběžné podélné osy. Je zde nárokováno, že vypouštѣnї prášku z přebývacї komory je postupné, přičemъ většina dávky není uvolněna předtím, než je dosaženo špičkové průtokové rychlosti s pomocí úsilí pacienta.

55 Stejně jako u dříve popsaného principu zde udržované přebývání maximalizuje využívání rozptylovacích sil. K dalšímu rozduřování docházї v rozmělnovacї komoře, do které je proudění práš-

ku urychlováno z mezilehlé vydávací komory. Na straně pacienta se rozmělnovací komora rozšiřuje za účelem snížení rychlosti vzduchu a v něm obsažených částic. Tím je snižováno usazování částic v ústech a hrdle pacienta.

- 5 Všechny shora uvedené cirkulační komory jsou provedeny integrálně s příslušnou konstrukcí inhalátoru.

Na rozdíl od těchto řešení potom patentový spis WO 98/26827 popisuje princip rozdrůžování prášku a klasifikace částic, který ve skutečnosti představuje prodloužení náustku u inhalátoru na suchý prášek. Toto řešení se odvolává na předchozí rozvoj inhalátorů na suchý prášek, u kterých byly cyklónové komory používány pro

- (a) účely zefektivnění rozdrůžování, a/nebo
15 (b) vzájemné oddělování těžších a lehčích částic ve směsi vzduchu a prášku.

Takovéto využívání cyklónových komor je autory odmítáno, neboť účinnost u obou shora uvedených uplatnění je stanovena silou sání, kterou je schopen pacient vyvinout na náustek.

20 Pro předmět vynálezu, který je popsán v patentovém spise WO 98/26827, není prvotní funkcí cyklónové komory ani zefektivnění rozdrůžování, ani oddělování částic podle velikosti, avšak udržování na dráze těžších částic, které byly předtím odděleny od lehčích částic prostřednictvím „cirkulačního úseku“ ve směru proudění před cyklónovou komorou. U daného příkladného provedení je tímto cirkulačním úsekem těleso ve tvaru komolého kužele, uložené těsně v pouzdru nálevkovitého tvaru.

Průtokový kanál je proveden ve formě jednoho nebo více kanálů šroubovitě uspořádaní podél kuželovitého obvodu tělesa ve tvaru komolého kužele, a to mezi tímto tělesem a pouzdrum nálevkovitého tvaru. Přejít z osového proudění na šroubovitě proudění je zcela náhlý u vrcholu 30 tělesa ve tvaru komolého kužele. Částice jsou rozmělnovány v důsledku jejich narážení na tuto plochu. Je zde nárokováno, že jemnější a větší částice jsou do jisté míry oddělovány ve šroubovitých kanálech prostřednictvím odstředivého působení, přičemž jemnější částice sledují spirálovitou dráhu o menším poloměru, než větší částice.

35 Ve směru proudění za cirkulačním úsekem podle tohoto vynálezu je vzduch přiváděn z kanálů v blízkosti vnitřní stěny pouzdra nálevkovitého tvaru směrem ke středové ose tohoto pouzdra podél dna komolého kužele. V této průtokové oblasti, kde unášecí síla je opačná vzhledem k odstředivé síle, dochází dále ke klasifikaci. Pouze jemné částice jsou poté vypouštěny výstupním potrubím, které je souosé vzhledem k ose komolého kužele, přes úzký kanál ve víku pouzdra nálevkovitého tvaru. Větší částice cirkulují i nadále během inhalace v cyklónové komoře v blízkosti cirkulačního úseku, nebo se shromažďují u základny této komory, avšak oddělené jemné 40 částice během této cirkulace nejsou přiváděny do dýchacího ústrojí, neboť zde není žádné proudění z této komory do dýchacího ústrojí.

45 Další zvláštní uplatnění cirkulační komory je prezentováno pro Asmanex (Mometasone Furoate) Twisthaler (US 5 740 792, US 5 829 434, a Fan a další, 2000).

Tryska inhalátoru Twisthaler pro rozbíjení práškových shluků obsahuje

- 50 (a) dutinové prostředky,
(b) vířivé prostředky, a
(c) komínové prostředky.

55

Dutinové prostředky a vířivé prostředky vytvářejí takzvanou vířivou komoru (Fan a další, 2000). Částice, unášené z dutiny pro odměřování dávek vdechovaným vzduchem nebo jeho částí, procházejí přes inhalační kanál směrem do vířivé komory. Tato vířivá komora je v podstatě představována válcovou dutou komorou, jejíž vnitřní stěna (vířivé prostředky) prochází touto komorou po obloukové dráze. Tato stěna má za úkol ohýbat proud vzduchu, nasycený částicemi, do tangenciální dráhy. Takto udílené víření zůstává i tehdy, když vzduch prochází komínem.

V důsledku toho potom práškové shluky, které jsou unášeny vzduchem, a které mají mnohem větší setrvačnost, než vzduch, neustále narážejí na vnitřní stěny vířivé komory a na vířivou stěnu pro vedení vzduchu, procházející touto komorou (viz patentový spis US 5 829 434).

Shluky rovněž narážejí vzájemně na sebe, což má za důsledek jejich vzájemné obrušování nebo jejich drcení. Bylo popsáno, že částice se urychlují na kritickou rychlost pro rozduřování uvnitř vířivé komory prostřednictvím přivádění přídavného sekundárního vzduchového proudu v této komoře (Fan a další, 2000 a US 5 829 434).

Na rozdíl od řešení podle patentového spisu US 5 829 434, Fan a další vysvětlují, že narážení částic na stěnu v komínu je klíčovým rozduřovacím mechanismem při vytváření jemných částic pro inhalaci. Pro lepší zefektivnění rozbití těchto jemných částic v komínu byly vnitřní stěny této části rozduřovacích prostředků opatřeny zkosenými okraji (například za účelem poskytnutí šestiúhelníkového průřezu).

Některé ze shora popsaných koncepcí mají specifické nedostatky nebo omezené uplatnění.

Jedním z možných důsledků používání cirkulační komory je zvýšení celkového odporu proudění vzduchu v inhalátoru, jak je popsáno například autory Meakin a další (1998) pro inhalátor Pulvonat na suchý prášek. Zejména u koncepce, mající více než jednu komoru, jak je popsáno v patentovém spise DE 42 39 402, musí být zvýšení velice podstatné.

Přestože vysoký odpor nemusí bezpodmínečně představovat nevýhodu (viz například Svartengren a další, 1995), tak pacienti se sníženým výkonem plic musejí být schopni vytvářet dostatečné proudění vzduchu pro přiměřenou funkci daného zřízení. To je vyžadováno nezávisle na konstrukci rozduřovacího principu, pokud není použito stálého vnějšího energetického zdroje pro unášení dávky a pro rozduřování prášku.

Předběžné oddělování částic v cirkulačním úseku průtokového kanálu ve směru proudění před cyklónovou komorou, jak je popsáno například v patentovém spise WO 98/26827, nikterak neodstraňuje tento problém neboť oddělování jemných částic od nosných krystalů stále závisí na velikosti separačních sil v tomto úseku.

Hlavní věcí je ulpívání jemných částic na vnitřních stěnách rozduřovacích prostředků cirkulačního typu, jak je popsáno například v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1.

Celková povrchová plocha částí inhalátoru, které přicházejí do styku s jemnými částicemi léčiva, je často mnohem větší, než je tomu u řešení podle patentových spisů DE 42 39 402, WO 98/26827 a US 5 829 434.

V pravidelných časových intervalech musejí být rozměňovací prostředky tohoto typu rozebrány za účelem provádění jejich kontroly a/nebo čištění, což však není vždy považováno za možné (viz například patentový spis DE 40 04 904). Rozebrání musí být jednoduché a nesmí být nepohodlné pro pacienta. Kromě toho opětovné složení po provedení prověrky a/nebo vyčištění nesmí vést k nesprávné funkci inhalátoru.

Jedním z důsledků ulpívání jemných částic je skutečnost, že většina inhalátorů na suchý prášek, opatřených cirkulační komorou jako rozměňovacími prostředky, není vhodná pro kulové pelety.

Pro adhezivní směsi již není tento problém tak naléhavý, neboť větší nosné částice jsou schopny stírat většinu ulpívajících jemných částic ze stěn inhalátoru.

Přestože některé ze shora uvedených patentových spisů odkazují na určité přebývání prášku uvnitř rozměňovacích prostředků (viz například patentové spisy DE 40 04 904, EP 0 407 028, DE 42 39 402 a DE 195 22 416), není u žádného z uvedených principů zmíněna možnost řízení nebo regulace doby přebývání. Pouze možnost změn doby přebývání byla popsána v patentovém spise DE 195 22 416 prostřednictvím změny poměru rychlostí částečných vzduchových proudů přes nebo kolem cirkulační komory, a prostřednictvím změny určitých rozměrů komory, jako je její výška a její průměr.

Několik ze shora uvedených patentových spisů se týká zejména zadržování hrubých částic, viz například patentové spisy GB 1 478 138, EP 0 407 028, WO 92/05825, WO 92/04928, EP 0 547 429, WO 98/26827 a mezinárodní přihláška WO 01/60341 A1.

Částice s vysokou setrvačností, které jsou odmršťovány směrem ven prostřednictvím vířivého pohybu vzduchu v nádobce, popsané v patentovém spise GB 1 478 138, cirkulují kolem vnitřní stěny této nádoby. Tyto částice nejsou schopny projít úzkým trubicovitým prodloužením náustkového válce, vyčnívajícím do nádoby podél stejné podélné osy, jako má tato nádoba. Další pastí na hrubé částice je úzký trubicovitý kanál na výstupu náustkového válce.

Cyklónové prostředky, popsané v patentových spisech EP 0 407 028 A2, EP 0 547 429, WO 98/26827 a v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, pracují na základě stejného principu dvou soupeřících sil, kterými jsou odstředivá síla a unášecí síla.

Avšak koncepce podle patentového spisu WO 92/04928 je podstatně odlišná, jelikož k oddělování dochází rovněž v důsledku setrvačnosti částic. Je zde popsán oddělovací sací díl, umístěný ve směru proudění za vířivou komorou, ve kterém velké částice s vysokým momentem následují přímo dráhu do zaslepené trubice, zatímco jemnější částice jsou unášeny proudem vzduchu do boční trubice. Oddělené hrubé částice jsou shromažďovány u dna zaslepené trubice (shromažďovací komory), která musí být čas od času vyprazdňována.

Setrvačné nárazy rovněž tvoří oddělovací mechanismus pro nárazové proudy s různými přepážkami a deskami, jak je popsáno v patentovém spise WO 92/05825.

Některé ze shora uvedených oddělovacích principů na základě odstředivého odmršťování jsou popisovány jako cyklónové prostředky. To není správné, neboť nejsou konstruovány a určeny pro oddělování všech pevných materiálů ze vzduchového proudu, avšak pro klasifikaci ve vzduchu se vznášejících částic do dvou velikostních tříd na základě jejich setrvačnosti, což znamená, že jde v podstatě o vzduchové třídiče, jak je popsáno například v patentovém spise GB 1 478 138.

Avšak v žádném z patentových spisů nebyly zmíněny průměry vzduchových třídičů, kromě patentového spisu WO 92/05825, ve kterém jsou uvedeny vzorce s experimentálními konstantami pro různé typy nárazecích proudů. Je zde rovněž vysvětleno, že průměr může být nastaven tak, aby vyhovoval příslušně použitému léčivu a příslušnému uplatnění.

Jsou známy pouze dvě koncepce, podle kterých může být odpor proudění vzduchu řízen nebo regulován v určitých mezích.

V patentovém spise US 5 829 434 je popisováno, že pokles tlaku ve vířivé trysce může být měněn prostřednictvím změny průřezu proudění vzduchu v kanálu mezi vířivou komorou a komínem. Je zde uvedeno, že pokles tlaku při průchodu inhalátorem může být s výhodou nižší, než zhruba 5 kPa pro usnadnění využívání inhalátoru pro pacienty se zhoršenou dýchací funkcí.

U principu podle patentového spisu DE 195 22 416 je vysvětleno, že vdechovaný proud vzduchu může být rozdělen na částečný proud přes rozmělnovací komoru a částečný proud za touto komorou pro vytvoření obalového proudu bez částic kolem vytvářeného aerosolového mraku. Poměr těchto proudů může být měněn v rámci určitých mezí a to bez jakéhokoliv ovlivňování unášené dávky a rozmělnování prášku.

Podstata vynálezu

V souladu s předmětem tohoto vynálezu byly vyvinuty rozmělnovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, obsahující válcovou vzduchovou cirkulační komoru, jejíž výška je menší, než její průměr, a alespoň dva vzduchové přívodní kanály, které vstupují do cirkulační komory v tečném směru k její válcové stěně na obecně protilehlých stranách této válcové stěny, vhodné pro vytváření kruhového vzoru proudu vzduchu uvnitř komory, přičemž oba vzduchové kanály mají buď různé vstupy nebo alternativně sdílejí stejný vstup, který je rozdělen, takže má jeden průtokový kanál pro přechod oblasti pro měření nebo přivádění dávky u inhalátoru pro umožnění unášení množství prášku v jediné dávce do cirkulační komory prostřednictvím proudění vzduchu přes tento průtokový kanál, přičemž další průtokový kanál slouží jako obtokový kanál směrem do cirkulační komory, vhodný pro urychlování částic a vytváření souměrnějšího vzoru proudu uvnitř komory.

Počet obtokových kanálů je od jednoho do osmi, navíc ke kanálu, procházejícímu dávkovacími prostředky inhalátoru, přičemž tvar cirkulační komory je opatřen rohy, majícími úseky stěny cirkulační komory o odlišných délkách, přičemž delší strany a přilehlé kratší strany se střídají a delší strany slouží jako urychlovací strany, podél nichž částice získávají rychlost pohybu pro zvýšení dopadové rychlosti, a kratší strany jsou vhodné jako dopadová místa.

Trubkovitý výpustní kanál má s výhodou zhruba stejnou podélnou osu, jako cirkulační komora, avšak mnohem menší průměr, přičemž prodloužení tohoto kanálu vyčnívá do komory podél délky, která je menší, než celková výška cirkulační komory.

Rozmělnovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle tohoto vynálezu jsou s výhodou opatřeny třetím vzduchovým průtokovým kanálem, který je uspořádán navíc k oběma dříve zmíněným vzduchovým přívodním kanálům pro cirkulační komoru, majícím buď samostatný vstupní kanál nebo rozvětvení cyklónového obtokového kanálu, přes který je proud vzduchu, který je součástí celkového vdechovaného proudu, regulovatelný prostřednictvím zúžení proudu vzduchu, přičemž průtokový kanál končí prstencovitým otvorem mezi výpustním kanálem cirkulační komory a souosým náustkovým válcem o větším vnitřním průměru, než má výpustní kanál, pro regulování celkového odporu proudu vzduchu inhalačního ústrojí a pro vytváření obalového proudu čistého vzduchu kolem aerosolového mraku, který snižuje usazování částic léčiva v ústech, uvolňovaných z kulových pelet.

Více než jeden, s výhodou sedm, vzduchových přívodních kanálů pro obtokový proud je souměrně rozmístěno kolem obvodu válcové stěny cirkulační komory navíc ke kanálu, procházejícímu dávkovacím oddělením inhalátoru při používání pro zajištění vzduchové bariéry mezi cirkulujícími částicemi a vnitřní stěnou komory, tvořené vzduchovými proudy, proudícími obtokovými kanály, které jsou vzájemně těsně vedle sebe, přičemž zmenšená povrchová plocha stěny je uspořádána pro zajištění v kombinaci silně zmenšené přilnavosti jemných částic na stěně, zejména při kombinaci s měkkými kulovými peletami.

Tupé úhly o velikosti zhruba 135° mezi zbývajícími úseky válcové stěny jsou s výhodou vytvořeny vzduchovými přívodními kanály, vstupujícími do cirkulační komory, pro zajištění zvětšení úhlu dopadu a způsobení odrazení částic od těchto stěnových úseků komory směrem do středu této komory přes velkou vzdálenost pro zajištění postupného uvolňování nosných částic z cirkulační komory přes výpustní kanál.

Horní konec cirkulační komory na straně výpustního kanálu s výhodou vytváří horní desku cirkulační komory, která má větší průměr, než je vnější průměr vlastní komory, čímž je vytvořena kruhová příruba, která vystupuje z vnější cyklónové stěny a blokuje průtokový kanál pro vzduch
 5 přes prstencovitý kanál mezi válcovou cirkulační komorou a sousým trubkovitým náustkovým válcem o větším průměru prostřednictvím zajišťování styku s vnitřní stěnou náustkového válce, s výjimkou některých malých přerušení v přírubě pro regulování odporu vzduchového proudu v tomto průtokovém kanálu, přizpůsobeného k celkovému předem stanovenému odporu cirkulační komory pro regulování částečného obalového proudu přes prstencovitý kanál mezi sousým
 10 náustkovým válcem a výpustním kanálem cirkulační komory dále ve směru proudění v této přírubě.

Kratší strany s výhodou svírají tupé úhly o velikosti zhruba 135° s delšími stranami.

15 Výpustní trubkovitý kanál má s výhodou odlišné vnitřní průměry po své délce pro regulaci oblasti uvnitř cirkulační komory, ze které nosné částice mohou vstupovat do tohoto kanálu, a tím pro regulaci výpustní rychlosti nosné dávky se stanoveným rozdělením velikosti z cirkulační komory, a zejména pro regulaci průměrné doby přebývání nosných částic uvnitř cirkulační komory, která stanovuje stupeň oddělení jemných částic od nosných částic, a tím emitovanou dávku
 20 jemných částic při určité vdechovací průtokové rychlosti.

Podélné výstupky nebo pásy jsou s výhodou uspořádány na vnitřní trubicovité stěně výpustního kanálu nebo je kostra vytvořena uvnitř uvedeného kanálu od stěny ke stěně, která má s výhodou v řezu tvar kříže, rozdělujícího výpustní kanál na zhruba čtyři podélné úseky, přičemž výstupky
 25 nebo kostra jsou uspořádány pro zajištění účinku při nápravě proudění prostřednictvím eliminace tečné průtokové složky pro částice, procházející výpustním trubkovitým kanálem, a pro zajištění, že tyto částice jsou vypouštěny v podélném směru a nejsou vymršťovány do strany prostřednictvím odstředivého působení.

30 Dva soustředné prstencovité kanály jsou s výhodou uspořádány mezi náustkovým válcem a výpustním kanálem, přičemž jeden kanál slouží jako kanál pro proudění vzduchu pro obtokový proud směrem k rozměňovacím prostředkům a pro obalový proud, zatímco další kanál slouží jako vnitřní úložný prostor pro zachycené nosné částice, přičemž náustkový válec je přemístitelný v podélném směru vzhledem k výpustnímu kanálu pro otevření úložné komory nosných
 35 částic během inhalace nebo pro uzavření této komory po ukončení inhalace pro využití v kombinaci s koncepty rozměňovacích prostředků, které nebyly uspořádány pro vlastní zadržování nosných částic.

40 Vstupy přírodních kanálů do cirkulační komory s výhodou mají každý zhruba obdélníkový průřez.

Stavebnicový systém je s výhodou přizpůsoben inhalačnímu systému tak, že provedení rozměňovacích prostředků jsou snadno vzájemně zaměnitelná v rámci stejného inhalačního zařízení na suchý prášek, které je přizpůsobeno specifickým požadavkům práškové směsi, používané v inha-
 45 látoru.

Rozměňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle tohoto vynálezu s výhodou obsahují mechanické kódovací prostředky, spolupůsobící s odpovídajícími mechanickými kódovacími prostředky ve smyslu antagonistické receptorové funkce mezi dávkovacím zařízením a rozměňovací komorou pro umožnění připevnění rozměňovacích prostředků pouze k předem stanoveným
 50 dávkovacím zařízením nebo inhalátorům pro zajištění správných kombinací mezi rozměňovacími prostředky a předem stanovenou léčivou práškovou směsí.

55 V souladu s předmětem tohoto vynálezu byl rovněž vyvinut inhalátor suchého prášku, který obsahuje shora uvedené rozměňovací prostředky.

Vynález poskytuje rozptylovací zařízení pro inhalování prášků, které může být využíváno v kombinaci s různými typy dávkovacích systémů pro rozmezí hmotností dávek od 2 do 25 mg a pro různé typy práškových směsí (s nosnou pomocnou látkou nebo bez nosné pomocné látky).

5 U jedné výhodné konstrukce toto rozptylovací zařízení působí jak jako rozduřovací (rozměňovací, aerosolizační) prostředky, tak jako vzduchový třídič, zejména pro adhezivní směsi. Pouze jemné částice léčiva jsou vypouštěny, zatímco větší shluky a nosné krystaly jsou zachycovány v rozptylovacím zařízení. Modifikace základní konstrukce umožňuje časově regulované uvolňo-
10 vání nosných krystalů v těchto směsích.

U dalšího modifikovaného provedení má koncepce optimalizovanou funkci jako rozptylovací zařízení v kombinaci s kulovými peletami, které neobsahují žádné nosné krystaly.

15 Další úprava konstrukce rozptylovacího principu je možná pro řízení a regulaci odporu celého inhalátoru a usazování prášku v horním dýchacím traktu prostřednictvím přidání takzvaného obalového proudu čistého vzduchu. Modifikace rovněž umožňují zadržování nosné látky v náustku a odstraňování tangenciálně proudících složek z vypouštěného mraku.

20 Koncepce, popsané v patentových spisech EP 0 547 429 a DE 195 22 416 a v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, obsahují několik rozduřovacích principů pro různá uplatnění, přičemž všechny tyto principy jsou různými modifikacemi stejné základní konstrukce.

U všech koncepcí je část vdechovaného proudu vzduchu vedena přes dávkovací komoru za účelem unášení prášku. Spodní úsek práškového kanálu ve směru proudění, obsahující dávkovací komoru a rozměňovací komoru, je tečný k válcové stěně rozměňovací komory. Rozměňovací komora má tvar kotouče, který má stejnou válcovou osu s náustkovým válcem. Trubicovitý výstupní kanál, který má rovněž stejnou podélnou osu, přičemž má mnohem menší průměr, než rozměňovací komora, začíná od středu válcového konce této komory, který je nejbližší k náustku.
30 Další část vdechovaného proudu vzduchu vstupuje do rozměňovací komory tečnými štěrbinami v její válcové stěně.

Počet těchto obtokových kanálů může být omezen pouze na jeden, jako je tomu u koncepce, popsané v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, nebo jich může být více, jako je tomu podle patentového spisu DE 195 22 416, a to v závislosti na specifickém uplatnění rozměňovací komory. Částečný obtokový proud vzduchu zvyšuje tangenciální rychlost vzduchu a částic uvnitř komory.
35

Třetí část vdechovaného vzduchového proudu není vedena přes rozměňovací komoru, avšak prochází obtokem do prstencovitého otvoru, který je souosý s výstupním kanálem rozměňovací komory. Proud vzduchu z tohoto prstencovitého otvoru je souosý s proudem vzduchu, nasyceným částicemi a přicházejících z rozměňovací komory, v důsledku čehož je vytvářen obalový proud vzduchu bez částic kolem mraku aerosolu.

45 Částice, cirkulující uvnitř rozměňovací komory, jsou podrobeny působení tří různých sil:

unášecí síly vzduchu,

odstředivé síly, a

50 gravitační síly.

Gravitační síla není rozhodující pro dráhy ve vzduchu unášených částic uvnitř komory. Částice jsou odmršťovány směrem na válcovou stěnu rozměňovací komory, pokud převládá odstředivá síla. Zda se odvalují hladce podél této stěny nebo drkotají pouze s malými dotykovými momenty
55

mezi částicemi a stěnou, závisí na celé řadě faktorů, jako je zatížení rozmělnovací komory, počet obtokových kanálů a tvar částic.

5 Z tohoto hlediska je rovněž důležitá distribuce velikostí částic. Pokud jsou částice poměrně velké, tak je počet částic uvnitř rozmělnovací komory pro určitou hmotnost dávky malý, přičemž počet narážení částic vzájemně na sebe je tak omezen. Kromě toho může být náplň komory částicemi poněkud nesouměrná, a to v závislosti na hmotnosti dávky a na vzoru výstupu z práškového kanálu.

10 Pokud jsou naopak částice poměrně malé, je počet částic uvnitř komory mnohem větší, takže je rovněž mnohem větší počet narážů vzájemně mezi částicemi, v důsledku čehož může být náplň mnohem stejnorodější, jelikož velké množství částic může být rozprašováno mnohem stejnoměrněji.

15 Rozdíl mezi koncepcí, popsanou v patentovém spise DE 195 22 416, a koncepcí, popsanou v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, spočívá zejména v jejich optimalizaci pro určité uplatnění.

20 Koncepce, popsaná v patentovém spise EP 0 547 429, představuje originální konstrukci bez optimalizace jako integrální součást inhalátoru na vícenásobné jednotlivé dávky, v souladu se kteroužto koncepcí jsou jednotlivé dávky odvažovány do dutin v otáčivých kotoučích.

Koncepce, popsaná v patentovém spise DE 195 22 416, byla optimalizována pro rozmělnování měkkých kulových pelet, avšak tato koncepce slouží velmi dobře rovněž pro adhezivní směsi.

25 Koncepce, popsaná v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, byla vytvořena pro adhezivní směsi a pro taková uplatnění, u kterých je vyžadováno zadržování nosných částic. Důvody pro zadržování nosných částic mohou být různé. Případné nepříznivé vedlejší účinky v důsledku výrazného usazování léčiva v hrdle pacienta již byly shora uvedeny. Uvolněné nosné částice se usazují v hrdle v důsledku jejich velké setrvačnosti, a to i při nižších průtokových rychlostech, pokud jsou vypouštěny z inhalátoru, a pokud stále ještě unášejí částice léčiva na svém povrchu po uvolnění. Prostřednictvím odstranění nosných částic z proudu vdechovaného vzduchu může být jejich usazování v hrdle výrazně sníženo.

35 Studie však prokázaly, že rovněž pro adhezivní směsi může být odstraňování nosných částic výhodné. Zachycené nosné částice mohou být analyzovány z hlediska zbytkového obsahu léčiva, v důsledku čehož lze získat informace o vzájemném působení léčiva a nosných částic a o uvolňování léčiva během inhalace. Tyto informace jsou mnohem přesnější a spolehlivější, než informace na základě shromažďovaných frakcí jemných částic po nárazu, které jsou ovlivněny neopakovatelnými ztrátami v důsledku ulpívání částic na vnitřních stěnách inhalátoru, vstupní trubice a v nárazových stupních, stejně jako v důsledku jejich neúplného shromažďování v závěrečném stupni.

40 Rozdružovací mechanismus pro oba typy směsí je zásadně odlišný v případě rozmělnovací koncepce podle patentového spisu DE 195 22 416, a v případě rozmělnovací koncepce podle mezinárodní přihlášky WO 01/60341 A1.

50 Jak se kulové pelety odvalují podél válcové stěny rozmělnovací komory, tak se opotřebovávají zejména v důsledku tření. Oddělené jemné částice nebo malé shluky primárních částic buď ulpívají na stěně komory v důsledku působení van der Waalsovy síly (nebo Coulombovy síly), nebo jsou unášeny vzduchovým proudem směrem do výstupního kanálu. V důsledku ulpívání těchto jemných částic na v podstatě válcové stěně u rozdružovacího principu potom koncepce, popsaná v patentovém spise EP 0 547 429, nemůže být využívána pro měkké kulové pelety, aniž by byly přidány (velké) takzvané stírací krystaly do směsi, jak je popsáno v mezinárodní přihlášce
55 WO 01/60341 A1.

Bez těchto stíracích krystalů je rozměňování kulových pelet (téměř) neúplné po uplynutí určité doby přebývání v rozměňovací komoře, avšak snížení vydávané dávky jemných částic v důsledku jejich ulpívání na stěnách inhalátoru činí zhruba 50 % nebo dokonce více, a to v závislosti na typu léčiva, které má být inhalováno.

Podle koncepce, popsané v patentovém spise DE 195 22 416, byl počet obtokových kanálů zvýšen na sedm za účelem snížení povrchové plochy válcové stěny prostřednictvím velkého počtu přerušení, a za účelem vytvoření cirkulačního vzoru uvnitř komory, který nutí pelety narážet na zbývající úseky válcové stěny pod úhly, které jsou tupější, než úhel mezi sousedícími úseky této stěny. Namísto odvalování podél kontinuální válcové stěny komory jsou pelety neustále převáděny prostřednictvím „vzduchové bariéry“ mezi peletami a zbývajícími úseky. Spíše se obtírají o tyto úseky, v důsledku čehož je výrazně snížena dotyková plocha, přičemž je ulpívání jemných částic na válcové stěně minimalizováno. K rozměňování dochází zejména v důsledku smyku obtokových proudů.

Jak pelety přicházejí do následujícího úseku válcové stěny komory, tak vstupují do oblasti, ve které obtokový proud protíná jejich dráhu pod úhlem o velikosti 45° . V důsledku vysoké rychlosti proudění vzduchu obtokovými kanály, která je přibližně 10 m/s při průtokovém množství 60 l/min. přes inhalátor, jsou poměrně slabé pelety rozbíjeny na menší fragmenty a popřípadě drceny na primární částice nebo malé shluky, které jsou dostatečně jemné k tomu, aby mohly být unášeny do výstupního kanálu.

Naopak nosné částice v adhezivních směsích, které cirkulují podle koncepce, popsané v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, se odrážejí od válcové stěny po nárazu v důsledku jejich nepravidelného tvaru, který zabraňuje tomu, aby se hladce odvalovaly jako kulové pelety. Jejich dráha může být lépe popsána jako dráha podél sousedních parabol, které leží všechny ve stejné rovině, která je kolmá na válcovou osu rozměňovací komory, přičemž jejich vrcholy směřují do středu této komory.

Po odrazu od stěny jsou částice nuceny pohybovat se zpět směrem k obvodu rozměňovací komory působením odstředivé síly za účelem zajištění dalšího nárazu.

Mezitím se částice pohybují v tangenciálním směru v komoře. Po nárazu jsou jemné částice léčiva odděleny od nosných krystalů, a to v závislosti na úhlu a rychlosti nárazu na stěnu.

U základní koncepce, popsané v patentovém spise EP 0 547 429 a v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1 jsou uspořádána pouze dvě přerušení ve válcové stěně rozměňovací komory. V důsledku toho dochází k malému narušení dráhy částic, přičemž částice nad zmenšeným průměrem při dané rychlosti proudění vdechovaného vzduchu jsou udržovány s mnohem vyšší účinností.

Vrcholy parabol jsou pouze v malé vzdálenosti od válcové stěny komory, neboť úhel nárazu je příliš tupý. Proto je určitá vzdálenost mezi odraženými částicemi a výstupním kanálem udržována, a to i tehdy, pokud jsou částice na vrcholu paraboly. Prodloužení výstupního kanálu uvnitř rozměňovací komory přispívá k téměř úplnému odstranění velkých částic prostřednictvím snížení průřezu kanálu mezi cirkulační komorou a výstupním kanálem. U této základní modifikace pak cirkulační komora působí jak jako rozdužovací prostředky, tak i jako vzduchový třídič.

Na vyobrazení podle obr. 1 je znázorněna účinnost odvádění nosných částic u vzduchového třídiče, jehož koncepce je obdobná, jako je koncepce, popsaná v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, pro různé frakce o malých rozměrech krystalického monohydrátu laktózy alfa při nízkém průtokovém množství o velikosti 30 l/min., respektive 40 l/min. Pouze pro frakce, jejichž střední průměr je menší, než 50 μm , je účinnost menší, než 90 %.

Nominální zmenšené průměry pro kolistin sulfát (pro vzorek o distribuční velikosti od 0,7 do 87 μm) u stejného vzduchového třídiče, jak je odvozeno z laserového měření difrakce aerosolového mraku s využitím zvláštního adaptéru inhalátoru, jsou zobrazeny na vyobrazení podle obr. 2. Se zvyšující se průtokovou rychlostí se snižuje nejenom hlavní průměr, avšak rovněž rozpětí mezi jednotlivými inhalacemi.

Přerušení ve válcové stěně rozmělnovací komory, mnoho obtokových proudů, protínajících dráhu částic, stejně jako odstranění prodloužení výstupní trubice, vyčnívající do rozmělnovací komory u koncepce podle patentového spisu DE 195 22 416, ovlivňují dráhy odrazu nosných částic. Úhly nárazu jsou poněkud ostřejší, průtokový vzor uvnitř rozmělnovací komory je více turbulentní, přičemž průřez kanálu mezi cirkulační komorou a výstupním kanálem se zvyšuje. V důsledku toho jsou nosné částice schopny vstupovat do výstupního kanálu, takže je dosahováno postupného vyprazdňování cirkulační komory.

Jak lze očekávat, tak průměrná doba přebývání nosných částic se zvyšuje spolu se zvyšujícím se průtokovým množstvím pro frakci nosných částic o určité velikosti, a to v důsledku zvyšujících se odstředivých sil, které udržují částice v cirkulaci. Avšak závislost průtokového množství se snižuje se zvyšující se hlavní velikostí nosných částic. Pro nosné částice o průměru, přesahujícím 150 μm , je účinek průtokového množství zanedbatelný v rozmezí od 30 do 90 l/min.

Doba přebývání se snižuje spolu se zvyšujícím se hlavním průměrem nosných částic, neboť změny směru dráhy odražených částic jsou větší spolu se zvyšující se setrvačností částic a tvarových odchylek. Větší nosné částice laktózy mají tendenci mít mnohem nepravidelnější tvar, než jemné krystaly, přestože pocházejí ze stejné dávky laktózy, přičemž korigující účinek unášecí síly, vyvozované prostřednictvím tangenciálního proudění vzduchu uvnitř cirkulační komory, se snižuje společně se snižující se setrvačností částic.

V důsledku postupného uvolňování nosných částic potom průměrná doba přebývání těchto částic u koncepce podle patentového spisu DE 195 22 416 je obecně nižší, než je celková doba inhalování. V důsledku toho je oddělování jemných částic u stejné adhezivní směsi méně úplné, než je stupeň oddělování, dosahovaný s pomocí koncepce podle mezinárodní přihlášky WO 01/60341 A1, která má výhodu neúplného odvádění nosných částic.

Nejcharakterističtějšími znaky předmětu tohoto vynálezu jsou

(a) rozdělení vdechovaného vzduchového proudu na tři různé částečné proudy, a

(b) přítomnost cirkulační komory kotoučovitého tvaru,

jejichž kombinace poskytuje následující možnosti:

vytváření obalového proudu vzduchu bez částic kolem aerosolového mraku pro snížení usazování kulových pelet v ústech,

regulování odporu inhalátoru v rozmezí, které je pohodlné pro pacienta a výhodné z hlediska usazování léčiva v horním dýchacím traktu,

vytváření vzduchové bariéry uvnitř rozmělnovací komory, což snižuje ulpívání jemných částic na vnitřních stěnách této komory v případě rozmělnování kulových pelet,

udělování určité doby přebývání v případě velkých nosných krystalů v rozmělnovací komoře pro zdokonalení využívání dostupné energie pro oddělování jemných částic, klasifikaci částic z hlediska velikosti na frakci, která je výhodná pro jejich usazování ve spodním dýchacím traktu (pro jejich uvolňování), a na frakci, která je příliš hrubá pro vstup do místa působení (má být zachycována), a

usazování velkých částic před ústy pacienta, a nikoliv v jeho hrdle, prostřednictvím tangenciální složky proudění ve vypouštěném mraku z inhalátoru, v důsledku čehož jsou velké částice okamžitě odmršťovány na stranu po opuštění náustku. To umožňuje, aby si pacient vypláchl ústa po inhalaci, a aby bylo zabráněno systematickým nebo místním postranním účinkům z této části dávky.

Dva další aspekty předmětu tohoto vynálezu jsou tvořeny požadovaným trváním přebývání nosných částic v rozměňovacích prostředcích, a možností příslušně regulovat dobu přebývání v rozměňovací komoře.

Za účelem regulace doby přebývání byla vyvinuta jiná koncepce se zdokonalenou účinností rozměňování v případě adhezivních směsí, jak bude podrobněji popsáno v dalším jako další nový aspekt předmětu tohoto vynálezu.

Dalším aspektem, který bude dále popsán, je stavebnicová konstrukce rozměňovacích prostředků, která umožňuje zaměňovat odlišné koncepce u stejného inhalátoru na suchý prášek, a to v závislosti na typu směsi, která má být používána, a/nebo na zvláštních požadavcích, jako je například specifický odpor vzduchového proudu pro určitou skupinu pacientů, nebo neúplné zachycování nosných částic.

Z hlediska těchto různých aspektů potom předmět tohoto vynálezu poskytuje:

rozměňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, obsahující v podstatě válcovou vzduchovou cirkulační komoru, jejíž výška je menší, než její průměr, a alespoň dva vzduchové přívodní kanály, které vstupují do cirkulační komory v tečném směru k její válcové stěně na obecně protilehlých stranách této válcové stěny, vhodné pro vytváření kruhového vzoru proudu vzduchu uvnitř komory, přičemž oba vzduchové kanály mají buď různé vstupy nebo alternativně sdílejí stejný vstup, který je rozdělen, takže má jeden průtokový kanál pro přechod oblasti pro měření nebo přivádění dávky u inhalátoru pro umožnění unášení množství prášku v jediné dávce do cirkulační komory prostřednictvím proudění přes tento průtokový kanál, přičemž další průtokový kanál slouží jako obtokový kanál směrem do cirkulační komory, vhodný pro urychlování částic a vytváření souměrnějšího vzoru proudu uvnitř uvedené komory;

rozměňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, obsahující trubkovitý výpustní kanál, mající přibližně stejnou podélnou osu, jako cirkulační komora, avšak mnohem menší průměr, přičemž prodloužení tohoto kanálu vyčnívá do uvedené komory podél délky, která je menší, než celková výška cirkulační komory;

rozměňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, obsahující třetí vzduchový průtokový kanál, který je uspořádán navíc k oběma dříve zmíněným vzduchovým přívodním kanálům pro cirkulační komoru, majícím buď samostatný vstupní kanál nebo rozvětvení cyklónového obtokového kanálu, přes který je proud vzduchu, který je součástí celkového vdechovaného proudu, regulovatelný prostřednictvím zúžení proudu vzduchu, přičemž průtokový kanál končí prstenovitým otvorem mezi výpustním kanálem cirkulační komory a souosým náustkovým válcem o větším vnitřním průměru, než má výpustní kanál (pro regulování celkového odporu proudu vzduchu inhalačního ústrojí a pro vytváření obalového proudu čistého vzduchu kolem aerosolového mraku, který snižuje usazování částic léčiva v ústech, uvolňovaných z kulových pelet, což je důsledkem zpětného proudění, ke kterému dochází v ústech během inhalace prostřednictvím inhalátoru s trubkovitým náustkovým válcem, který má obvykle menší průměr, než je výška nebo šířka ústní dutiny;

rozměňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, obsahující více než jeden, s výhodou sedm, vzduchových přívodních kanálů pro obtokový proud je v podstatě souměrně rozmístěno kolem obvodu válcové stěny cirkulační komory navíc ke kanálu, procházejícímu dávkovacím

oddělením inhalátoru při používání pro zajištění takzvané vzduchové bariéry mezi cirkulujícími částicemi a vnitřní stěnou komory, tvořené vzduchovými proudy, proudícími obtokovými kanály, které jsou vzájemně těsně vedle sebe, přičemž zmenšená povrchová plocha uvedené stěny zajišťuje v kombinaci silně zmenšenou přilnavost jemných částic na uvedené stěně, zejména při kombinaci s měkkými kulovými peletami;

rozměňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku u kterých tupé úhly o velikosti zhruba 135° mezi zbývajícimi úseky válcové stěny jsou vytvořeny vzduchovými přívodními kanály, vstupujícími do cirkulační komory, což při používání zajišťuje zvětšení úhlu dopadu a způsobuje odrazení částic od těchto stěnových úseků komory směrem do středu této komory přes velkou vzdálenost pro umožnění nosných částic dosáhnout nebo přejít středovou oblast cirkulační komory, ze které mohou vstoupit do výpustního kanálu, což zajišťuje postupné uvolňování nosných částic z cirkulační komory přes uvedený výpustní kanál;

rozměňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, u kterých horní konec cirkulační komory na straně výpustního kanálu vytváří horní desku uvedené komory, která má větší průměr, než je vnější průměr vlastní komory, čímž je vytvořena kruhová příruba, která vystupuje z vnější cyklónové stěny a blokuje průtokový kanál pro vzduch přes prstencovitý kanál mezi válcovou cirkulační komorou a souosým trubkovitým náustkovým válcem o větším průměru prostřednictvím zajišťování styku s vnitřní stěnou uvedeného náustkového válce, s výjimkou některých malých přerušení v uvedené přírubě pro regulování odporu vzduchového proudu v tomto průtokovém kanálu, přizpůsobeného k celkovému předem stanovenému odporu cirkulační komory pro regulování částečného obalového proudu přes prstencovitý kanál mezi souosým náustkovým válcem a výpustním kanálem cirkulační komory dále ve směru proudění v této přírubě;

rozměňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, u kterých počet obtokových kanálů je od jedné do osmi, s výhodou tři, přičemž jsou s výhodou v podstatě souměrně rozloženy na obvodu stěny cirkulační komory navíc ke kanálu, procházejícímu dávkovacími prostředky inhalátoru, přičemž tvar cirkulační komory je opatřen rohy, s výhodou osmi rohy, majícími úseky stěny cirkulační komory o odlišných délkách, přičemž delší strany a přilehlé kratší strany se střídají a delší strany slouží jako urychlovací strany, podél nichž částice získávají rychlost pohybu pro zvýšení dopadové rychlosti, a kratší strany svírají s výhodou tupé úhly o velikosti zhruba 135° s delšími stranami, které jsou vhodné jako dopadová místa;

rozměňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, u kterých výpustní trubkovitý kanál má odlišné vnitřní průměry po své délce pro regulaci oblasti uvnitř cirkulační komory, ze které nosné částice mohou vstupovat do tohoto kanálu, a tím pro regulaci výpustní rychlosti nosné dávky se stanoveným rozdělením velikosti z cirkulační komory, a zejména pro regulaci průměrné doby přebývání nosných částic uvnitř cirkulační komory, která stanovuje stupeň oddělení jemných částic od nosných částic, a tím emitovanou dávku jemných částic při určité vdechovací průtokové rychlosti;

rozměňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, obsahující podélné výstupky nebo pásy, které jsou uspořádány na vnitřní trubcovité stěně výpustního kanálu nebo je kostra vytvořena uvnitř uvedeného kanálu obdobně od stěny ke stěně, která má s výhodou v řezu tvar kříže, rozdělujícího výpustní kanál na zhruba čtyři podélné úseky, přičemž uvedené výstupky nebo kostra zajišťují účinek při nápravě proudění prostřednictvím eliminace tečné průtokové složky pro částice, procházející výpustním trubkovitým kanálem, čímž je zajišťováno, že tyto částice jsou vypouštěny v podstatě v podélném směru a nejsou vymršťovány do strany prostřednictvím odstředivého působení;

rozměňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, obsahující dva soustředné prstencovité kanály, které jsou uspořádány mezi náustkovým válcem a výpustním kanálem, přičemž jeden kanál slouží jako kanál pro proudění vzduchu pro obtokový proud směrem k rozměňovacím prostředkům a pro obalový proud, zatímco další kanál slouží jako vnitřní úložný prostor pro

zachycené nosné částice, přičemž uvedený náustkový válec je přemístitelný v podélném směru vzhledem k výpustnímu kanálu pro otevření úložné komory nosných částic během inhalace nebo pro uzavření této komory po ukončení inhalace pro využití v kombinaci s koncepty rozmělnovacích prostředků, které nebyly uspořádány pro vlastní zadržování nosných částic;

rozmělnovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, u kterých vstupy přírodních kanálů do cirkulační komory mají každý v podstatě obdélníkový průřez;

rozmělnovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, u kterých podstatné rozměry inhalačního zařízení jsou takové, že různá provedení rozmělnovacích prostředků jsou snadno zaměnitelná v rámci stejného inhalačního zařízení na suchý prášek, takže představují stavebnicový systém, který může být přizpůsoben specifickým požadavkům práškové směsi, používané v inhalátoru;

rozmělnovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, obsahující mechanické kódovací prostředky, spolupůsobící s odpovídajícími mechanickými kódovacími prostředky ve smyslu antagonistické receptorové funkce mezi dávkovacím zařízením a rozmělnovací komorou pro umožnění připevnění rozmělnovacích prostředků pouze k předem stanoveným dávkovacím zařízením nebo inhalátorům pro zajištění správných kombinací mezi rozmělnovacími prostředky a předem stanovenou léčivou práškovou směsí.

Další aspekt předmětu tohoto vynálezu se týká inhalátoru, který obsahuje shora uvedené rozmělnovací prostředky.

V souladu s dalším aspektem předmětu tohoto vynálezu byl rovněž vyvinut víceúčelový způsob rozmělnování různých prášků pro inhalátory suchého prášku pro rozmělnování práškových směsí léčiv bez pojiva během jejich inhalace pacientem prostřednictvím inhalátoru po předchozí aktivaci jediné dávky v hmotnostním rozmezí přibližně od 2 do 25 mg, a tím pro uvolnění podstatného množství jemných částic léčiva pro hluboké uložení těchto směsí do plic, kteréžto směsi obsahují léčivo ve velmi jemně rozmělněné formě, s výhodou v rozmezí velikostí od 1 do 5 μm , a většinou, avšak nikoliv nezbytně, plnicí nebo nosnou pomocnou látku, mající alespoň přibližně stejnou distribuční velikost, jako léčivo v takzvaných měkkých kulových peletách, rovněž nazývaných jako měkké kulové aglomeráty, nebo obsahující mnohem větší krystaly, které nesou částice léčiva jako primární entity nebo jako malé shluky v homogenní distribuci na jejich povrchu, připevněné prostřednictvím slabých vzájemně působících sil, jako jsou van der Waalsovy síly v takzvaných adhezivních vzájemně působících uspořádaných směsích, ve kterých může být každá nosná částice s ulpívajícími částicemi léčiva považována rovněž za aglomerát.

V souladu s dalším aspektem předmětu tohoto vynálezu spočívá podstata předmětného způsobu v tom, že aglomeráty dále opakovaně narážejí na válcovou stěnu cirkulační komory a/nebo vzájemně na sebe při jejich cirkulaci uvnitř cirkulační komory, takže částice léčiva jsou uvolňovány od těchto aglomerátů prostřednictvím nárazů a smykových sil.

V souladu s dalším aspektem předmětu tohoto vynálezu spočívá podstata předmětného způsobu v tom, že separace částic v důsledku rozdílu jejich setrvačnosti probíhá prostřednictvím působení unášecích a odstředivých sil, přičemž větší částice, podrobené působení převážně odstředivé síly, jsou udržovány v cirkulační komoře, a menší částice, podrobené působení převážně unášecí síly, jsou uvolňovány spolu s vdechovaným vzduchem, v důsledku čehož cirkulační komora působí nejenom pouze jako rozmělnovací komora pro aglomeráty léčiva, avšak rovněž jako vzduchový třídič pro zajištění podstatného snížení usazování léčiva v ústech a v hrdle z léčiva, které nebylo odděleno od nosných krystalů nebo bylo rozmělněno nedostatečně, stejně jako poskytuje výhodu sníženého rozvádění prášku pro pacienta, což minimalizuje dráždivý pocit v ústech a svírání hrudi.

V souladu s ještě dalším aspektem předmětu tohoto vynálezu spočívá podstata předmětného způsobu v tom, že inhalační vypouštění mrak má silnou tečnou složku proudění, která způsobuje,

že větší částice, jako jsou nosné částice, které nejsou schopny dosáhnout cílového prostoru v plicích, jsou vrhány do stran působením odstředivé síly bezprostředně po jejich výstupu z náustku inhalátoru, čímž je způsobováno, že tyto částice se usazují v přední části úst pacienta, a nikoliv v hrdle, čímž dochází ke snížení nepříznivých místních vedlejších účinků v hrdle, jako je chrapot nebo Candidiasis, které jsou spojeny s užíváním kortikálních steroidů, z usazování částic léčiva, které nebyly odděleny od nosných částic, a zajišťování usnadněného odstraňování těchto nosných částic vyplachováním úst.

Požadované trvání cirkulace nosných částic v rozměňovací komoře závisí na rychlosti, se kterou mohou být částice léčiva oddělovány od nosných krystalů v této komoře.

Základní vzduchový třídič, popsáný v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, poskytuje možnost studovat tuto rychlost oddělování. Nosné krystaly, které jsou zachycovány tímto vzduchovým třídičem, mohou být analyzovány z hlediska zbytkového léčiva (CR: zbytkové nosné částice) po inhalaci jako funkce doby inhalace (cirkulace).

Zbytkové nosné částice (vyjádřené v procentech původní náplně léčiva) pro směsi 0,4 % budesonidu se třemi různými nosnými frakcemi u této koncepce vzduchového třídiče jsou znázorněny na vyobrazení podle obr. 3A pro vdechované průtokové množství o velikosti 60 l/min. (což je rovno 9,3 kPa).

Byly použity nosné frakce o velikosti od 45 do 63 μm , respektive od 150 do 200 μm z látky Pharmatose 150 M (DMV International, The Netherlands) a od 150 do 200 μm z látky Capsulac 60 (Meggle GmbH, Germany). Jelikož došlo k malému průchodu nosných částic (viz obr. 1), byly všechny hodnoty zbytkových nosných částic extrapolovány na 100 % odvedených nosných částic.

Bylo použito dvou odlišných dob směšování, a to 10 a 120 minut v zařízení Turbula mixer při devadesáti otáčkách za minutu (W. A. Bachofen, Switzerland).

Uvolňovací křivky (100 minus CR) pro směsi po deseti minutách doby mísení jsou znázorněny na vyobrazení podle obr. 3B.

Na vyobrazení podle obr. 3A je znázorněno, že zbytkové nosné částice po deseti minutách doby mísení (otevřené symboly) se snižují mnohem výrazněji u tohoto typu vzduchového třídiče v první polovině inhalování na přibližně 50 % původní náplně nosných částic. V následující době 1,5 s je dalších 20 až 25 % léčiva odejmuto a zbytkové nosné částice jsou dále sníženy na zhruba 30 % (po uplynutí 2 s celkové doby inhalace). A dokonce ani po šesti vteřinách inhalace nebylo dosaženo koncového bodu, který se zdá být kolem 10 % původní náplně léčiva. Tyto výsledky prokazují, že rozdíly mezi různými nosnými frakcemi nejsou tak dramatické pro tento typ vzduchového třídiče (při 60 l/min.).

Na vyobrazení podle obr. 3A je rovněž znázorněno, že zvýšení doby mísení způsobuje snížení rychlosti oddělování částic léčiva.

Například zbytek hlavních nosných částic (pro všechny tři nosné frakce) po uplynutí jedné vteřiny míchání ve vzduchovém třídiči se zvyšuje ze 42 % na 70 % v důsledku zvýšení doby mísení z deseti na sto dvacet minut. A z hlediska stejného stupně oddělování je účinek 0,5 s doby cirkulace po deseti minutách mísení rovný účinku doby cirkulace zhruba 3 s po sto dvaceti minutách doby mísení.

Tyto výsledky jsou v souladu s celkovou koncepcí mísení, uváděnou autorem Staniforth (1987), což znamená, že existuje vstupní rozbíjení shluků léčiva během mísení, což má za důsledek postupnou změnu převažující soudržnosti mezi částicemi léčiva směrem k převažující soudržnosti mezi primárním léčivem a nosnými částicemi s prodlužující se dobou mísení. To v kombi-

naci s další teorií, která uvádí, že síly při odstraňování během inhalování mohou lépe udržovat větší shluky léčiva než primární léčivo (Aulton a Clarke, 1996), vysvětluje pokles rychlosti oddělování částic léčiva, způsobený zvýšením doby mísení prášku.

5 Základní vzduchový třídič, popsáný v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, představuje vysoce účinný rozdužovací princip v porovnání s většinou na trhu dostupných inhalátorů na suchý prášek, jako jsou například koncepce, popsané v patentových spisech DE 195 22 416 a EP 0 547 429.

10 To je znázorněno na vyobrazení podle obr. 4, které představuje frakce jemných částic podle těchto koncepcí a některých na trhu dostupných zařízení při poklesu tlaku přes tato zařízení o velikosti 4 kPa, která je shromažďována v kaskádovém impaktoru pro adhezivní směsi pro různá léčiva a pro různé typy nosného materiálu.

15 Cíl představuje základní vzduchový třídič takového typu, který je popsán v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1 (stejný, jako je použit pro obr. 3A a obr. 3B), zatímco Novolizer je na trhu dostupnou verzí koncepce, popsané v patentovém spise DE 195 22 416. Frakce jemných částic, získávané s pomocí CII, jsou ze směsi se 0,4 % budesonidu a na trhu dostupného nosiče typu Pharmatose, jak je znázorněno na obrázcích.

20 Výsledky, dosahované s pomocí koncepce Novolizer jsou uvedeny pro směsi s 1 % budesonidu nebo 1 % salbutamol sulfátu a nosných materiálů, uvedených v legendě vyobrazení podle obr. 3A. Pro dpi, dostupné na trhu, byly zkušebně testovány rovněž dvě různé směsi (viz legenda). Veškeré inhalační doby trvaly 3 s. Průměrné frakce jemných částic, dosahovaných s pomocí CII a Novolizer, jsou přibližně dvakrát vyšší, než je dosahováno s pomocí na trhu dostupných dpi při stejném poklesu tlaku přes inhalátory.

Možná vysvětlení pro odlišnosti mezi frakcemi jemných částic z na trhu dostupných inhalátorů a vzduchových třídičů u testovaných inhalátorů CII a Novolizer jsou

30 (a) různé účinnosti při využívání dostupné energie při vdechování přes zařízení, a
(b) různé vlastnosti používaných směsí, které obsahují standardní laktóзовé produkty pro CII a Novolizer.

35 Množství energie (Nm), které je dostupné pro rozmělnění prášku, může být vypočteno násobením průměrného poklesu tlaku přes inhalátor ($N \cdot m^{-2}$) průměrným objemovým množstvím vzduchového proudu přes zařízení ($m^3 \cdot s^{-1}$) a trváním vlastní inhalace.

40 Různé účinnosti při rozbíjení práškových shluků mohou být způsobeny

(a) různými rychlostmi rozptylu energie ($Nm \cdot s^{-1}$), a/nebo
(b) různou dobou trvání spotřeby energie (s) pro rozdužovací proces, což je důsledkem různých
45 dob přebývání prášku uvnitř inhalačního zařízení.

Je zcela zřejmé, že pro inhalátory s nízkým rozptylem energie, než je tomu u vzduchového třídiče, použitého pro obr. 3A a obr. 3B, bude rychlost oddělování léčiva rovněž nižší. To znamená, že bude nutná delší doba přebývání pro dosažení stejného stupně oddělování jemných částic
50 od nosných krystalů.

Pokud však na druhé straně může být rychlost rozptylu energie zvýšena, tak může být doba přebývání snížena, v důsledku čehož dojde ke snížení nebezpečí, že pacient bude inhalovat
55 neúplnou dávku, a to u pacientů, kteří nejsou schopni provést nezbytný inhalační úkon po určité době trvání.

Nedávná regulační nařízení předepisují, že úplná dávka může být inhalována v rámci dvou litrů. Tento požadavek omezuje dobu přebývání pro dávku v rozduřovací komoře na dvě sekundy při průměrném průtokovém množství 60 l/min. Jestliže dále uvažujeme nutnost určitého objemu
 5 vzduchu pro přepravu oddělených jemných částic léčiva na místo jejich působení v dýchacích ústrojí, mohlo by být oddělování částic s výhodou „ukončeno“ během prvních 1 až 1,5 s od začátku inhalování při tomto průtokovém množství.

Tato omezení pro vzduchový třídič, který je popsán v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, zahrnují, že pouze přibližně 60 až 65 % dávky může být odděleno od nosných materiálů,
 10 používaných při zkušebních testech pro obr. 3A a obr. 3B (což je zhruba 70 % maximálního dosažitelného uvolnění od těchto nosičů). To vysvětluje, proč další zvýšení rychlosti rozptýlu energie pro rozbíjení prášku ($\text{Nm} \cdot \text{s}^{-1}$) bylo významným aspektem předmětu tohoto vynálezu.

15 Regulace doby přebývání uvnitř cirkulační komory může být dosaženo prostřednictvím

- (a) výběru vhodného rozdělení velikosti nosných částic pro adhezivní práškovou směs,
- (b) omezení průtokového množství z dosažitelných průtokových množství přes inhalační
 20 zařízení, a
- (c) měnění průměru výstupního kanálu z cirkulační komory.

25 Příklad účinku hlavního průměru nosných částic a vdechovaného průtokového množství na dobu přebývání v určité cirkulační komoře dále uvedeného typu je uveden na vyobrazení podle obr. 5.

Údaje byly získány prostřednictvím měření snížení poklesu tlaku přes prostředky, což je důsledkem přítomnosti částic v komoře. Bez částic je turbulence vzduchu, cirkulujícího uvnitř komory, mnohem vyšší, než je tomu u cirkulační komory, naplněné částicemi, při stejném průtokovém
 30 množství. Částice způsobují, že průtokový vzor uvnitř komory je mnohem hladší v důsledku jejich mnohem vyšší setrvačnosti v porovnání se setrvačností částic vzduchu. V důsledku toho je pokles tlaku přes komoru nižší, pokud jsou přítomny částice.

35 Rozdíl může být měřen jako funkce doby inhalování. Pokud je snížení sníženo na nulu, tak všechny částice prošly komorou, jak bylo prověřeno prostřednictvím inspekce cirkulační komory po ukončení inhalování, stejně jako prostřednictvím měření optické koncentrace vypouštěného mraku z inhalátorů s pomocí techniky laserové difrakce během inhalování.

40 Pro částice, které jsou větší, než 125 μm , je účinek průtokového množství téměř zanedbatelný u koncepce, použité při přípravě obr. 5. Kromě toho doba přebývání pro takové částice u této koncepce je v souladu s požadovaným rozmezím až do 1,5 s, jak již bylo shora uvedeno. To je v důsledku předem stanovené konstrukce a rozměrů rozduřovacího principu. Účinek průtokového množství se zvyšuje spolu se snižující se velikostí hlavních nosných částic, přičemž způsobuje maximální hodnotu více než 3 s pro tuto konkrétní koncepci při 90 l/min. Pro mnohem nižší
 45 průtoková množství je doba přebývání téměř nezávislá na distribuci velikostí nosných částic.

Lepší regulace doby přebývání je možno dosáhnout prostřednictvím měnění průměru výstupního kanálu z cirkulační komory. To je znázorněno na vyobrazení podle obr. 6 pro stejnou koncepci, jaká byla použita pro experimenty podle obr. 5, a to se dvěma různými průměry: 7 mm a 8 mm.

50 Otevřené symboly na tomto obrázku představují na trhu dostupné laktózoové produkty s poměrně širokou distribucí velikostí, zatímco uzavřené symboly jsou pro úzké frakce, odvozené od Pharmatose 110M. Průměrné snížení doby přebývání pro produkty s hlavním průměrem o velikosti 150 μm (nebo více) na základě zvýšení průměru výstupního kanálu ze 7 mm na 8 mm je
 55 téměř o 50 % pro tento typ cirkulační komory (při 60 l/min).

Toto jsou pouze příklady, které vysvětlují

(a) celou řadu možností regulace doby přebývání u tohoto typu rozduřovací komory, a

(b) časová rozmezí, v jejichž rámci může být měněna cirkulace částic uvnitř této komory.

Kromě veškerých shora uvedených účinků zde může být rovněž účinek náplně léčiva na dobu přebývání nosných částic uvnitř cirkulační komory, jak je znázorněno (jako příklad) pro tři různé nosné materiály a pro dvě různé náplně léčiva na vyobrazení podle obr. 7, a to pro stejnou koncepci, jaká byla použita pro obr. 5 a obr. 6 s výstupními kanály o velikosti 7 mm a 8 mm, přičemž hmotnost dávky je přibližně 14 mg.

Účinek náplně léčiva na dobu přebývání nosné frakce je zcela malý pro nosné částice s poměrně velkým průměrem, avšak pro mnohem menší částice může být tento účinek zcela podstatný. Důvod pro prodloužení doby přebývání způsobuje zvýšení setrvačnosti cirkulujícího vzduchu uvnitř rozduřovací komory prostřednictvím rozptylu uvolněných jemných částic do vzduchu.

V důsledku této větší setrvačnosti aerosolu v porovnání s čistým vzduchem mohou být dráhy nosných částic uvnitř komory lépe přeměňovány na původní kruhový pohyb poté, kdy došlo k rozptýlení v jiných směrech v důsledku narážení nosných částic na stěny inhalátoru a/nebo vzájemně na sebe. Korekční účinnost je vyšší pro nejmenší nosné krystaly, které mají nejnížší setrvačnost. Účinek se snižuje spolu se snižováním průměru výstupního kanálu: již pro koncepci kanálu od průměru 8 mm byl účinek snížen na frakci od 63 do 100 μm .

Veškeré shora uvedené proměnné, které ovlivňují dobu přebývání směsi uvnitř cirkulační komory, mohou být regulovány, avšak s výjimkou inhalačního počínání pacienta. Avšak prostřednictvím zvolení vhodné distribuce velikostí nosného materiálu může být účinek vdechovaného průtokového množství minimalizován (viz obr. 5).

Používání poměrně velkých nosných materiálů není problematické z hlediska oddělování jemných částic léčiva u typu rozduřovacího principu, který bude popsán v dalším. Tento typ je rozdílný od celé řady jiných principů, které byly již dříve popsány. To bude zcela jasné z vyobrazení podle obr. 3 a podle obr. 4.

Frakce od 150 do 200 μm na obr. 3 vykazují stejnou rychlost oddělování jemných částic směrem k téměř stejné koncové hodnotě, jako mnohem jemnější frakce od 45 do 63 μm (při 60 l/min.).

Střední průměry (ze suché laserové difrakční analýzy) pro Pharmatose 110M a Capsulac 60 ve směsi podle obr. 4 jsou přibližně 130 μm ($X_{100} = 365 \mu\text{m}$) respektive 190 μm ($X_{100} = 360$ až 460 μm), a to v závislosti na dávce. Větší průměr je dokonce výhodnější z hlediska opakovatelnosti dávky.

Doba přebývání, měřená s pomocí postupu snížení rozdílu poklesu tlaku, je stejná, jako doba, nezbytná pro úplné vypuštění nosných částic z cirkulační komory. Jelikož průchod nosných částic je více méně postupný od začátku inhalace, je průměrná doba přebývání v cirkulační komoře mnohem kratší. Pokud inhalace celkové dávky by činila 2 litry, tak by mohl být průchod nosných částic s výhodou dokončen během 1,5 litru za tím účelem, aby byl ponechán určitý objem (0,5 litru pro přepravu jemných částic na místo jejich působení. V důsledku toho je průměrná doba přebývání v rozduřovací komoře mnohem kratší, než 1,5 s při 60 l/min. (v případě dokonale konstantní výstupní rychlosti zhruba 0,75 s).

Z vyobrazení na obr. 3 je možno vyvodit, že oddělování jemných částic po uplynutí 0,75 s činí pouze přibližně 60 % dávky (pro již vysoce účinný základní vzduchový tříděč podle mezinárodní přihlášky WO 01/60341 A1 a spíše běžné nosné materiály jako jsou frakce Pharmatose nebo

Capsulac). To znamená, že 40 % dávky přichází vniveč prostřednictvím jejich společného usazování s nosnými krystaly v ústech a hrdle pacienta. Tato část dávky má možnost způsobovat nepříznivé místní vedlejší účinky v těchto místech.

5 Z uvolněných 60 % dávky léčiva dochází ke ztrátě určitého množství prostřednictvím hromadění léčiva v inhalátoru a v ústech pacienta, což znamená, že je k dispozici méně než polovina dávky pro přístup do cílové oblasti, za předpokladu, že všechny částice léčiva (nebo malé shluky) v této části dávky měly správnou distribuci velikostí. To je argument pro další zdokonalení dané koncepce.

10 Jednou z možností pro zvýšení výstupu jemných částic z inhalátoru je optimalizace práškové směsi vzhledem k nosným vlastnostem a k době mísení (viz obr. 3A a obr. 3B). Tento přístup spadá do rozsahu předmětu tohoto vynálezu.

15 Jinou cestou je zvýšit účinnost inhalátoru z hlediska rychlosti rozptýlu energie pro rozmělnění prášku. Toto zlepšení účinnosti inhalátoru pro adhezivní směsi je jedním z aspektů předmětu tohoto vynálezu, který byl již shora uveden.

20 V případě stejné doby cirkulace může být účinnost oddělování jemných částic od nosných krystalů uvnitř cirkulační komory zvýšena prostřednictvím

- (a) zvýšení rychlosti nosných částic při nárazu,
- (b) zvýšení počtu nárazů v rámci uvedené cirkulační doby, a
- 25 (c) optimalizace úhlu dopadu.

Rychlost částic při dopadu nebo nárazu závisí nejenom výhradně na rychlosti vzduchu uvnitř cirkulační komory, avšak rovněž na době, která je k dispozici mezi dvěma nárazy pro opětovné urychlení částic s pomocí unášecí síly. Pokud nosné částice narážejí na stěnu inhalátoru, musejí 30 ztratit část svého momentu za účelem vyvíjení odstředivých, a konkrétně zpomalovacích sil, působících na ulpívající částice léčiva.

Pro nezbytné urychlení doby mezi nárazy jsou nejvíce relevantní

- 35 (a) zbytková rychlost (v novém směru) po nárazu),
- (b) vzdálenost mezi dvěma nárazovými oblastmi,
- 40 (c) rychlost vzduchu uvnitř komory, a
- (d) hmotnost částic.

45 Pro zbytkovou rychlost po nárazu směrem k další nárazové oblasti je rovněž velice důležitý úhel nárazu.

Válcová stěna cirkulační komory, popsáné v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, má pouze dvě poruchy ze vzduchových kanálů. Pro částice, cirkulující v této komoře, je úhel nárazu na stěnu válcové komory zcela tupý. Ztráta momentu při nárazu není proto mimořádná, přičemž 50 v důsledku zbytkové rychlosti je dostatečně vysoká. Částice cirkulují v této komoře s vysokou rychlostí, pokud je rychlost vzduchu vysoká, přičemž navíc počet nárazu za časovou jednotku je rovněž příliš vysoký.

Vysoká rychlost a vysoký počet nárazů kompenzují příliš tupý úhel nárazu. Jelikož zde není 55 žádný průchod nosných částic, tak spotřeba energie pro oddělování jemných částic je pro celé

trvání inhalace, což činí princip rozmělnování vysoce účinným. Na základě definice je získávána frakce jemných částic u tohoto typu principu vysoce závislá na průtokovém množství.

U koncepce, popsané v patentovém spise DE 195 22 416, činí úhel nárazu na zbytkové úseky vnitřní stěny cirkulační komory 45°, což je optimální při vyvážení mezi úhlem nárazu a zbytkovou rychlostí částic, avšak vzdálenost mezi úseky je příliš krátká. Kromě toho je počet vzduchových obtokových kanálů do cirkulační komory vysoký což přispívá ke snížení rychlosti vzduchu uvnitř těchto kanálů. Proto urychlování nosných částic v novém směru pro nárazu není maximální. Tato koncepce je velice vhodná pro rozmělnování měkkých kulových pelet, jak již bylo shora popsáno, avšak pro adhezivní směsi není možno dosahovat těch nejlepších možných výsledků.

U nově vyvinuté koncepce pro adhezivní směsi, která byla shora popsána v kapitole technický popis, je základní tvar cirkulační komory osmiúhelníkový, a to s osmi úhly o velikosti 45°. Avšak na rozdíl od koncepce podle patentového spisu DE 195 22 416 nemají všechny strany osmiúhelníku stejnou délku: čtyři delší strany se střídají se čtyřmi kratšími stranami. Kratší strany obsahují nárazová místa pro nosné částice.

Rovněž na rozdíl od shora popsané koncepce činí počet obtokových kanálů pouze tři. Proto rychlost vzduchu uvnitř těchto obtokových kanálů je mnohem vyšší při stejném vdechovaném průtokovém množství přes cirkulační komoru. V důsledku toho je unášecí síla pro urychlování nosných částic uvnitř komory mnohem vyšší. Částice jsou urychlovány podél delších stran osmiúhelníku, přičemž narážejí na přilehlé kratší strany. Vyšší počáteční unášecí síla a delší dráhy pro urychlování částic přispívají k vyšší rychlosti nárazu.

Částice se průměrně odrážejí od míst nárazu pod přibližně stejným úhlem, jako je úhel dopadu, přičemž po odrazu jsou okamžitě urychlovány směrem k dalšímu místu nárazu. Dochází však k určitému rozptylování částic v jiných směrech, a to v důsledku nepravidelného tvaru nosných krystalů. V důsledku tohoto rozptylování při vyšší rychlosti (při porovnání s rychlostí nárazu nosných částic při stejném průtokovém množství u koncepce, popsané v patentovém spise DE 195 22 416) je rychlost průchodu výstupním kanálem vyšší.

Avšak tato rychlost výstupu může být zcela dobře regulována prostřednictvím zvolení vhodné distribuce velikostí nosných částic a vhodného průměru výstupního kanálu, jak již bylo shora popsáno.

Vyšší rychlost cirkulace nosných částic (u všech koncepcí) podle mezinárodní přihlášky WO 01/60341 A1 nemá za následek vyšší rychlost výstupu nosných částic ze základního vzduchového třídiče podle této koncepce, a to v důsledku tupého úhlu nárazu a prodloužení výstupní trubice, zasahující do cirkulační komory. Většina částic u této koncepce není rozptylována ve směru do výstupního kanálu, přičemž malé množství, které je takto rozptylováno, není s několika výjimkami schopno vstupovat do tohoto kanálu, a to v důsledku prodloužení, zasahujícího od horní stěny vzduchového třídiče.

Průměrná rychlost částic, se kterou částice cirkulují u nově vyvinuté koncepce, leží mezi rychlostí podle koncepce, popsané v patentovém spise DE 195 22 416, a v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1, a to při stejném vdechovaném průtokovém množství. Důvodem je skutečnost, že vzdálenost mezi místy dopadu u této nové koncepce je kratší, než vzdálenost, vyžadovaná pro urychlení částic na rychlost vzduchu uvnitř komory. To má tu výhodu, že frakce jemných částic (FPF) je méně závislá na vdechovaném průtokovém množství, než je tomu v případě koncepce podle mezinárodní přihlášky WO 01/60341 A1.

Stejně jako u koncepce s téměř úplným zadržováním nosných částic (podle mezinárodní přihlášky WO 01/60341 A1) je frakce jemných částic závislá na době přebývání v cirkulační komoře u nově vyvinuté koncepce pro adhezivní směsi. To je znázorněno na vyobrazení podle obr. 8 pro

dvě odlišné konstrukce této nové koncepce (otevřené a uzavřené symboly) v orovnání s frakcí jemných částic z rozmělnovacích prostředků, popsaných v patentovém spise DE 195 22 416 (hvězdičky) s využitím směsi Capsulac 60 a 2 % budesonidu.

- 5 Uzavřené symboly představují frakci jemných částic u nejúčinnější konstrukce podle této koncepce. Zvýšená účinnost přispěla ke snížení nezbytné doby cirkulace pro oddělení přibližně 40 % částic léčiva od nosných krystalů ze dvou na méně než jednu sekundu.

- 10 Obrázek znázorňuje stejný typ korelace mezi dobou přebývání a frakcí jemných částic, jako je tomu na vyobrazení podle obr. 3B, přičemž zde však existují určité relevantní odlišnosti.

- 15 U základního vzduchového třídiče podle obr. 3B není používáno žádného obalového proudu. V důsledku toho je celý vdechovaný proud vzduchu veden přes rozmělnovací komoru během zkušebních experimentů.

- 15 U nově vyvinuté koncepce pro adhezivní směsi s regulovaným průchodem nosných částic podle obr. 8 byla zhruba jedna třetina celkového průtokového množství využita jako obalový proud za účelem uzavření odporu průtoku vzduchu u koncepce na přijatelnou hodnotu pro pacienta.

- 20 Křivky na obr. 3B představují procentuální množství léčiva, které bylo odděleno od nosných krystalů, zatímco křivky na obr. 8 představují shromážděnou frakci jemných částic v kaskádovém impaktoru.

- 25 Takže rozdíl mezi oběma typy křivek spočívá v ulpívání léčiva v inhalačním zařízení a ve vstupní trubici impaktoru. Může rovněž docházet k určitých ztrátám těch nejjemnějších částic léčiva při průchodu přes koncový stupeň impaktoru.

- 30 A konečně doba přebývání podle obr. 3B je znázorněna pro téměř ukončenou frakci nosných částic, přičemž doba přebývání podle obr. 8 představuje dobu, nezbytnou pro ukončení výstupu nosných částic. Průměrná doba trvání cirkulace nosných částic u nově vyvinuté koncepce činí proto přibližně polovinu doby přebývání, jak je znázorněno.

- 35 Pokud vezmeme veškeré tyto odlišnosti v úvahu, je možno z porovnání obr. 3B a obr. 8 odvodit, že rozdíl v účinnosti mezi nově vyvinutou koncepcí a koncepcí podle mezinárodní přihlášky WO 01/60341 A1 je zcela podstatný.

- 40 Získaná frakce jemných částic u optimalizované koncepce podle obr. 8 činí téměř 45 % z dávky po uplynutí doby přebývání o velikosti 1 sekunda, což znamená, že průměrná doba cirkulace byla pouze přibližně 0,5 s. To znamená, že bylo zjištěno stejné procentuální množství oddělování částic léčiva podle obr. 3B po uplynutí 0,5 s.

Takže po provedení korekce pro

- 45 (a) ztráty frakce jemných částic v důsledku jejich ulpívání na inhalátoru a na vstupní trubici, a
 (b) rozdíl v průtokovém množství, proudícím rozduřovací komorou (sníženém o jednu třetinu u nově vyvinuté koncepce v důsledku uplatňování obalového proudu),

je oddělování léčiva v průběhu poloviny sekundy mnohem vyšší právě u této nové koncepce.

- 50 Prostřednictvím snížení obalového proudu je možno dosáhnout dalšího zvýšení účinnosti, avšak výsledné zvýšení odporu vůči proudu vzduchu může způsobit, že používání inhalátoru bude méně přijatelné pro pacienta.

Snížení doby přebývání na období menší, než 1 až 1,5 sekundy, nebo ještě kratší pro průtoková množství vyšší, než 60 l/min., se jeví jako víceméně závažné, vezmeme-li v úvahu nedávné regulační příkazy, které vyžadují, aby úplná dávka mohla být inhalována v rámci dvou litrů.

- 5 Jak je znázorněno na vyobrazení podle obr. 8, dochází tím prakticky k omezení frakce jemných částic na přibližně 40 až 50 % nominální dávky u adhezivních směsí, a to i tehdy, pokud jsou inhalovány z vysoce účinných rozmělnovacích prostředků. Zejména pro rozmezí až do jedné sekundy dochází k prudkému poklesu frakce jemných částic se snižováním doby cirkulace. Proto je nutno provádět velice pečlivé vyladění doby přebývání za účelem dosažení toho nejlepšího
10 možného terapeutického účinku z inhalační dávky.

- V rámci stejného rozmezí doby cirkulace (od 0 do 1 s) jsou vlastnosti nosného materiálu v adhezivních směsích, které jsou rozhodující z hlediska oddělování částic léčiva, rovněž velice kritické. Proto dobré rozmělnování prášku až do jedné sekundy doby přebývání je velice obtížné
15 dosáhnout, což by mohl být velice závažný argument pro opětovné posouzení shora uvedeného požadavku.

Popis příkladných provedení vynálezu

- 20 Popis nově vyvinuté koncepce bude podán na základě připojených obrázků výkresů.

- Stavebnicová konstrukce rozmělnovacích prostředků je dalším aspektem předmětu tohoto vynálezu. Umožňuje záměnu různých koncepcí (například základní vzduchový třídič, nahrazený optimalizovaným rozmělnovacím principem pro adhezivní směsi) v rámci stejného inhalačního zaří-
25 zení a/nebo využívání koncepce u odlišného inhalátoru.

Volba koncepce závisí na

- (a) specifickém uplatnění, nebo
30 (b) typu směsi.

- Kromě stavebnicové konstrukce u různých koncepcí pro rozmělnovací komoru jsou různá provedení a varianty využitelné a výhodné, přičemž zahrnují využívání podélných průtokových přepá-
35 žek uvnitř výstupního kanálu z cirkulační komory, které odstraňují tangenciální průtokovou složku (za cenu zvýšeného hromadění léčiva uvnitř tohoto kanálu), a využívání speciálního náustku pro zachycování větších nosných částic, které jsou odmršťovány v radiálním směru prostřednictvím odstředivého působení bezprostředně po jejich výstupu z náustku. Tím je snižován nepříjemný pocit v ústech, stejně jako candidiasis v důsledku usazování nosných částic v ústech.

- 40 Náustek může být proveden jako dvojitý (souosý) válec, a to takovým způsobem, že prstencovitá komora je vytvořena mezi oběma válci pro ukládání zachycených nosných částic. Před inhalací je vnější náustek přemístěn proti vnitřnímu válci (prostřednictvím otáčení s využitím šroubového závitu nebo prostřednictvím tažení) v podélném směru za účelem vytvoření průchozího kanálu
45 pro nosné částice. Po ukončení inhalace je prstencovitá komora opět uzavřena.

Přehled obrázků na výkresech

- 50 Vynález bude v dalším podrobněji objasněn na příkladech jeho konkrétního provedení, jejichž popis bude podán s přihlédnutím k přiloženým obrázkům výkresů, kde:

obr. 1 znázorňuje graf, vyjadřující účinnost odstraňování nosných částic u vzduchového třídiče podobné koncepce, jaká je popsána v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1 jako funkci

hlavního průměru nosných částic pro frakci malé velikosti u různých typů krystalického monohydrátu laktózy alfa při 30 a 40 l/min. a při hmotnosti dávky 25 mg;

5 obr. 2 znázorňuje graf, vyjadřující zmenšování průměru u vzduchového třídiče podobné koncepce, jaká je popsána v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1 jako funkci průtokového množství, proudícího vzduchovým třídičem, pro kolistin sulfát s poměrně širokou distribucí velikostí od 0,7 do 87 μm při měření s pomocí laserového difrakčního zařízení (Sympatec, HELOS compact, model KA s čočkami 100 mm) po disperzi RODOS. Zmenšené hodnoty jsou rovny hodnotám X_{100} z laserové difrakční analýzy aerosolového mraku při zkušebním testování inhalátoru, připojeného ke speciálnímu inhalátorovému adaptéru (zkušební model RuG);

15 obr. 3A znázorňuje graf, vyjadřující zbytek nosných částic, extrapolatovaný na 100 % odstranění, pro adhezivní směsi ve 0,4 % budesonidu jako funkci doby inhalace při 60 l/min. pro vzduchový třídič podobné koncepce, jaká je popsána v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1. Plné čáry s otevřenými symboly představují směsi po deseti minutách mísící doby; uzavřené symboly s přerušovanými čarami platí pro směsi po sto dvaceti minutách mísící doby. Nosné materiály mají frakce zrn od 43 do 63 μm a od 150 do 200 μm , odvozené od Pharmatose 150M, a frakce zrn od 150 do 200 μm , odvozené od Capsulac 60. Hmotnost dávky je 25 mg;

20 obr. 3B znázorňuje graf, zobrazující rychlost uvolňování léčiva pro směsi se 0,4 % budesonidu při 60 l/min. pro vzduchový třídič podobné koncepce, jaká je popsána v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1. Křivky byly vypočteny jako 100 mínus hodnoty podle obr. 3A;

25 obr. 4 znázorňuje graf, ukazující frakce jemných částic pro některé na trhu dostupné dpi a dvě odlišné koncepce podle tohoto vynálezu, vše pro adhezivní směsi, získané při 4 kPa přes inhalátor. Glaxo Diskus a Diskhaler, oba se směsmi Flixotide a Serevent; inhalátor ISF s budesonidem (Cyclocaps, Phorbite) a Foradil (Ciba Geigy). Vzduchový třídič CII podobné koncepce, jaká je popsána v mezinárodní přihlášce WO 01/60341 A1 se 0,4 % směsí budesonidu pro uvedené nosné částice Pharmatose; Novolizer (podle koncepce podle patentového spisu DE 195 22 416) se směsmi 1 % budesonidu respektive 1 % salbutamolu na Capsulac 60 (levé paprsky pro léčivo) a směsí Capsulac 60 a 5 % Pharmatose 450M (pravé paprsky pro léčivo);

35 obr. 5 znázorňuje graf, ukazující dobu přebývání malých frakcí zrn, odvozených od Pharmatose 110M, jako funkci hlavního průměru frakce při třech odlišných průtokových množstvích u nově vyvinuté koncepce pro adhezivní směsi s výstupním kanálem o velikosti 5 mm, přičemž hmotnost dávky je od 10 do 11 mg;

40 obr. 6 znázorňuje graf, ukazující dobu přebývání u různých typů nosného materiálu u nově vyvinuté koncepce pro adhezivní směsi pro dva různé výstupní kanály při 60 l/min. Uzavřené symboly představují frakce malých zrn, odvozených od Pharmatose 110M; otevřené symboly jsou pro na trhu dostupné laktóзовé produkty s různými středními průměry. Hmotnost dávky je přibližně 11 mg;

45 obr. 7A a obr. 7B znázorňují grafy, ukazující doby přebývání u adhezivních směsí se dvěma různými náplněmi léčiva (0,4 a 4,0 % budesonidu) v porovnání s nesmísenými nosnými materiály pro nově vyvinutou koncepci s výstupním kanálem o velikosti 7 mm (obr. 7A) respektive 8 mm (obr. 7B) při 60 l/min. Hmotnost dávky je přibližně 14 mg. Nosné frakce byly odvozeny od Pharmatose 110M (od 63 do 100 μm a od 150 do 200 μm) a Capsulac 60 (od 150 do 200 μm);

50 obr. 8 znázorňuje graf, ukazující frakci jemných částic jako funkci doby přebývání u různých koncepcí nově vyvinutých rozmělnovacích principů pro adhezivní směsi při měření s pomocí čtyřstupňového impaktoru Lenz Labor typu Fisons při přibližně 4 kPa přes zařízení. Směs: Capsulac 60 se 2 % budesonidu. Doba přebývání pro obr. 5, obr. 6, obr. 7 a obr. 8 byla dosažena na základě měření potlačení dP;

55

obr. 9 znázorňuje rozložený perspektivní pohled na základní koncepci vzduchového třídiče pro rozmělnovací prostředky se zachycováním nosných částic;

obr. 9A znázorňuje pohled v řezu na sestavenou základní koncepci vzduchového třídiče podle obr. 9;

obr. 10 znázorňuje schematický pohled, který ukazuje hlavní složky proudu proudových čar vzduchu a drah částic uvnitř cirkulační komory u základního vzduchového třídiče ve vztahu k silám, působícím na tyto částice;

obr. 11 znázorňuje rozložený perspektivní pohled na koncepci se vzduchovou bariérou uvnitř cirkulační komory, která zabraňuje podstatnému ulpívání jemných částic na vnitřní stěně komory, zejména během rozmělnování měkkých kulových pelet;

obr. 12 znázorňuje rozložený pohled na koncepci se samostatnými urychlovacími stranami a nárazovými stranami a s regulovanou rychlostí uvolňování nosných krystalů; a

obr. 13A až obr. 13E znázorňují rozložené pohledy na určité odlišné modifikace horní desky cirkulační komory s připojených výstupním kanálem, a to pro koncepcí, znázorněné na obr. 11 a obr. 12.

Příklady provedení vynálezu

Shora uvedený předmět vynálezu jakož i všechny jeho specifické znaky, které jsou částečně objasněny na vyobrazeních podle obr. 1 až obr. 8, budou zřejmé z následujícího technického popisu, který bude podán zejména ve spojitosti s vyobrazeními na obr. 9 až obr. 13.

Pro odborníka z dané oblasti techniky je zcela zřejmé, že na vyobrazeních podle obr. 9 až obr. 13 jsou znázorněna příkladná možná provedení, která však mohou být různými způsoby modifikována, aniž by došlo k odchýlení se z rozsahu vynálezu, který je rozevírán v dalším a který je definován v patentových nárocích.

Na všech obrázcích výkresů jsou stejné nebo obdobné prvky označovány stejnými vztahovými značkami pro snazší porozumění předmětu tohoto vynálezu.

Na vyobrazení podle obr. 9 je znázorněn základní vzduchový třídič, připojený k tělesu 1 inhalátoru, aniž by zde byly znázorněny detaily a podrobnosti dávkovacího mechanismu, ze kterého je množství prášku, představující jedinou dávku, unášeno částí vdechovaného vzduchového proudu přes práškový kanál 2.

Cirkulační komora 3 vzduchového třídiče je válcová, přičemž její výška je menší, než její průměr, a je opatřena mírným zaoblením 4 v poloze přechodu z vnitřní válcové stěny 5 do spodní stěny 6 cirkulační komory 3. Vzduch, naplněný částicemi, je hnán přes práškový kanál 2 za účelem změny směru jeho proudění po dosažení horní desky 8 cirkulační komory 2 o 90° do koncového úseku 2A práškového kanálu 2, který vstupuje do cirkulační komory 3 jako tečna k její vnitřní válcové stěně 5.

Na protilehlé straně cirkulační komory 3 je vstup pro obtokový proud do této cirkulační komory 3, který je druhou částí vdechovaného vzduchového proudu, což je koncový úsek 9A obtokového průtokového kanálu 9. Tento koncový úsek 9A obtokového průtokového kanálu 9 je rovněž zkonstruován jako tečna k vnitřní válcové stěně 5 cirkulační komory 3 za účelem podporování v podstatně kruhového proudu vzduchu uvnitř této cirkulační komory 3, jak je znázorněno na vyobrazení podle obr. 10.

Hloubka koncového úseku 2A práškového kanálu 2 a koncového úseku 9A obtokového průtokového kanálu 9, které mají obdélníkový průřez, je přibližně poloviční, než hloubka cirkulační komory 3 vzduchového třídiče. Obtokový průtokový kanál 9 byl ve směru před svým koncovým úsekem 9A vytvořen zmenšením tloušťky vnějšího válcového stěnového úseku 10A cirkulační komory 3 v blízkosti koncového úseku 9A obtokového průtokového kanálu 9 na stejný průměr, jako je průměr tenčího úseku 10B, a na stejnou výšku, jako je hloubka koncového úseku 9A obtokového průtokového kanálu 9.

Válcová stěna 10 cirkulační komory 3 má dva tenčí úseky 10B a dva silnější úseky 10A, přes které byly vzduchové kanály 2 a 9 zkonstruovány, přičemž všechny čtyři úseky probíhající přes stejné části obvodu této stěny, odpovídající úhlům o velikosti zhruba 90°.

V horní desce 7 tělesa 1 středového inhalátoru jsou v polohách, odpovídajících tenčím úsekům válcové stěny 10, uspořádány otvory 11, které slouží jako průtokové kanály pro částečný obtokový proud a pro obalový proud. Vzduch, procházející těmito průtokovými kanály, vstupuje do prstencovité komory 12, jak je znázorněno na vyobrazení podle obr. 9A, mezi trubkovitým náustkovým válcem 13 a válcovou stěnou 10 cirkulační komory 3. V důsledku místních rozdílů tloušťky válcové stěny 10 cirkulační komory 3 má prstencovitá komora 12 rozdílnou šířku.

Na vyobrazeních podle obr. 9 a podle obr. 9A není znázorněn vstupní otvor pro vdechovaný proud vzduchu a rozdělení tohoto proudu na

(a) částečný proud, procházející úsekem pro měření dávky nebo pro podávání dávky inhalátoru před vstupem do cirkulační komory 3 přes práškový kanál 2, a

(b) další částečný proud, vstupující do prstencovité komory 12 přes otvory 11.

Tyto aspekty jsou součástí konstrukce inhalátoru, přičemž se netýkají předmětu tohoto vynálezu.

Na vyobrazení podle obr. 9 je horní deska 8 cirkulační komory 2 tvořena samostatnou součástí, která je tlakem připevněna k trubkovitému náustkovému válci 13 prostřednictvím mírného zatlačení do tohoto válce 13. Náustkový válec 13 je umístěn nad válcovou stěnou 10 cirkulační komory 3 a je připevněn k tělesu 1 inhalátoru prostřednictvím bajonetové úchytky, jejíž výstupky 15, připojené k náustkovému válci 13, zapadají do mírně zkosených mezer nebo štěrbin 15A pod místy přerušovaným vyvýšeným okrajem 16 v blízkosti válcové stěny 10 cirkulační komory 2.

V koncové poloze výstupků 15 v mírně zkosených mezerách nebo štěrbinách 15A je horní deska 8 cirkulační komory 3 pevně přitlačena na obrubu 17 válcové stěny 10 cirkulační komory 3.

Na vyobrazení podle obr. 13A je znázorněno, že tato horní deska 8 může být rovněž vytvořena jako integrální součást cirkulační komory 3. Přestože to není na vyobrazeních znázorněno, může být horní deska 8 rovněž alternativně vytvořena jako integrální součást vlastního náustkového válce 13.

Horní deska 8, jak je znázorněno na vyobrazeních podle obr. 9 a podle obr. 9A, je v podstatě kruhová, avšak má dva různé průměry 14A a 14B pro různé úseky této horní desky 8, které odpovídají různým průměrům 10A a 10B válcové stěny 10 cirkulační komory 3, pokud je náustkový válec 13 zaklapnut ve své poloze.

Prostor 18, znázorněný na vyobrazení podle obr. 9A mezi vnitřní stěnou náustkového válce 13 a horní deskou 8 cirkulační komory 3 v polohách, kde má horní deska 8 zmenšený průměr, slouží jako průtokový kanál pro obalový proud, který tvoří třetí část celkového vdechovaného proudu vzduchu.

Celková průřezová plocha dvou čtvrtin v podstatě prstencovité šterbiny mezi vnitřní stěnou náustkového kanálu 13 a horní deskou 8 cirkulační komory 3 přispívá k odporu vzduchového proudu v celém průtokovém kanálu vůči obalovému proudu.

- 5 Horní deska 8 cirkulační komory 3 má výpustní trubkovitý kanál 19 pro odpouštění aerosolového mraku z uvedené cirkulační komory 3. Výpustní trubkovitý kanál 19 má stejnou osu jako cirkulační komora 3, avšak má menší průměr, než cirkulační komora 3.

- 10 Spodní část 19A výpustního trubkovitého kanálu 19 vyčnívá do cirkulační komory 3 ve vzdálenosti, která je poněkud delší, než je polovina hloubky cirkulační komory 3.

Druhá část 19B výpustního trubkovitého kanálu 19 prochází horní deskou 20 trubkovitého náustkového válce 13.

- 15 Vnější průměr výpustního trubkovitého kanálu 19 je poněkud menší, než je průměr kruhového otvoru 28 (viz obr. 11) v horní desce 20, v důsledku čehož je vytvořen úzký prstencovitý kanál 21 pro obalový proud. Tento úzký prstencovitý kanál 21 rovněž přispívá k celkovému odporu vzduchového proudu vzhledem k obalovému proudu.

- 20 Shora uvedené odpory vzhledem k obalovému proudu jsou pečlivě vyváženy vzhledem k odporu proudu vzduchu v cirkulační komoře 3 za účelem ovládání velikostí částečných proudů, proudících inhalátorem.

- 25 Prstencovitý kanál 21 mezi výpustním trubkovitým kanálem 19 a horní deskou 20 trubkovitého náustkového válce 13 nemá žádná přerušení za účelem vytváření neporušeného sousedního obalového proudu vzduchu bez částic kolem aerosolového mraku, vystupujícího z výpustního trubkovitého kanálu 19.

- 30 Pracovní princip základní koncepce vzduchového třídiče je znázorněn na vyobrazení podle obr. 10.

- Na vyobrazení podle obr. 10A jsou znázorněny příslušné složky proudnicových čar při proudění vzduchu uvnitř komory, zatímco na vyobrazení podle obr. 10B jsou schematicky znázorněny síly, působící na částice různých velikostí a v různých cirkulačních oblastech.

- 35 Hlavní složka proudnicových čar podél obvodu cirkulační komory 3 na vyobrazení podle obr. 10 má tečný směr, přičemž blíže k výpustnímu trubkovitému kanálu 19, který začíná od středu cirkulační komory 3, se složky proudu v radiálním a podélném směru zvětšují při vstupu vzduchu do tohoto výpustního trubkovitého kanálu 19.

- 40 Shluky s poměrně velkou setrvačností, vstupující do cirkulační komory 3 podél jejího obvodu, začínají na v podstatě kruhové dráze podél vnitřní válcové stěny 5, kde je odstředivá síla F_c dominantní (viz obr. 10B). Po nárazu na vnitřní stěnu 5 cirkulační komory 3, v jehož důsledku se mohou částice odrazit od této stěny a vstoupit do výpustního trubkovitého kanálu 19 ve středu této cirkulační komory 3, se největší shluky vracejí na původní kruhovou dráhu prostřednictvím jejich vysokého momentu mV , podél které jsou urychlovány prostřednictvím tažné síly F_D .

- 45 Avšak jemné částice, které se oddělují od těchto shluků, mají mnohem menší moment, přičemž tažná síla je poměrně vysoká v porovnání s odstředivou silou, zejména v cirkulačních oblastech v určité vzdálenosti od vnitřní válcové stěny 5 cirkulační komory 3. Tyto částice jsou schopny sledovat proudnicové čáry vzduchu a jsou vypouštěny z cirkulační komory 3, zatímco větší shluky jsou udržovány uvnitř této cirkulační komory 3 prostřednictvím působení odstředivé síly.

- 55 Základní vzduchový třídič je obzvláště vhodný pro rozmělnění přilnavých směsí, u kterých velké nosné krystaly působí jako stírací krystaly, které udržují vnitřek válcové stěny 5 cirkulační

komory 3 čistý před ulpíváním jemných částic léčiva. Bez přítomnosti těchto stíracích krystalů dochází k podstatnému nashromáždění jemných částic uvnitř této cirkulační komory 3, stejně jako u vířivých, vírových nebo cyklónových komor, používaných u jiných inhalátorů na suchý prášek.

U dalšího provedení předmětu tohoto vynálezu, které je znázorněno na vyobrazení podle obr. 11, je princip obzvláště vhodný pro rozmělnování měkkých kulových pelet nebo přilnavých směsí, pro které větší částice, jako jsou nosné krystaly, nejsou zadržovány, avšak jsou postupně uvolňovány z cirkulační komory.

Tato koncepce je odlišná od koncepce podle obr. 9 z hlediska tvaru a hloubky cirkulační komory 3, počtu a tvaru kanálů pro obtokový proud 9, tvaru práškového kanálu 2, horní desky 8 cirkulační komory 3 a výpustního trubkovitého kanálu 19 pro cirkulační komoru 3, který je k ní připojen, stejně jako vzduchových průtokových kanálů, vedoucích směrem do obtokového průtokového kanálu 9. Kromě toho jsou zde znázorněny některé konstrukční odlišnosti mezi koncepcí podle obr. 9 a podle obr. 11, které však nejsou podstatné pro rozsah předmětu tohoto vynálezu.

Koncepce podle obr. 11 má sedm shodných kanálů 9 pro obtokových proud, z nichž každý má obecně obdélníkový tvar v průřezu a přibližně stejnou hloubku jako cirkulační komora 3. Tyto kanály 9 způsobují, že cirkulační komora 3 má v půdorysném pohledu převážně tvar osmiúhelníka s osmi shodnými tupými úhly o velikosti 135° mezi zbývajících úseky 22 vnitřní válcové stěny 5 cirkulační komory 3. Práškový průtokový kanál 2 je stejný, jako u koncepce podle obr. 9, pouze s výjimkou hloubky koncového úseku 2A práškového kanálu 2, která je stejná, jako hloubka cirkulační komory 3.

Vzduchové proudy z obtokového kanálu 9 a z práškového kanálu 2 se otírají o tyto zbývajících strany 22, které tvoří nárazové oblasti pro větší shluky. Pouze větší částice jsou schopny projít přes tyto proudy v důsledku jejich vysokého momentu. Jemné částice s mnohem menší setrvačností jsou pochopitelně obráceny obtokovými proudy, což vytváří takzvanou vnitřní vzduchovou bariéru mezi těmito částicemi a zbývajících stranami 22 vnitřní válcové stěny 5. V důsledku toho nejsou jemné částice schopny dopadat na tyto zbývajících strany 22.

Proto je ulpívání jemných částic na dopadových oblastech zbývajících stran 22 mimořádně nízké v porovnání s ulpíváním na vnitřní válcové stěně 5 cirkulační komory 3 u koncepce, znázorněné na obr. 9, a to dokonce i při rozmělnování kulových pelet. Cirkulační komora 3 podle této koncepce nemá zaoblení mezi zbývajících stranami 22 její vnitřní stěny 5 a spodní stěnou 6.

Výpustní trubkovitý kanál 9 ve středu horní desky 8 cirkulační komory 3 u koncepce podle obr. 11 nemá výstupek, zasahující do této cirkulační komory 3. Výpustní kanál 19 má vnitřní stěnu 23 o konstantním průměru, přičemž však vnější stěna 24 má exponenciálně se zvyšující průměr od horního okraje 19C směrem k horní desce 8 cirkulační komory 3. To slouží pro usměrňování obalového proudu přes prstencovitý kanál 21 mezi výpustním kanálem 19 a horní deskou 20 náustkového válce 13 z dutiny 25 (jak je znázorněno na obr. 9) mezi oběma horními deskami 20 a 8 pokud možno co nejhladším způsobem.

V důsledku nepřítomnosti vyčnívající části 19A výpustního kanálu 19 z horní desky 8 cirkulační komory 3 do této cirkulační komory 3 je průtokový kanál do výpustního kanálu 19 mnohem širší pro větší částice, které se po nárazu odrážejí od zbývajících stran 22 vnitřní válcové stěny 5 cirkulační komory 3. Tím dochází ke zvětšování oblasti, ze které mohou velké částice vstupovat do výpustního trubkovitého kanálu 19.

Kromě toho úhly, pod kterými se částice odrážejí od zbývajících stran 22, jsou méně tupé, než úhly u základního vzduchového třídiče s kruhovou vnitřní stěnou 5 (koncepce podle obr. 9). V důsledku toho potom dráhy částic uvnitř cirkulační komory 3 u koncepce podle obr. 11 mnohem častěji procházejí oblastí, ze které mohou částice vstupovat do výpustního trubkovitého

kanálu 19. V důsledku toho jsou velké částice postupně uvolňovány z cirkulační komory 3, přičemž zde není žádné zadržování nosičů u této příslušné koncepce rozměňovacího principu.

5 Horní deska 8 cirkulační komory 3 u koncepce podle obr. 11 má stejný průměr po celém svém obvodu. K přivádění obalového proudu z prstencovité komory 12 (viz obr. 9A) do dutiny 25 (viz obr. 9) mezi touto horní deskou 8 a horní deskou 20 náustkového válce 13 dochází přes množinu zářezů 26 podél obvodu 14 horní desky 8, který má pečlivě řízený tvar a rozměry.

10 U koncepce podle obr. 11 je uspořádáno šest zářezů 26, které jsou souměrně rozmístěny podél obvodu 14 horní desky 8 pod úhly o velikosti 60° mezi nimi. Celkový odpor proudění vzduchu u těchto zářezů 26 ve spojitosti s odporem proudění vzduchu u prstencovitého kanálu 21 mezi výpustním kanálem 19 a horní deskou 20 náustkového válce 13 stanovuje rychlost a množství obalového proudu ve vztahu k částečnému obtoku a rychlost proudění prášku inhalátorem.

15 Rozsahu předmětu tohoto vynálezu se příliš netýká tvar trubkovitého náustkového válce 13, který je kruhový s postupně se zmenšujícím průměrem od spodního okraje 29 k hornímu okraji 27 u koncepce podle obr. 9, přičemž se však spíše mění z kruhového tvaru na oválný tvar ve stejném směru u koncepce podle obr. 11. Horní okraj 27 může být vyvýšen vzhledem k horní desce 20 náustkového válce 13.

20 Další koncepce rozměňovacího principu je znázorněna na vyobrazení podle obr. 12.

U této koncepce je tvar cirkulační komory 3 v podstatě osmiúhelníkový, přičemž však osm stran osmiúhelníka má dvě odlišné délky. Čtyři delší strany 32, které mají s výhodou obecně stejnou délku, se střídají se čtyřmi kratšími stranami, které mají rovněž s výhodou obecně stejnou délku. Další strany 32 slouží jako urychlovací oblasti pro shluky, které mají poměrně vysokou setrvačnost a vyžadují určitou vzdálenost, po kterou by mohly být unášeny proudem vzduchu za účelem zvýšení jejich rychlostí, zatímco kratší strany slouží jako nárazové oblasti pro tyto částice.

30 Počet kanálů 9 pro obtokový proud byl snížen na tři v porovnání s koncepcí, znázorněnou na vyobrazení podle obr. 11. Průřez těchto kanálů 9 je obecně obdélníkový, přičemž průřezová plocha každého kanálu 9 je poněkud větší, než je tomu u obtokového průtokového kanálu 9 podle koncepce, znázorněné na vyobrazení podle obr. 11. Přesto je součet průřezových ploch všech kanálů 9 menší, než je tomu u koncepce, znázorněné na vyobrazení podle obr. 11. V důsledku toho je rychlost proudění vzduchu uvnitř kanálů 9 pro obtokový proud vyšší u koncepce podle obr. 12, přičemž celkový odpor proudění vzduchu u tohoto kanálu 9 pro obtokový proud je rovněž poněkud vyšší.

40 U koncepce, znázorněné na vyobrazení podle obr. 11, není výpustní kanál 19 opatřen žádnou částí 19A, vyčnívající do cirkulační komory 3. Vnitřní průměr výpustního kanálu 19 je přizpůsoben požadované době přebývání nosných krystalů uvnitř cirkulační komory 3. Prostřednictvím měnění tohoto průměru může být regulována oblast uvnitř cirkulační komory 3, ze které jsou nové částice schopny vstupovat do výpustního kanálu 19, jak je znázorněno na vyobrazení podle obr. 8, kde obdobné symboly představují dobu přebývání u stejné koncepce, avšak s různými průměry výpustního kanálu 19.

50 Horní desky 8, připojené k výpustním kanálům 19 o různých průměrech, mohou být stejné ze všech ostatních hledisek, jak je znázorněno na vyobrazeních podle obr. 13B1 až obr. 13B3, pouze s výjimkou množiny zářezů 26 pro obalový proud, které jsou volitelné, avšak nikoliv nezbytné. Jsou opatřeny odpovídajícími náustkovými válci 13, jejichž kruhové otvory 28 v jejich horních deskách 20 jsou přizpůsobeny vnějším průměrům výpustního kanálu 19 takovým způsobem, že průřezové plochy pro obalový proud, proudící prstencovitými kanály 21 mezi vnitřními stěnami 30 kruhových otvorů 28 a vnějšími stěnami 24 výpustních kanálů 19 jsou přibližně stejné.

Počet zářezů 26 pro obalový proud podél obvodu 14 horní desky 8 u cirkulační komory 3 se může měnit (viz obr. 13B1) za účelem jemné regulace odporu proudu vzduchu celkového průtokového kanálu pro obalový proud vzhledem k odporu proudu vzduchu v cirkulační komoře 3.

U dalšího provedení horní desky 8 cirkulační komory 3 je výpustní kanál 19 opatřen dvěma odlišnými úseky, a to jediným horním úsekem 23A, který má konstantní vnitřní průměr, a spodním úsekem 23B, jehož průměr se zvětšuje směrem k cirkulační komoře 3 (viz obr. 13B4). Přechod leží přibližně ve středu výpustního trubkovitého kanálu 19. Spodní část tohoto výpustního kanálu 19 má tvar komolého kužele.

Pro regulaci doby přebývání nosných částic uvnitř cirkulační komory 3 může být šířka základny tohoto komolého kužele měněna. Výhoda tohoto opatření spočívá v tom, že není nutno přizpůsobovat náustkový válec 13, přičemž různé výpustní kanály 19, zajišťující různou dobu přebývání, mohou být využívány pro stejný náustkový válec 13.

Na vyobrazení podle obr. 13C je znázorněna horní deska 8 pro cirkulační komoru 3 s výpustním kanálem 19, který má podélné výstupky 31 na svých vnitřních stěnách ve stejných vzdálenostech od sebe. Takovéto podélné výstupky 31, probíhající přes celou délku výpustního kanálu 19 a vyčnívající z jeho vnitřní stěny 23 do výpustního kanálu 19 podél vzdálenosti, která je menší, než vnitřní průměr výpustního kanálu 19, jsou schopny měnit pohyb částic uvnitř tohoto výpustního kanálu 19 v podstatě ze šroubovicového směru do podélného směru.

Tím je snižováno usazování částic před ústy v důsledku odstředivého pohybu částic s poměrně velkou setrvačností, jako jsou nosné krystaly, které dosud nesou část dávky léčiva na svém povrchu po opuštění cirkulační komory 3. Tím dochází ke snižování pocitu v ústech, avšak ke zvyšování usazování v hrdle. Pro většinu uplatnění je proto výhodná konstrukce bez těchto podélných výstupků 31. Podélné výstupky 31 mohou vyčnívat tak daleko do výpustního kanálu 19, že dosahují vzájemně k sobě a vytvářejí pevnou kostru 34, která má v půdorysné pohledu tvar kříže (viz obr. 13D).

A konečně na vyobrazení podle obr. 13E je znázorněna konstrukce, u které je horní deska 8 cirkulační komory 3 provedena jako integrální součást této cirkulační komory 3.

Výhoda této konstrukce spočívá v tom, že přechod podélné části práškového kanálu 2 do koncového úseku 2A, který je tečný k cirkulační komoře 3 a u kterého je směr proudění kolmý na tento koncový úsek 2A, může být proveden s určitým zaoblením 33. Toto zaoblení 33 zajišťuje podstatné snížení nahromadování prášku v této přechodové oblasti proudu.

Seznam nepatentové literatury, citované v tomto popise

Aulton, M., Clarke, A. Powder Technology and Powder Characterization in Dry powder Inhalation Systems. In: Pharmaceutical Aerosols and Dry Powder Systems. Proceedings of the Eur. Continuing Education College, London, November 1996.

Bell, J. H., Hartley, P. S. and Cox, J. S. G. Dry powder aerosols I: a new powder inhalation device. J. Pharm. Sci. 60 (1971) 1559–1564.

De Boer, A. H. Bolhuis, G. K., Gjaltema, D. and Hagedoom, P. Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers. Part 3: the effect of flow increase rate (FIR) on the in vitro drug release from the Pulmicort 200 Turbuhaler Int. J. Pharm. 153 (1997) 67–77.

Boerefijn, R., Ning, Y. and Ghadiri, M. Disintegration of weak lactose agglomerates for agglomerates for inhalation applications. Int. J. Pharm. 172 (1998) 199–209.

- Cheng, D. C. H. *Chem. Eng. Sci.* 23 (1968) 1405–1420.
- Coury, J. R. and Aguiar, M. L. Rupture of dry agglomerates. *Powder Technol.* 85 (1995) 37–45.
- 5 Davies, P. J., Hanlon, G. W. and Molyneux, A. J. An investigation into the deposition of inhalation aerosol particles as a function of air flow rate in a modified „Kirk Lung“. *J. Pharm. Pharmac.* 28 (1976) 908–911.
- Egermann, H. Ordered Mixtures–Interactive mixtures. *Powder Technol.* 36 (1983) 117–118.
- 10 Fan, B. J., Yang, T. T. and Kenyon, D. Application of computer modeling in the design and development of the new mometasone furoate dry powder inhaler (MF-dpi) nozzle. *Resp. Drug Delivery VII* (2000) 585–587.
- 15 Hersey, J. A. Ordered mixing: a new concept in powder mixing practice. *Powd. Technol.* 11 (1975) 41–44.
- Hovione, FlowCaps Information Pack, Ref. no. DY002–rev.4 (1995).
- 20 Kawashima, Y., Serigano, T., Hino, T., Yamamoto, H. and Takeuchi, H. Effect of surface morphology of carrier lactose on dry powder inhalation property of pranlukast hydrate. *Int. J. Pharm.* 172 (1998) 179–188.
- Kirk, W. F. Aerosols for inhalation therapy. *Pharm. International* (1986) 150–154.
- 25 De Koning, J. P. Dry powder inhalation; technical and physiological aspects, prescribing and use. Thesis, University of Groningen, 2001. ISBN 90–367–1393–5.
- Martonen, T. B. and Katz, I. M. Deposition patterns of aerosolized drugs within human lungs: effects of ventilatory parameters. *Pharm. Res.* 10 (1993) 871–878.
- 30 Meakin, B. J., Ganderton, D., Panza, I. and Ventura, P. The effect of flow rate on drug delivery from Pulvinal, a high–resistance dry powder inhaler. *J. Aerosol Med.* 11 (1998) 143–152.
- 35 Nielsen, K. G., Skov, M., Klug, B., Ifversen, M. and Bisgaard, H. Flow dependent effect of formoterol dry–powder inhaled from the Aerolizer[®]. *Eur. Resp. J.* 10 (1997) 2105–2109.
- Parry–Billings, M., Boyes, R. N., Clisby, L. M., Braithwaite, P., Williamson, S. and Harper, A. E. Design, development and performance of a multidose dry powder inhaler. *Pharm. Technol. Europe* (February 2000) 38–45.
- 40 Podczek, F. The relationship between physical properties of lactose monohydrate and the aerodynamic behaviour of adhered drug particles. *Int. J. Pharm.* 160 (1998) 119–130.
- 45 Rumpf, H. in Knepper, W. A. (editor). Agglomeration. Interscience, New York (1962) 379–418.
- Schmidt, P. C. and Benke, K. „Supersaturated“ ordered mixtures on the basis of sorbitol. *Drugs made in Germany* 28 (1985) 49–55.
- 50 Selroos, O., Backman, R., Forsén, K. O., Löfroos, A. B., Niemistö, M., Pietinalho A., Äkäs C. and Riska, H. Local side-effects during 4–year treatment with inhaled corticosteroid – a comparison between pressurized metered–dose inhalers and Turbuhaler[®]. *Allergy* 39 (1994) 888–890.

- Silvasti, M. Sormunen, H., Laurikainen, K., Lähelmä, S. and Toivanen, P. Easyhaler®, a novel multidose powder inhaler—comparison with metered dose inhaler. *Drugs of Toady* 32 (1996) 353–363.
- 5 Staniforth, J. N. Order out of chaos. *J. Pharm. Pharmacol* 39 (1987) 329–334.
- Steckel, H. and Müller, B. W. In vitro evaluation of dry powder inhalers I: drug deposition of commonly used devices. *Int. J. Pharm.* 154 (1997) 19–29.
- 10 Svartengren, K., Lindestad, P. A., Svartengren, M., Philipson, K. Bylin, G. and Camner, P. Added external resistance reduces oropharyngeal deposition and increases lung deposition of aerosol particles in asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152 (1995) 32–37.
- Timsina, M. P., Martin, G. P., Marriott, D., Ganderton, D. and Yianneskis, M. Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers. *Int. J. Pharm.* 101 (1994) 1–13.
- 15 Wetterlin, K. Turbuhaler a new powder inhaler for administration of drugs to the airways. *Pharm. Research* 5 (1998) 506–508.
- Zeng, X. M., Martin, G. P., Tee, S-K. and Marriott, C. The role of fine particle lactose on the dispersion and deaggregation of salbutamol sulphate in an air stream in vitro. *Int. J. Pharm.* 176 (1998) 99–110.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

- 30 1. Rozměňňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku, obsahující válcovou vzduchovou cirkulační komoru (3), jejíž výška je menší, než její průměr, a alespoň dva vzduchové přívodní kanály (2, 9), které vstupují do cirkulační komory (3) v tečném směru k její válcové stěně (5) na obecně protilehlých stranách této válcové stěny (5), vhodné pro vytváření kruhového vzoru proudu vzduchu uvnitř komory (3), přičemž oba vzduchové kanály (2, 9) mají buď různé vstupy
- 35 nebo alternativně sdílejí stejný vstup, který je rozdělen, takže má jeden průtokový kanál (2) pro přechod oblasti pro měření nebo přivádění dávky u inhalátoru pro umožnění unášení množství prášku v jediné dávce do cirkulační komory (3) prostřednictvím proudění vzduchu přes tento průtokový kanál (2), přičemž další průtokový kanál slouží jako obtokový kanál (9) směrem do cirkulační komory (3), vhodný pro urychlování částic a vytváření souměrnějšího vzoru proudu
- 40 uvnitř komory (3), **vyznačující se tím**, že počet obtokových kanálů (9) je od jednoho do osmi, navíc ke kanálu (2), procházejícímu dávkovacími prostředky inhalátoru, přičemž tvar cirkulační komory (3) je opatřen rohy, majícími strany (22, 32) stěny (5) cirkulační komory (3) o odlišných délkách, přičemž delší strany (32) a přilehlé kratší strany (22) se střídají a delší strany (32) slouží jako urychlovací strany, podél nichž částice získávají rychlost pohybu pro
- 45 zvýšení dopadové rychlosti, a kratší strany (22) jsou vhodné jako dopravní místa.
2. Rozměňňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že trubkovitý výpustní kanál (19) má zhruba stejnou podélnou osu, jako cirkulační komora (3), avšak mnohem menší průměr, přičemž prodloužení (19A) tohoto kanálu (19) vyčnívá do komory (3) podél délky, která je menší, než celková výška cirkulační komory (3).
- 50 3. Rozměňňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že jsou opatřeny třetím vzduchovým průtokovým kanálem (12, 18, 21, 25, 26), který je uspořádán navíc k oběma dříve zmíněným vzduchovým přívodním kanálům (2, 9) pro cirkulační komoru (3), majícím buď samostatný vstupní kanál nebo
- 55

rozvětvení cyklónového obtokového kanálu (9), přes který je proud vzduchu, který je součástí celkového vdechovaného proudu, regulovatelný prostřednictvím zúžení (21, 26) proudu vzduchu, přičemž průtokový kanál (12, 18, 21, 25, 26) končí prstencovitým otvorem (21) mezi výpustním kanálem (19) cirkulační komory (3) a sousým náustkovým válcem (13) o větším vnitřním průměru, než má výpustní kanál (19), pro regulování celkového odporu proudu vzduchu inhalačního ústrojí a pro vytváření obalového proudu čistého vzduchu kolem aerosolového mraku, který snižuje usazování částic léčiva v ústech, uvolňovaných z kulových pelet.

4. Rozmělňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že více než jeden, s výhodou sedm, vzduchových přírodních kanálů pro obtokový proud je souměrně rozmístěno kolem obvodu válcové stěny (5) cirkulační komory (3) navíc ke kanálu (2), procházejícímu dávkovacím oddělením inhalátoru při používání pro zajištění vzduchové bariéry mezi cirkulujícími částicemi a vnitřní stěnou komory (3), tvořené vzduchovými proudy, proudícími obtokovými kanály (9), které jsou vzájemně těsně vedle sebe, přičemž zmenšená povrchová plocha stěny (5) je uspořádána pro zajištění v kombinaci silně zmenšené přilnavosti jemných částic na stěně (5), zejména při kombinaci s měkkými kulovými peletami.

5. Rozmělňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že tupé úhly o velikosti zhruba 135° mezi zbývajících stranami (22) válcové stěny (5) jsou vytvořeny vzduchovými přírodními kanály (9), vstupujícími do cirkulační komory (3), pro zajištění zvětšení úhlu dopadu a způsobení odražení částic od těchto stěnových stran (22) komory (3) směrem do středu této komory (3) přes velkou vzdálenost pro zajištění postupného uvolňování nosných částic z cirkulační komory (3) přes výpustní kanál (19).

6. Rozmělňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že horní konec cirkulační komory (3) na straně výpustního kanálu (19) vytváří horní desku (8) cirkulační komory (3), která má větší průměr, než je vnější průměr vlastní komory (3), čímž je vytvořena kruhová příruba, která vystupuje z vnější cyklónové stěny (10) a blokuje průtokový kanál pro vzduch přes prstencovitý kanál (12) mezi válcovou cirkulační komorou (3) a sousým trubkovitým náustkovým válcem (13) o větším průměru prostřednictvím zajišťování styku s vnitřní stěnou náustkového válce (13), s výjimkou některých malých přerušení v přírubě (18, 26) pro regulování odporu vzduchového proudu v tomto průtokovém kanálu, přizpůsobeného k celkovému předem stanovenému odporu cirkulační komory (3) pro regulování částečného obalového proudu přes prstencovitý kanál (21) mezi sousým náustkovým válcem (13) a výpustním kanálem (19) cirkulační komory (3) dále ve směru proudění v této přírubě.

7. Rozmělňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že kratší strany (22) svírají tupé úhly o velikosti zhruba 135° s delšími stranami (32).

8. Rozmělňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že výpustní trubkovitý kanál (19) má odlišné vnitřní průměry po své délce pro regulaci oblasti uvnitř cirkulační komory (3), ze které nosné částice mohou vstupovat do tohoto kanálu (19), a tím pro regulaci výpustní rychlosti nosné dávky se stanoveným rozdělením velikosti z cirkulační komory (3), a zejména pro regulaci průměrné doby přebývání nosných částic uvnitř cirkulační komory (3), která stanovuje stupeň oddělení jemných částic od nosných částic, a tím emitovanou dávku jemných částic při určité vdechovací průtokové rychlosti.

9. Rozmělňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že podélné výstupky (31) nebo pásy jsou uspořádány na vnitřní trubcovité stěně výpustního kanálu (19) nebo je kostra (34) vytvořena uvnitř uvedeného kanálu (19) od stěny ke stěně, která má s výhodou v řezu tvar kříže, rozdělujícího

výpustní kanál (19) na zhruba čtyři podélné úseky, přičemž výstupky (31) nebo kostra (34) jsou uspořádány pro zajištění účinku při nápravě proudění prostřednictvím eliminace tečné průtokové složky pro částice, procházející výpustním trubkovitým kanálem (19), a pro zajištění, že tyto částice jsou vypouštěny v podélném směru a nejsou vymršťovány do strany prostřednictvím odstředivého působení.

10. Rozměňňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že dva soustředné prstencovité kanály jsou uspořádány mezi náustkovým válcem (13) a výpustním kanálem (19), přičemž jeden kanál (12) slouží jako kanál pro proudění vzduchu pro obtokový proud směrem k rozměňňovacím prostředkům a pro obalový proud, zatímco další kanál slouží jako vnitřní úložný prostor pro zachycené nosné částice, přičemž náustkový válec (13) je přemístitelný v podélném směru vzhledem k výpustnímu kanálu (19) pro otevření úložné komory nosných částic během inhalace nebo pro uzavření této komory nosných částic během inhalace nebo pro uzavření této komory po ukončení inhalace pro využití v kombinaci s koncepty rozměňňovacích prostředků, které nebyly uspořádány pro vlastní zadržovací nosných částic.

11. Rozměňňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že vstupy přívodních kanálů (2, 9) do cirkulační komory (3) mají každý zhruba obdélníkový průřez.

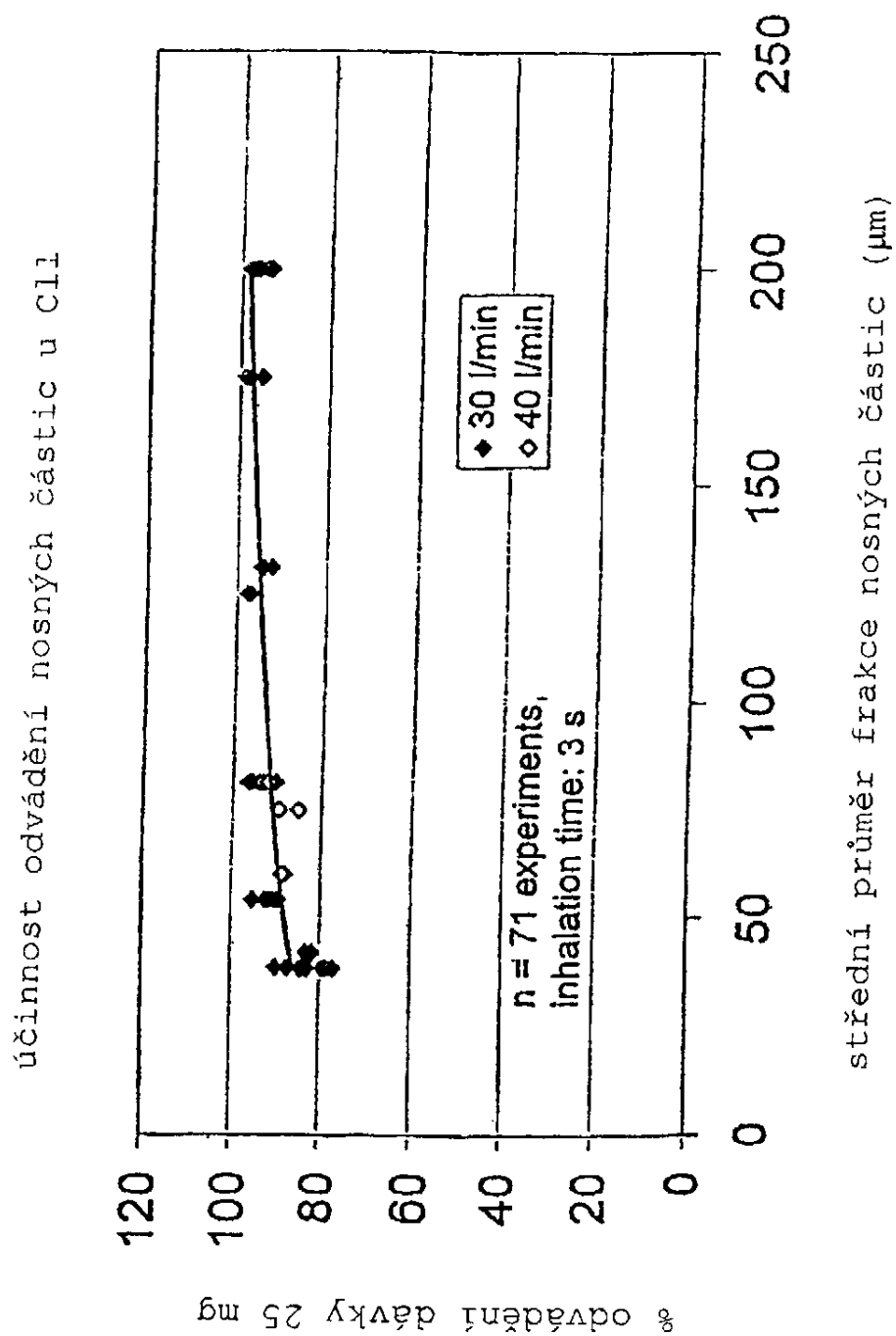
12. Rozměňňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že stavebnicový systém je přizpůsoben inhalačnímu systému tak, že provedení rozměňňovacích prostředků jsou snadno vzájemně zaměnitelná v rámci stejného inhalačního zařízení na suchý prášek, které je přizpůsobeno specifickým požadavkům práškové směsi, používané v inhalátoru.

13. Rozměňňovací prostředky pro inhalátory suchého prášku podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahují mechanické kódovací prostředky, spolupůsobící s odpovídajícími mechanickými kódovacími prostředky ve smyslu antagonistické receptorové funkce mezi dávkovacím zařízením a rozměňňovací komorou pro umožnění připevnění rozměňňovacích prostředků pouze k předem stanoveným dávkovacím zařízením nebo inhalátorům pro zajištění správných kombinací mezi rozměňňovacími prostředky a předem stanovenou léčivou práškovou směsí.

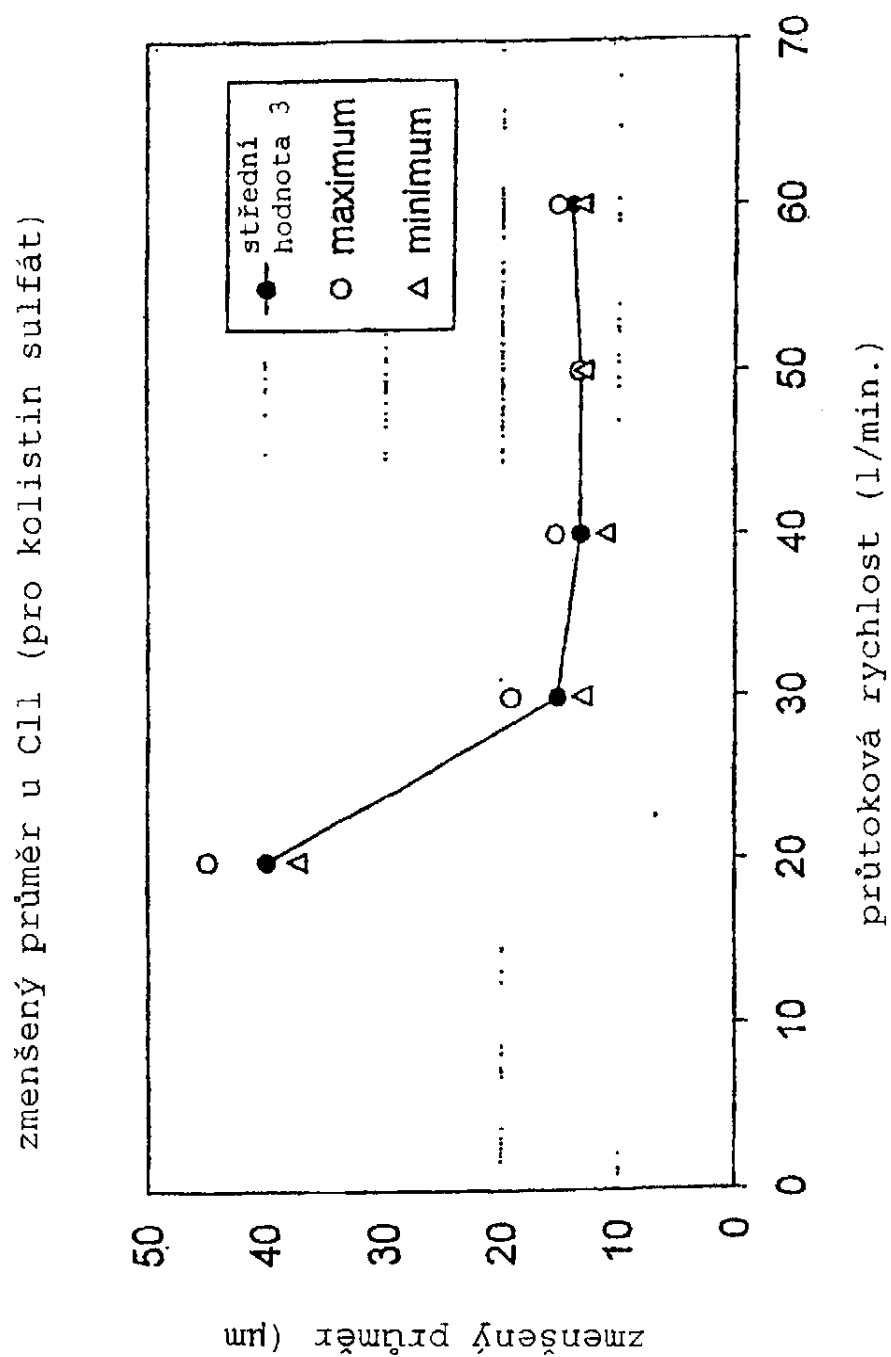
14. Inhalátor suchého prášku, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje rozměňňovací prostředky podle kteréhokoliv z předcházejících nároků.

16 výkresů

OBR. 1

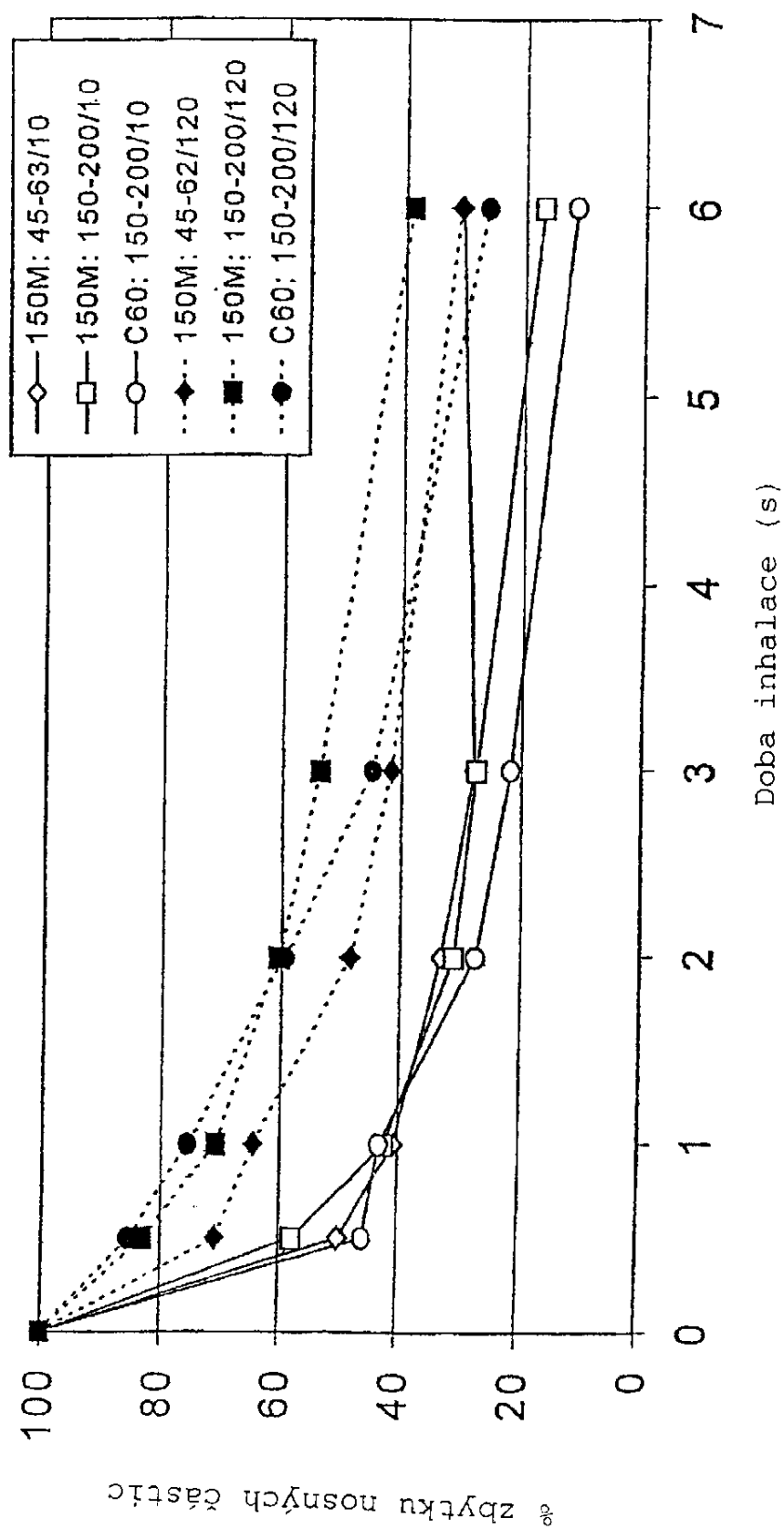


OBR. 2

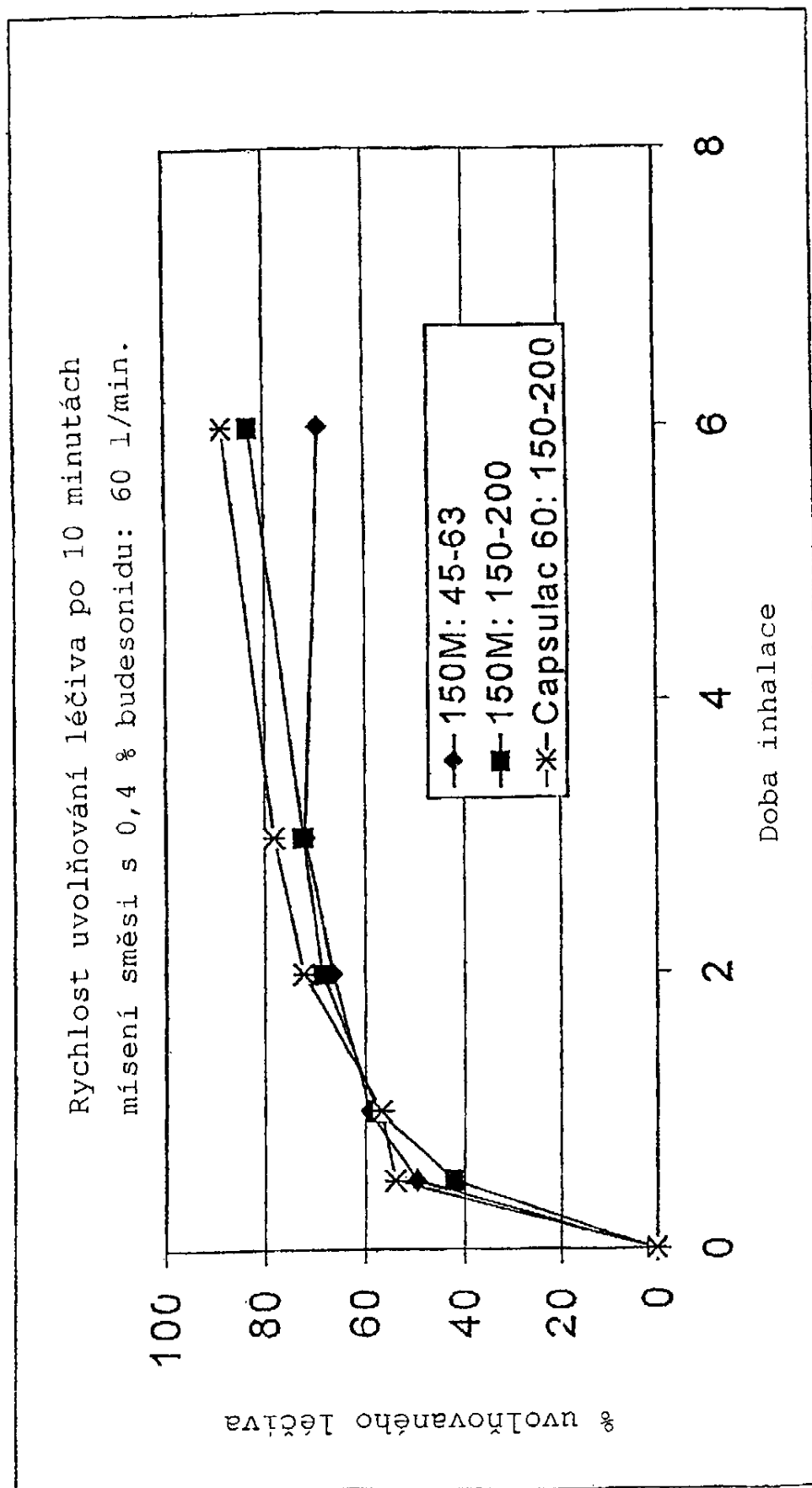


OBR. 3A

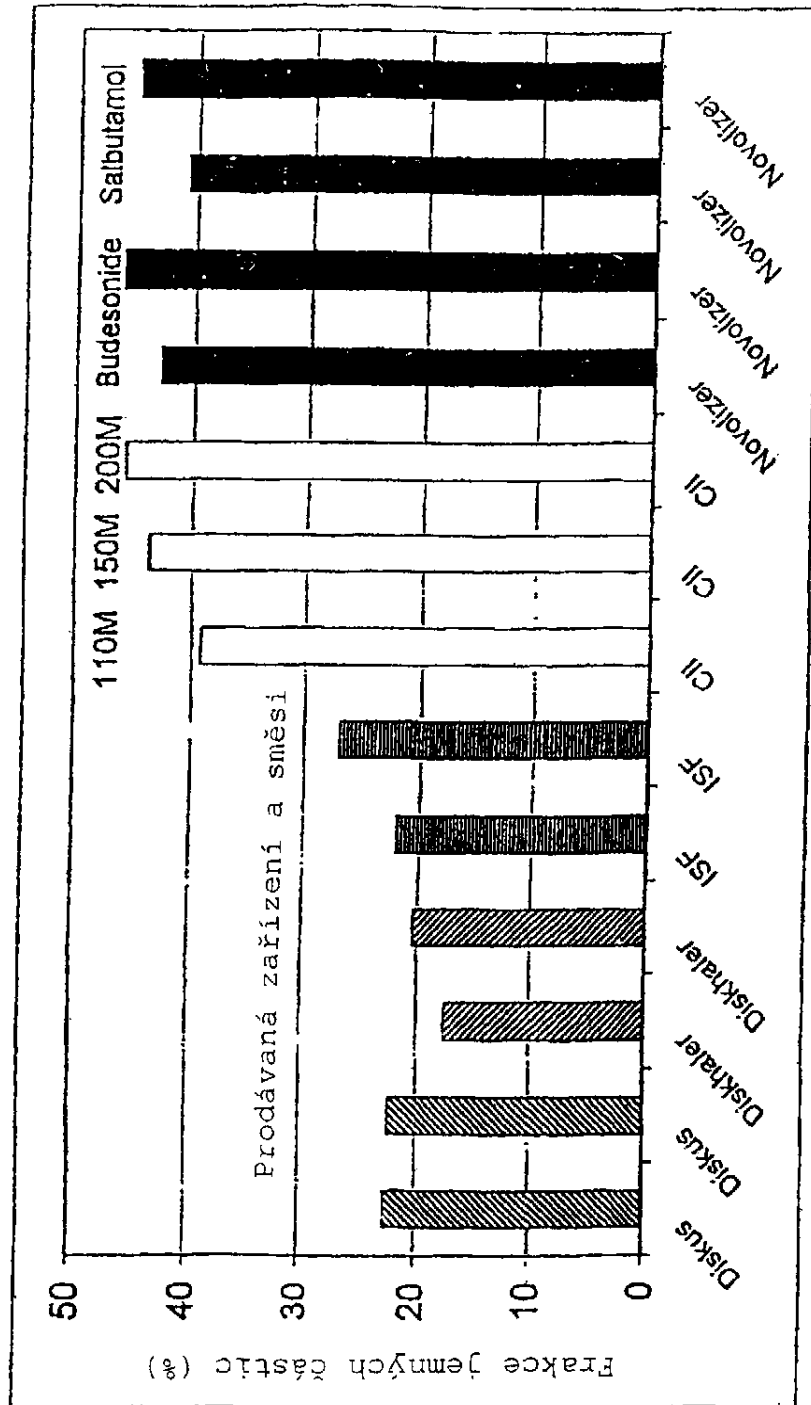
Extrapolace zbytku nosných částic: 10 a 120 min.



OBR. 3B

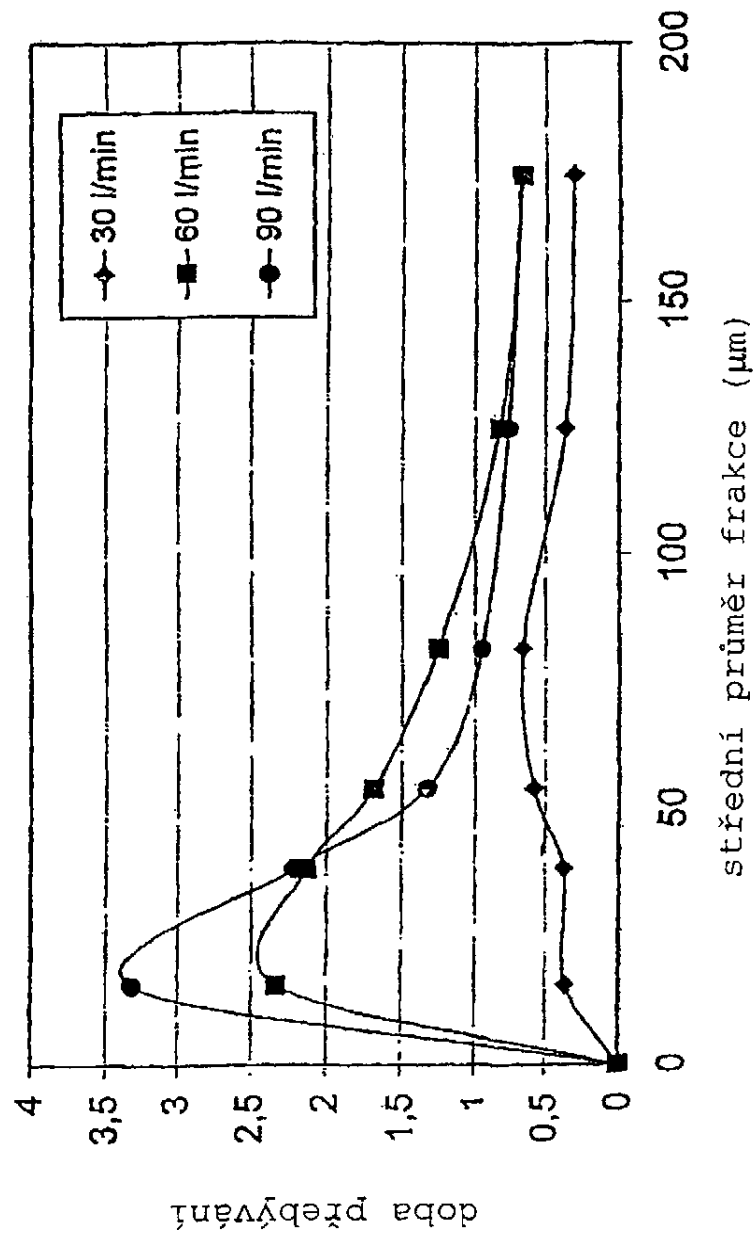


OBR. 4



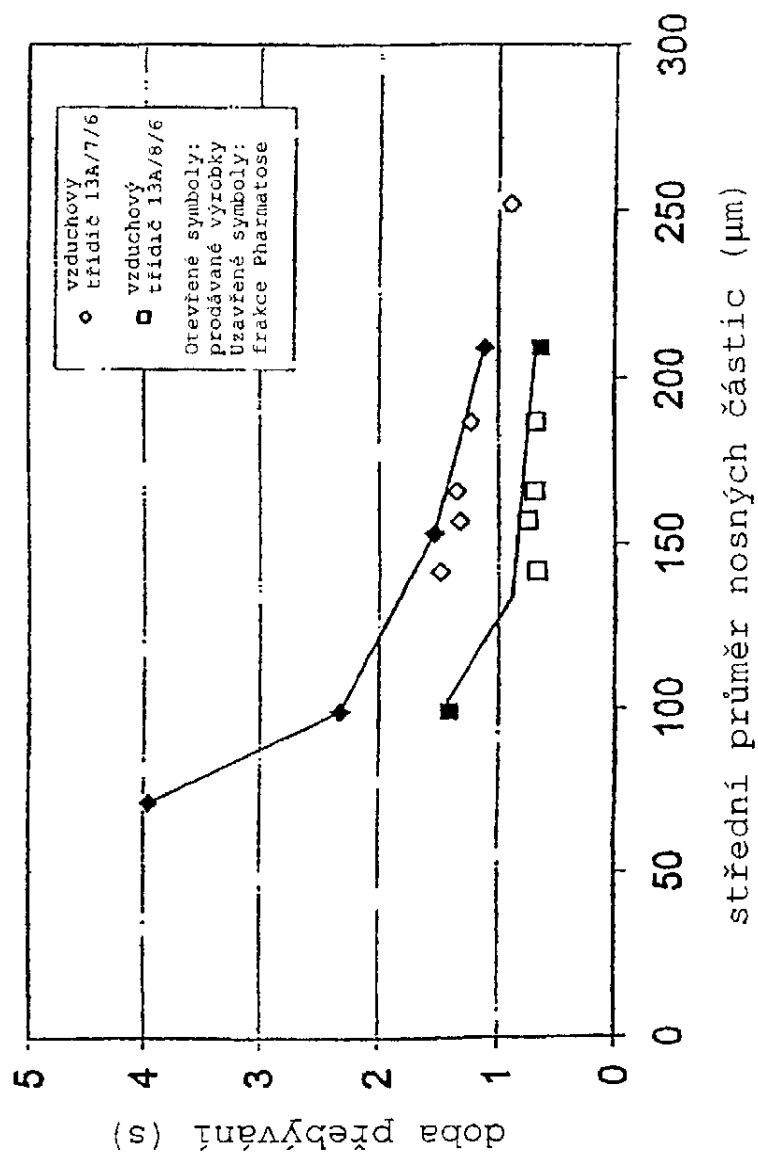
Doba přebývání frakcí Pharmatose

Vzduchový třídič 13A/8/6



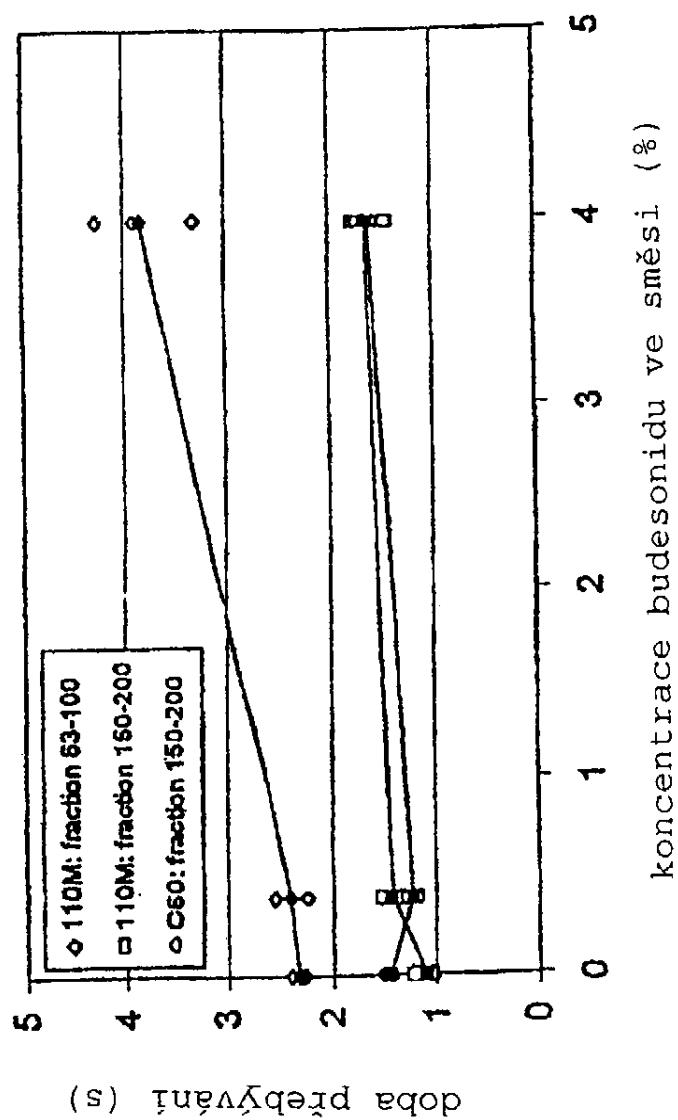
OBR. 6

Doba přebývání jako funkce středního průměru
nosných částic při 60 l/min.



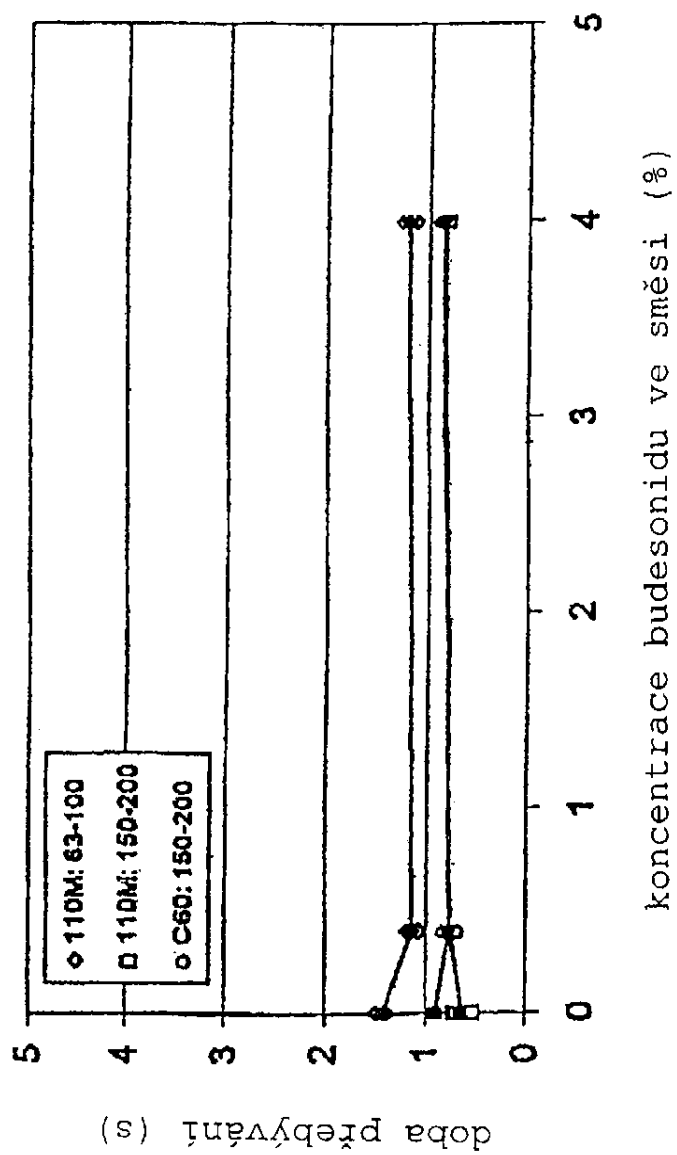
OBR. 7A

Doba přebývání jako funkce náplně léčiva
Vzduchový třídič 13A/7/6

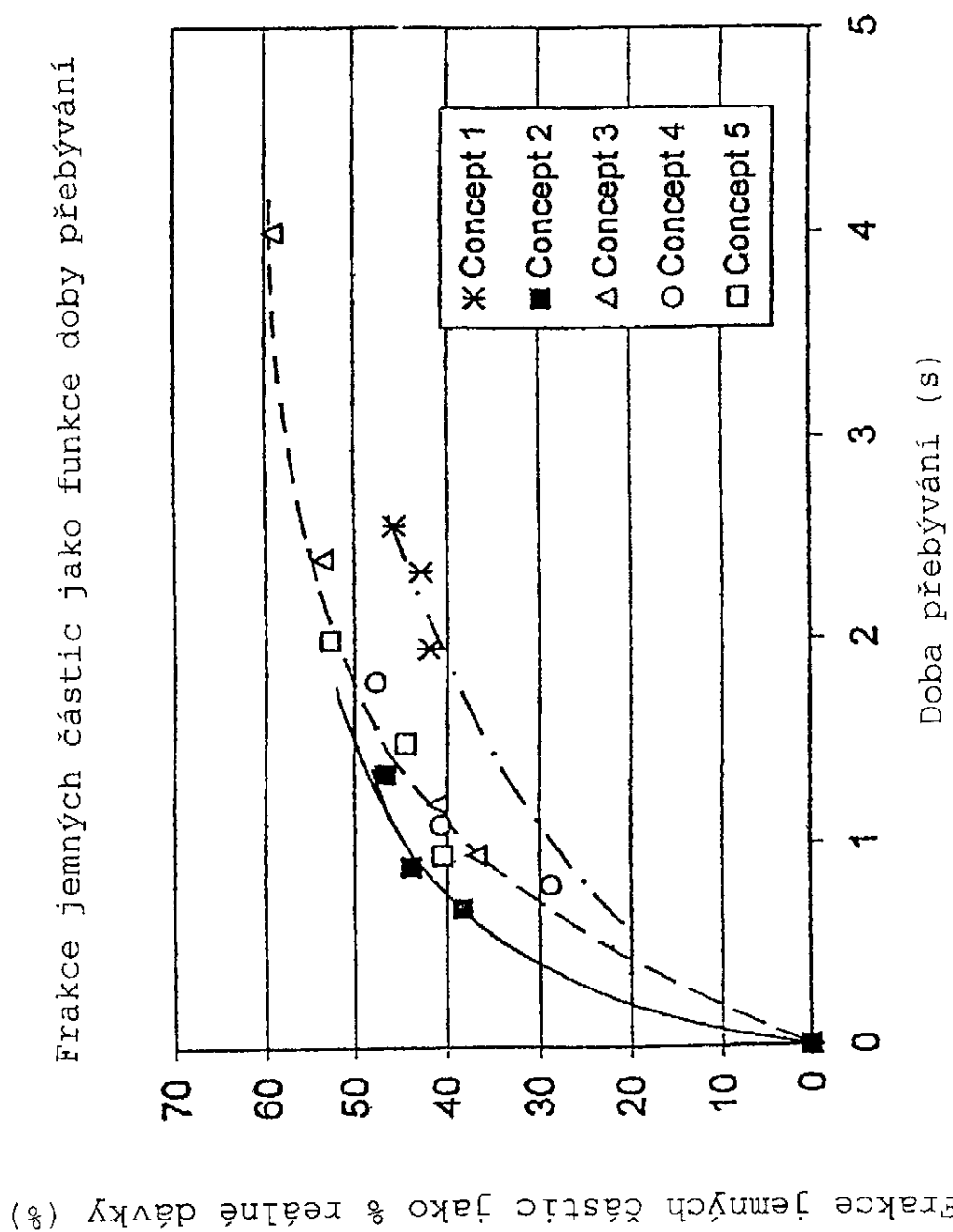


OBR. 7B

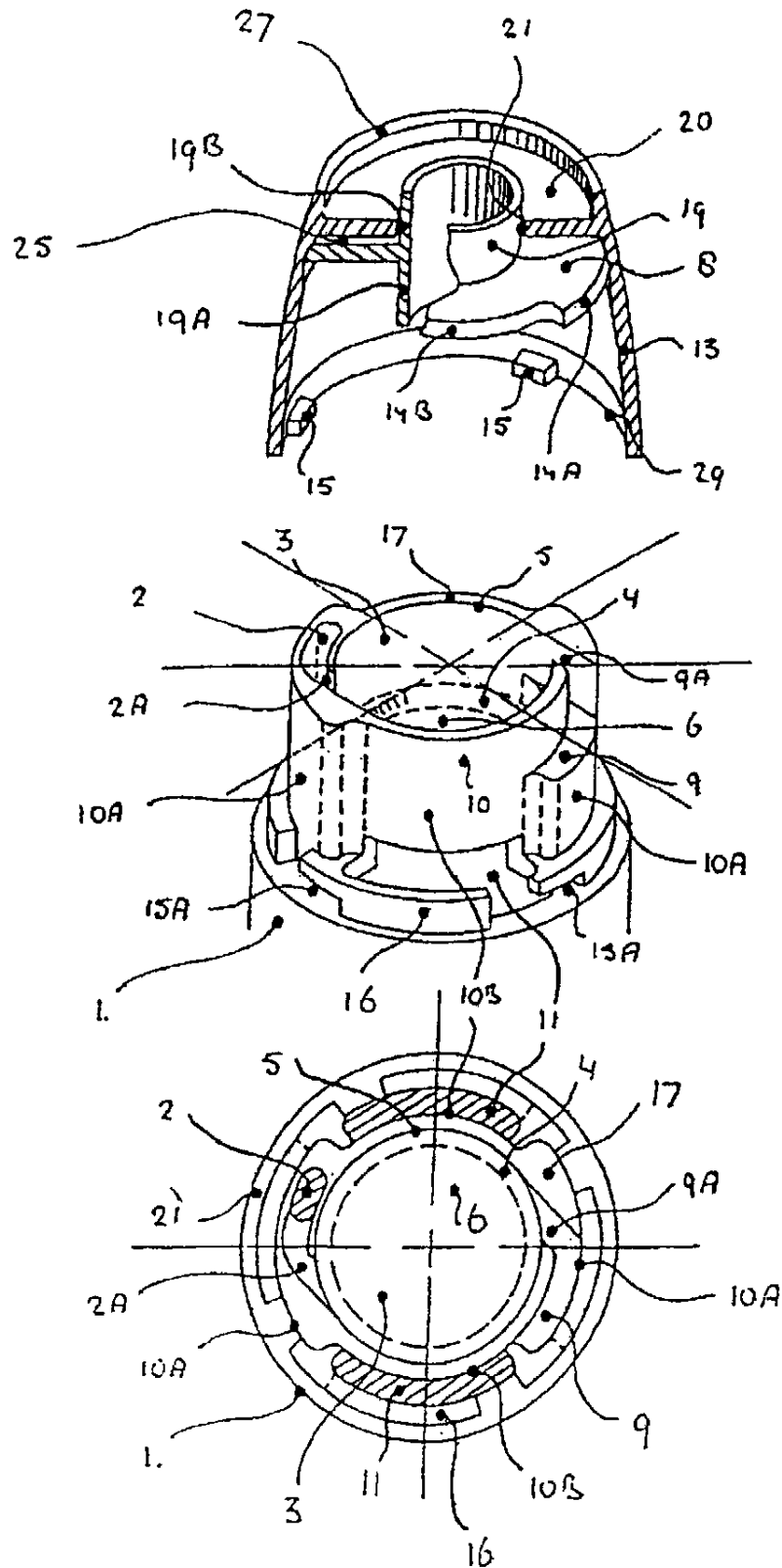
Vzduchový třídič 13A/8/6



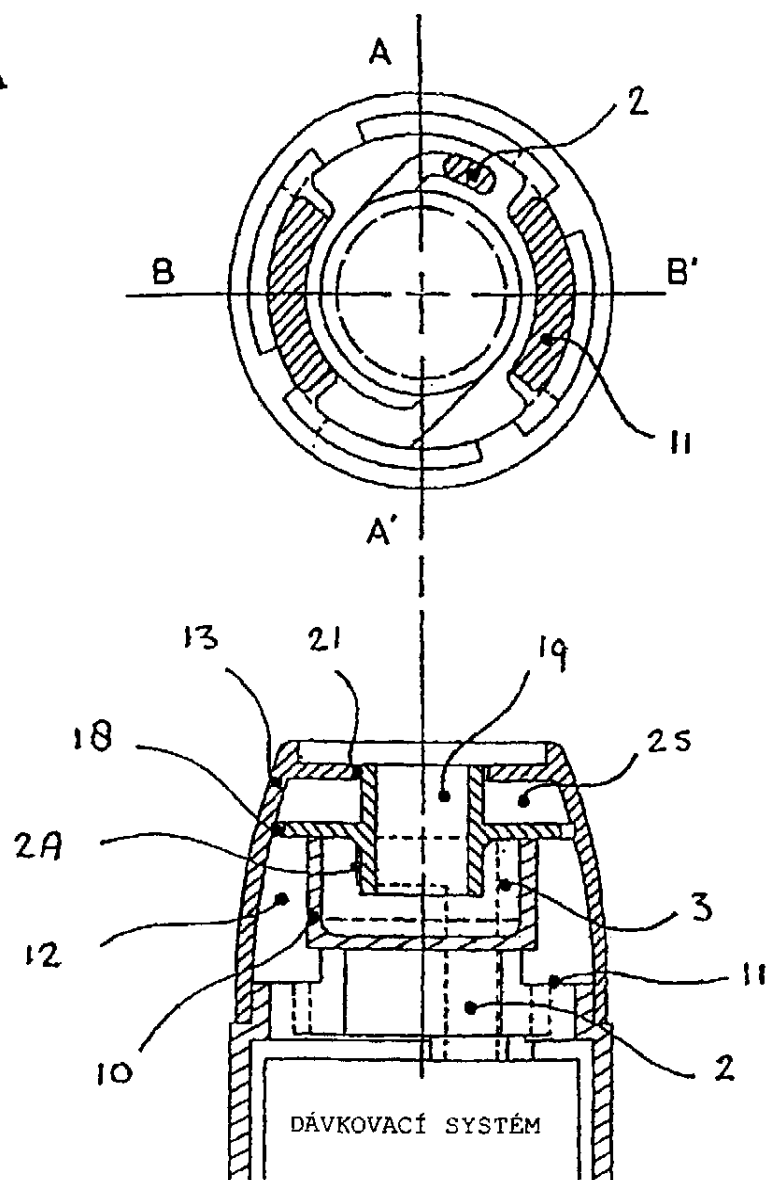
OBR. 8



OBR. 9

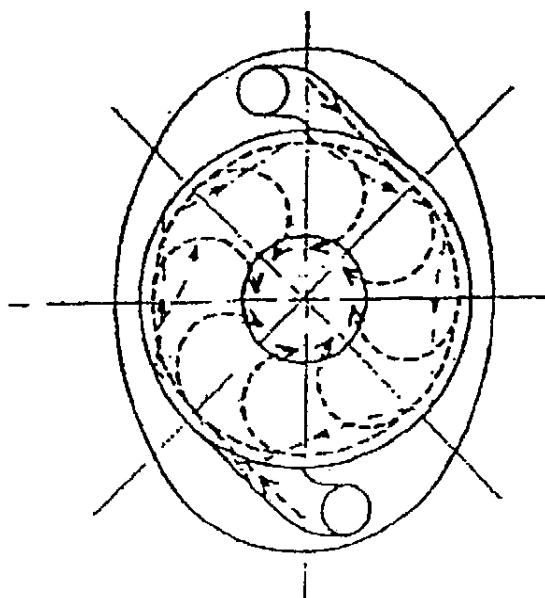


OBR. 9A



ŘEZ B-B'

A



Proudové čáry vzduchu



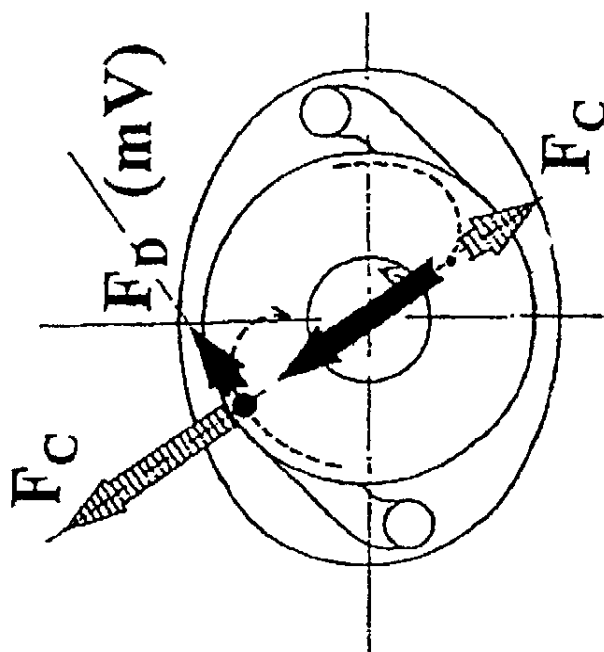
a

dráhy částic

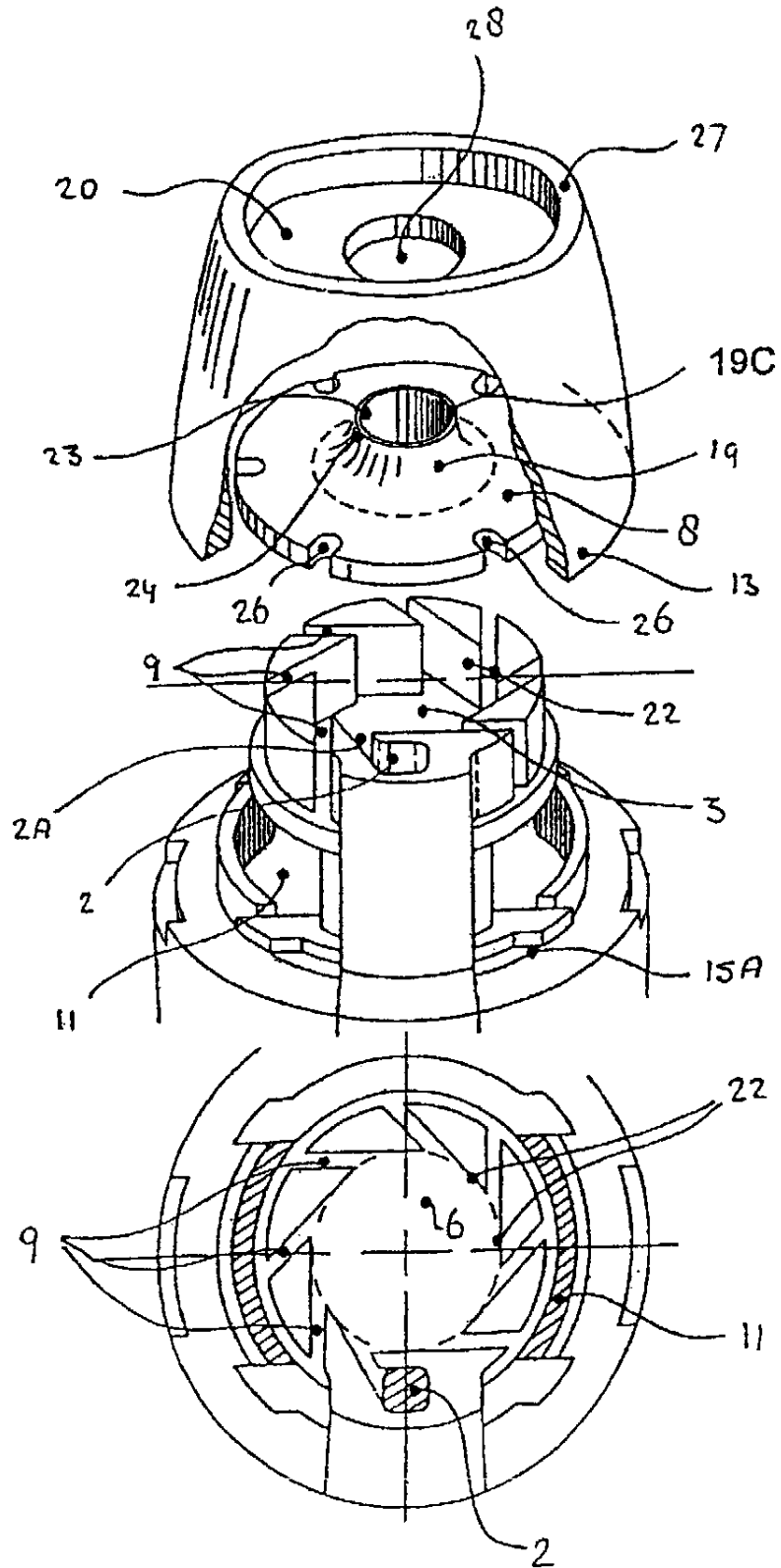


B

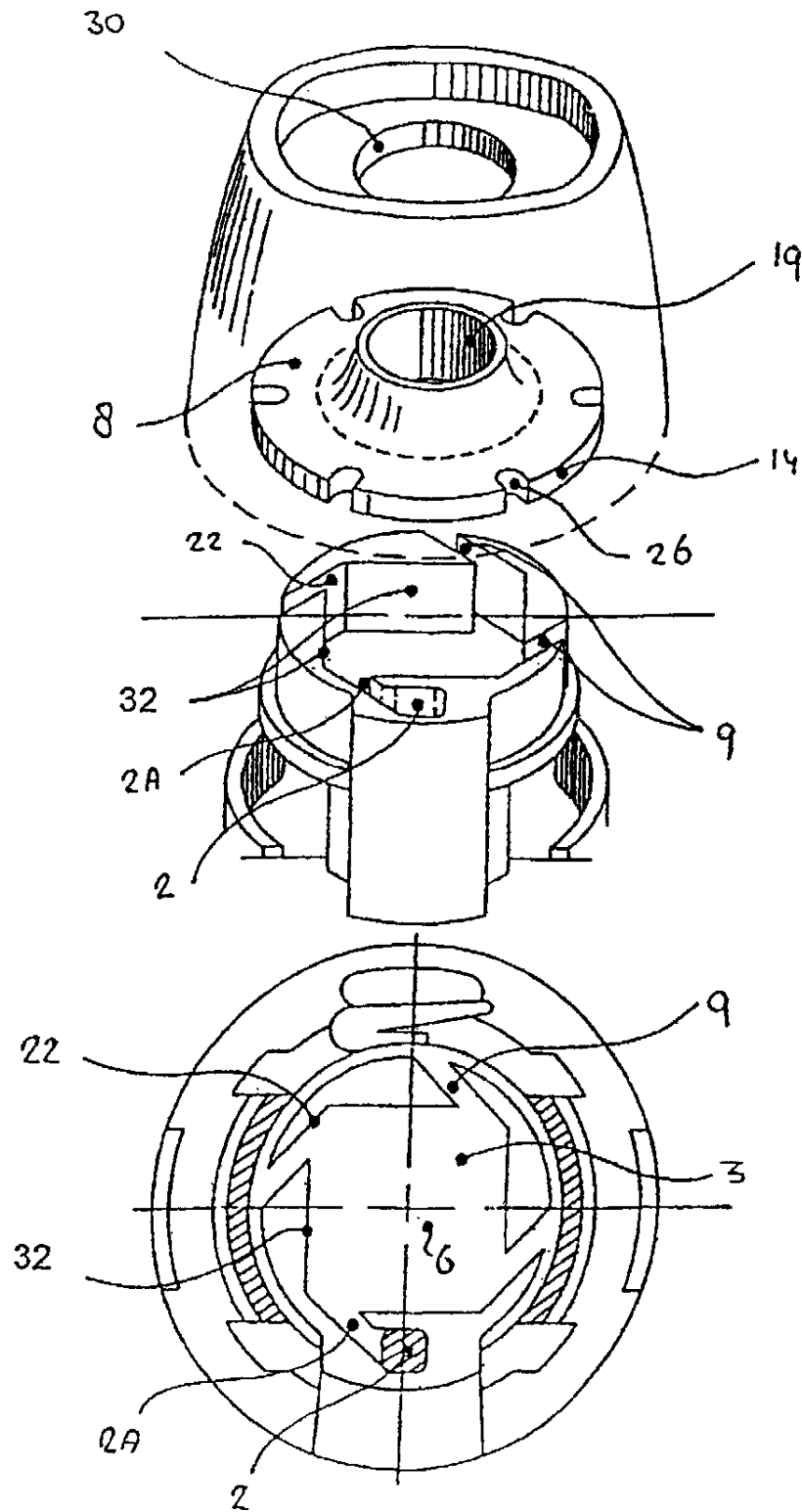
OBR. 10

 F_C = odstředivá síla F_D = unášecí síla vzduchu (mV) = moment částic

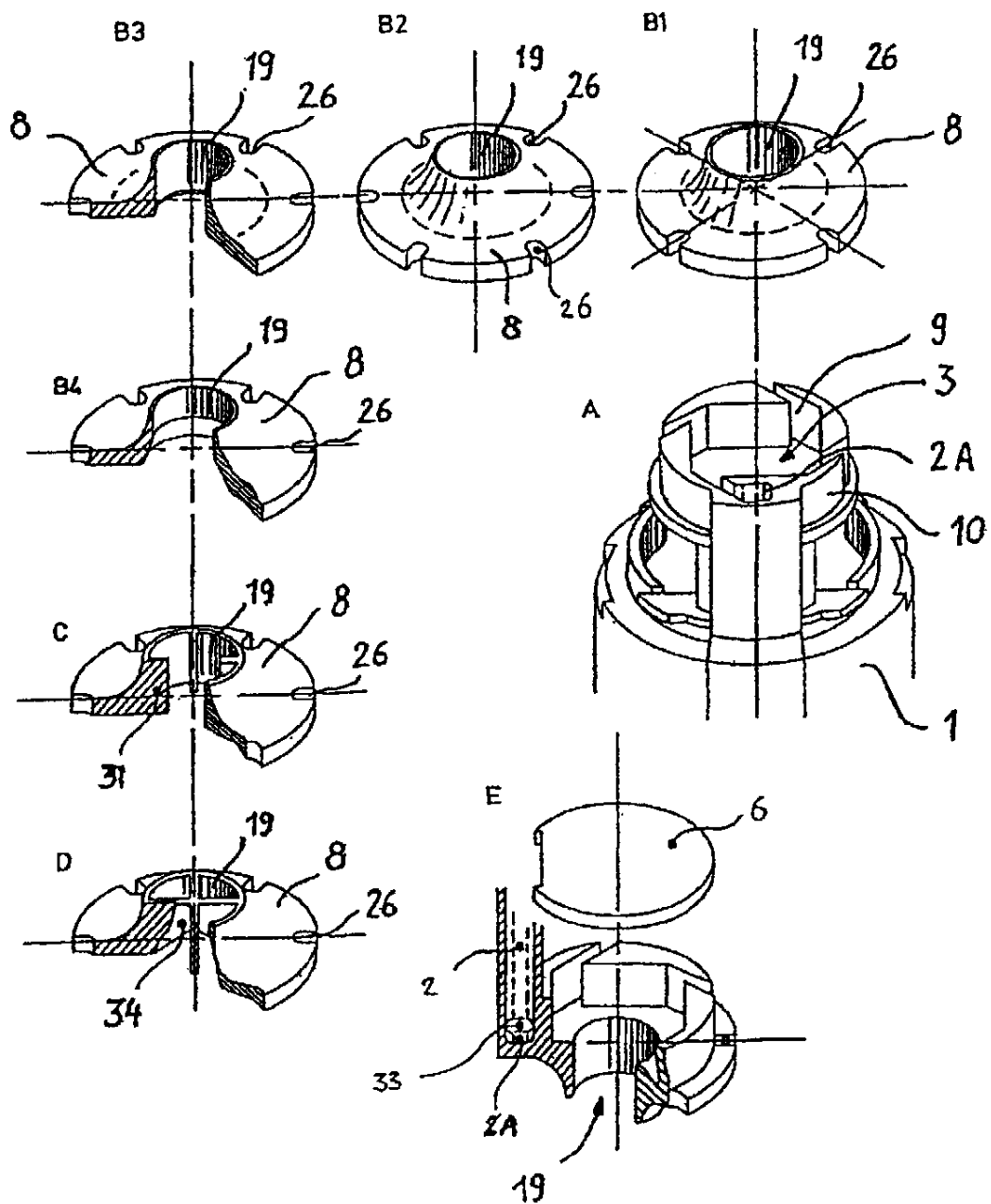
OBR. 11



OBR. 12



OBR. 13



Konec dokumentu