



(12) PATENT

(19) NO

(11) 340719

(13) B1

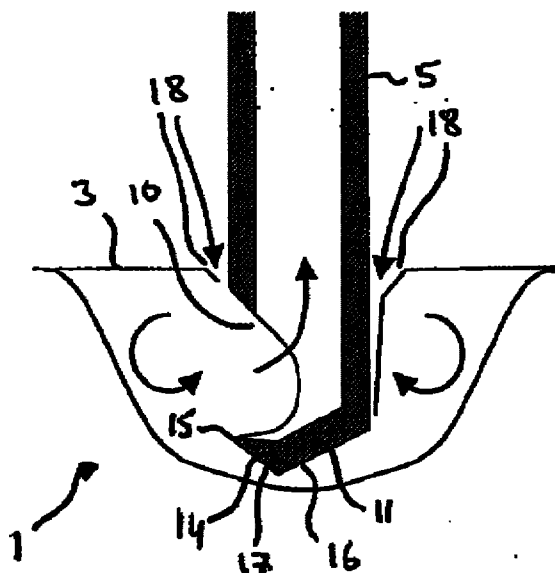
NORGE

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

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20075196	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.04.13 PCT/EP2006/061607
(22)	Inng.dag	2007.10.11	(85)	Videreføringsdag	2007.10.11
(24)	Løpedag	2006.04.13	(30)	Prioritet	2005.04.15, GB, 0507711.0
(41)	Alm.tilgj	2008.01.14			
(45)	Meddelt	2017.06.06			
(73)	Innehaver	Vectura Delivery Devices Ltd, 1 Prospect West, GB-SN1 46FH CHIPPENHAM, WILTSHIRE, Storbritannia Stephen William Eason, The Priory, Half Moon Lane, Redgrave, GB-IP221RX DISS, NORFOLK, Storbritannia Roger William Clarke, 1 A Winders Lane, GB-CB249EZ HISTON, CAMBRIDGE, Storbritannia Quentin John Harmer, 10 Cambridge Road, GB-CB59NJ WATERBEACH, CAMBRIDGE, Storbritannia Andreas Mark Meliniotis, 14 St Kilda Avenue, GB-CB42QB CAMBRIDGE, Storbritannia Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vik, 0118 OSLO, Norge			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Blæregjennomtrengningselement for tørrpulverinnhalator			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 01/26720 A1 DE 19502725 A1 US 6543448 B1 GB 2340758 A US 5533502 A WO 2005/037353 A1 WO 2005/025656 A1 US 2004/154619 A1 WO 01/85097 A2 EP 1132104 A2			
(57)	Sammendrag				

Et blæregjennomhulningselement for punktering av hodet av en blære som inneholder en dose medikament for inhalering av en bruker. Gjennomhulningselementer omfatter en utløpsåpning for passasje av medikament fanget i en luftstrøm ut av blæren og et gjennomhulningshode som strekker seg utenfor og henger over åpningen som skjærer en flik i et lokk av en blære og skyver det vekk fra åpningen under innsettelse.



Oppfinnelsen angår et gjennomhullingsselement for en inhaleringsinnretning for tørt pulver og især angår den et gjennomhullingsselement for å punktere folielokket på en blære som inneholder en enkelt dose av medikament for inhalering av en bruker av inhaleringsinnretningen.

Oral eller nasal levering av medikament ved bruk av en inhaleringsinnretning er en særlig attraktiv fremgangsmåte for administrering av medisin ettersom disse innretningene er relativt lett å bruke for en pasient både hjemme og offentlig. Så vel som levering av medikament for å behandle lokale sykdommer i luftveiene og andre åndedrettsproblemer, har de i den senere tid også vært brukt for å levere medisin til blodstrømmen via lungene for derved å unngå behovet for hypodermiske injeksjoner.

Det er vanlig at tørrpulvermedikamenter forhåndspakkes i blærer som hver inneholder en enkelt dose pulver som har blitt nøyaktig og konsekvent målt. Folieblæren beskytter hver dose mot inntrengning av fuktighet og gasser, f.eks. oksygen i tillegg til å skjerme dosen mot lys og UV-bestråling som alle kan ha en negativ virkning på medikamentet og på bruken av en inhalator som brukes for å levere medikamentet til en pasient.

En blærepakning omfatter generelt en bunn med et eller flere avstandsliggende hulrom som danner blærer for å motta de enkelte doser av medikamentet og et lokk i form av en generelt plan plate som blir tett til bunnen, unntatt i området rundt hulrommene. Materialet er typisk et laminat som omfatter et polymerlag i kontakt med medikamentet, et mykt herdet aluminiumslag og et eksternt polymerlag. Aluminiumet utgjør en barriere mot fuktighet og oksygen mens polymeren hjelper til å klebe aluminiumet til den varme tettende lakk og gir et relativt inert lag i kontakten med medikamentet. Myk temperert aluminium er duktilt, slik at det kan "kaldformes" til en blæreform. Folien er omtrent 45 µm tykk. Det ytre polymerlag gir ekstra styrke og holdbarhet for laminatet.

Lokkmaterialet er typisk et laminat som omfatter en varmetettende lakk, et hardt valset aluminiumslag og et eksternt lakklag. Det varmetettende lakklag bindes til polymerlaget av bunnfolielaminatet under varmetettingen for å tilveiebringe tetning rundt toppen av blærehulrommet. Den hardt tempererte folie er relativt skjør slik at den lett kan gjennomhulles av et gjennomhullingsselement som danner del av en inhaleringsinnretning eller frembringer en eller flere åpninger i lokket. Disse åpningene gjør at luft eller gass kan strømme gjennom blæren og derved fange det tørre pulver og få det til å fjernes av blæren. Pulveret kan så deagglomereres for å danne en pustbar sky og gjøres tilgjengelig for inhalering av brukeren.

Inhaleringsinnretninger som mottar en blærepakning eller et bånd av blærer er kjent. Aktivering av innretningen for en mekanisme til å indekser og gjennomhulle en blære, slik at når innretningen brukes, blir luft suget gjennom blæren som fanger dosen

og som deretter blir ført ut av blæren gjennom innretningen og via pasientens luftveier ned i lungene. En slik innretning er kjent fra søkerens samtidige søknad nr. PCT/GB2004/004416 som nå har blitt publisert som WO 2005/037353 A1.

Luftstrømmen kan frembringes ved brukerens inhalering. En slik
 5 inhaleringsinnretning er generelt som passive innretninger. Alternativt kan inhaleringen omfatte en kilde av energi, f.eks. en mekanisk pumpe eller beholder med trykk-gass for å generere trykk eller suging. Luft- eller gasstrømmen i disse aktive innretninger kan potensielt være større enn i passive innretninger og mer repeterende. Dette kan gi en bedre og mer konsekvent blæretømming.

10 Det har vært funnet at det er vanskelig å styre størrelsen og konfigurasjonen av åpningen som blir gjennomhullet i et blærelukk siden folien ikke alltid rives eller sprenses på en konsekvent måte. Imidlertid er anordningen som blæren blir gjennomhullet ved hjelp av, utført viktig for utførelsen av en inhaleringsinnretning for tørt pulver.

15 Det er vanlig at det kan oppstå problemer på grunn av når lokket blir gjennomhullet, blir det dannet foliefliser som skyves inn i blæren. Disse kan enten fange pulveret i blæren eller dekke til åpningen. Det vil fremgå at det er fordelaktig å forme en stor åpning i blærelokket for at tilstrekkelig luft kan strømme gjennom blæren og fjerne agglomerater som kan ha dannet seg i pulveret under oppbevaringen.
 20 Imidlertid innebærer en stor åpning i blæren at folieflisene er store og således mer sannsynlig vil fange pulveret og hindre luftstrøm.

I dokumentet WO 01/26720 A1 beskrives en inhalator for medikamenter i pulverform.

Mange konvensjonelle innretninger bruker et gjennomhullingsselement som
 25 forblir i blæren under inhalering snarere enn å trekkes vekk. US5533402 og GB2340758 beskriver innretninger med to gjennomhullingsselementer som brukes mot blæren eller dosebeholderen. Gjennomhullingsselementene består av et hult rør med en avskrånet ende for å gjøre gjennomhullingen lettere. Luft eller gass strømmer inn i blæren gjennom et gjennomhullingsselement og går ut gjennom et annet. Imidlertid er
 30 en ulempe med gjennomhullingsselementene i disse innretningene at den lille størrelse av gassledningsrøret vesentlig begrenser gasstrømmen gjennom blæren, især med den passive innretning og hindrer også fjerning av agglomerater. Videre kan folieflisen som dannes av den avskrånede ende hindre åpningen i gjennomhullingsselementet. Dette gjør at gjennomhullingsselementet må skyves ytterligere inn i blæren enn det som
 35 ellers ville være nødvendig.

Fremgangsmåten hvorved en folieflis blir formet i et blærelukk av et gjennomhullingsselement ved en avskrånet ende, er vist på fig. 1A-1D hvorfra det vil fremgå at folieflisen delvis blokkerer luftstrømbanen gjennom røret (se fig. 1(b) og 1(c)) med mindre den innsettes dypt inn i blæren (se fig. 1(d)). US64011712 og

US6637431 beskriver begge innretninger hvor det settes inn et sugerør i en folieblære. I begge tilfeller frembringer imidlertid både sugerøret og de avskårne folieflikker en vesentlig inntrengning i folieblæren.

Et forsøk på å minske problemene beskrevet ovenfor, er tilveiebrakt av innretningen som beskrevet i WO01/87393 som har et gjennomhullingsselement som omfatter sentrale utløps- og perifere innløp. Gjennomhullingsselementet blir dreiet når det settes inn, slik at de avskårne deler av dekkfolien krøller seg oppover og ut av blæren snarere enn innover. Selv om dette har fordelen med redusert inntrengning av avskårne folieflikker i blæren, og forbedret gasstrøm og redusert risiko for fangning av medikamentet, gjør mekanismen for å få gjennomhullingsselementet til å dreie under innsetningen at innretningen blir vesentlig mer komplisert.

Søkerens egne tidligere søknader PCT/GB2004/03940 og PCT/GB2004/004416, publisert som WO 2005/025656 A1 og WO 2005/037353 A1, foreslår også forbedringer i blæregjennomhulling og tømning. PCT/GB2004/03940 beskriver et medikamentutløpsrør med et gjennomhullingsselement for å skjære en sentral åpning i blæren og et andre gjennomhullingsselement som frembringer flere innløpsåpninger rundt periferien av medikamentutløpsrøret. Selv om den aktive innretning beskrevet i dette dokument genererer tilstrekkelig energi for å frembringe gasshastigheter som er tilstrekkelig høye for å gi en effektiv skjæring av blæren, kan medikamentutløpsrøret fremdeles bli delvis hindret at folieflikken som tidligere beskrevet og derved hindre at agglomerater som er for store til å passere gjennom den gjenværende åpning i å komme ut av blæren.

Det er også kjent fra PCT/GB2004/004416 å tilveiebringe et gjennomhullingsselement med to gjennomhullingshoder for å forme et innløp og et utløp i blæren. Hvert gjennomhullingshode omfatter et første blad og to sideliggende andre blad som sammen danner en 'H'-formet konfigurasjon. Disse bladene skjærer og former flere folieflikker når gjennomhullingshodene blir skjøvet inn i folielokket av blæren. Dette arrangement frembringer store åpninger i lokket for en fri strøm av luft gjennom blæren som er særlig fordelaktig i forbindelse med en passiv inhaleringsinnretning, f.eks. innretningen som er beskrevet i denne søknad, hvor suging og strømningsvolum er begrenset til det som kan frembringes av brukerens inhalering.

Selv om størrelsen av folieflikene frembrakt i lokket av blæren blir svært redusert med gjennomhullingsselementene nevnt ovenfor og som er beskrevet i detalj i PCT/GB2004/004416, kan folieflikene fremdeles fremspringe noe inn i blæren. Selv om dette er meget akseptabelt hvis medikamentet er i form av frittflytende pulver, kan agglomerering av sammenhengende pulver fremdeles fanges mellom folieflikene og blærebunnen.

Oppfinnelsen søker å løse eller minske problemene i forbindelse med konvensjonelle innretninger beskrevet ovenfor og andre problemer tilknyttet evakueringen av pulverformuleringer fra en blære.

I henhold til den foreliggende oppfinnelse er det tilveiebrakt et
5 blæregjennomhulningshode, som angitt i krav 1, for punktering av et lokk av en blære som inneholder en dose medikament for inhalering av en bruker, blæregjennomhulningshodet omfatter et par separate, avstandsliggende skjærelementer, idet hvert skjærelement er utformet for å skjære en vesentlig V-formet slisse i lokket av en blære når innført deri slik at spissen av en V-formet slisse peker mot spissen av
10 den andre V-formede slisse, hvert skjærelement har en V-formet primær skjærekant for skjæring av den V-formede slisse i blærelokket, skjærekanten som ender ved spissen er konfigurert til å foreta et første snitt i et blærelokk, hvor hvert skjærelement (85a, 85b) omfatter en sekundær skjærekant, i det minste en av nevnte sekundære skjærekanter strekker seg fra spissen mot det andre kutteelementet for å initiere et snitt i blærelokket
15 som strekker seg mellom spissen av hver V-formet slisse slik at blærelokket brister i en retning langs den initierte slissen mellom skjærelementene når skjærelementene går inn i blærelokket.

Ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt et blæregjennomhullingsselement for punktering av lokket av en blære som inneholder en dose medikament for inhalering av
20 en bruker, idet gjennomhullingsselementet omfatter en utløpsåpning for å føre medikamentet fanget i en luftstrøm ut av blæren og et gjennomhullingshode som strekker seg utenfor og henger over åpningen som skjærer en flik i et lokk av en blære og skyver det vekk fra åpningen under innsettelse.

Gjennomhullingshodet strekker seg fortrinnsvis fra en del av periferien av
25 utløpsåpningen.

Det vil fremgå at gjennomhullingshodet som fortsetter utenfor åpningen i røret skjærer folien for å danne en flik som deretter foldes tilbake av gjennomhullingshodet, slik at den ligger mot gjennomhullingshodet og ikke forstyrrer åpningen og frembringer derved en større passasje gjennom blæren enn det som er mulig med et
30 konvensjonelt gjennomhullingshode, f.eks. som er forsynt med en avskrånet ende for å lette gjennomhullingen.

I en utførelse henger gjennomhullingshodet over hele utløpsåpningen.

Fortrinnsvis omfatter gjennomhullingshodet en skjærekant som kan formes i enden av gjennomhullingshodet.

35 I en utførelse er gjennomhullingsspissen formet nær enden av gjennomhullingshodet. I dette tilfellet kan enden av gjennomhullingsselementet som strekker seg utenfor gjennomhullingskanten skråne tilbake mot åpningen. Gjennomhullingsselementet får derfor form av et generelt kroket element.

I en foretrukket utførelse er gjennomhullingshodet konfigurert slik at skjærekanten skråner i forhold til planet av et blærelokk som skal gjennomhulles, slik at bare en spiss av skjærekanten først møter blærelokket for å frembringe en slisse i lokket.

5 En del av skjærekanten fjernt fra spissen kan være avskrånet eller på annen måte fjernet.

Gjennomhullingshodet kan ha form av et bladlignende element og skjærekanten kan omfatte en første skjærekant formet i den frie ende av planelementet for å skjære en innledende slisse i et blærelokk der en andre skjærekant strekker seg
10 langs hver side av bladelementet mellom den første skjærekanten og utløpet for skjæreslissene i et blærelokk vesentlig i rett vinkel på innskjæringen foretatt av den første skjærekant for å danne en flik som blir skjøvet inn i blæren av gjennomhullingshodet.

I en utførelse er det bladlignende element massivt man kan imidlertid også ha
15 minst en åpning deri.

I en modifisert utførelse er et område som strekker seg mellom den andre skjærekant og utløpet omsluttet av en vegg.

I en særlig foretrukket utførelse omfatter blæregjennomhullingsselementet en innløpsåpning i tillegg til utløpsåpningen og et par gjennomhullingshoder, idet et
20 gjennomhullingshode strekker seg utenfor og henger over utløpsåpningen og det andre gjennomhullingshodet strekker seg utenfor og henger over innløpsåpningen.

Fortrinnsvis ligger de to gjennomhullingshoder med ryggen mot hverandre. Selv om de er anbrakt fra hverandre i en første retning, kan de også anbringes fra hverandre eller forskyves i forhold til hverandre i en sideveis retning i rett vinkel i
25 forhold til mellomrommet mellom dem.

Fortrinnsvis er skjærekanten av hvert gjennomhullingshode vinklet, slik at skjærespissen innleder en innskjæring nær midten av blærelokket og skjærekantene skjærer en slisse i bærelokket i motsatte utadvendte retninger mot motstående kanter av blærelokket.

30 Ifølge et annet aspekt ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt et blæregjennomhullingshode for punktering av et lokk av en bærer som inneholder en dose medikamenter for inhalering av en bruker, idet blæregjennomhullingshodet omfatter et første skjæreelement som er konfigurert for å skjære når gjennomhullingsselementet føres mot en blære, en første lineær slisse i lokket og andre
35 skjæreelementer som strekker seg over hver ende av det første skjæreelement som er konfigurert for å skjære, når gjennomhullingshodet nærmer seg en blære, andre slisser som strekker seg over hver ende av den første lineære slisse formet av det første skjæreelement, idet det første og andre skjæreelement sammen danner fliker i lokket som blir brettet til siden av første og andre skjæreelement der de andre skjæreelementer

er konfigurert slik at de hver danner en V-formet slisse i blærelokket når de nærmer seg blæren.

De andre eller sekundære skjærelementer er fortrinnsvis konfigurert slik at de V-formede slisser peker innover mot hverandre og hver av deres spiss ved
5 kontaktpunktet med den første lineære slisse skåret av det første eller primære skjærelement.

Det er tilveiebrakt et blæregjennomhullingshode for punktering av lokket av en blære som inneholder en dose medikament for inhalering av en bruker, idet blæregjennomhullingshodet omfatter et par separate anbrakte skjærelementer som
10 hvert er konfigurert for å skjære en V-formet slisse i lokket for en blære når de innsettes deri, slik at spissen av en V-formet slisse peker mot spissen av den andre V-formede slisse, idet skjæreelementene er konfigurert for å frembringe et område av blærelokket mellom spissen av første og andre V-formede slisser for å sprenges under tilnærmingen av skjærelementene mot blæren.

15 I en foretrukket utførelse er skjærelementet vesentlig U-formet med en skjærekant anordnet i bunnen av U som strekker seg over en luftstrømsåpning inn eller ut av en blære.

Fortrinnsvis er skjærelementene vinklet mot hverandre og skjærekanten kan formes i enden av en avskrånet del av skjærelementet.

20 I en modifisert utførelse er den avskrånede del av et skjærelement større enn den avskrånede del av det andre skjærelement.

Et broelement kan strekke seg mellom skjærelementene for å sprenges gjennom delen av blæren som strekker seg mellom spissen av hver V-formet slisse.

Hvert skjærelement omfatter fortrinnsvis en andre skjærekant for å innlede en
25 slisse i blærelokket i området mellom spissen av første og andre V-formede slisser.

Det er tilveiebrakt et blæregjennomhullingshode for punktering av lokket for en blære som inneholder en dose medikament for inhalering av en bruker, idet blæregjennomhullingshodet omfatter flere skjærelementer som strekker seg i en radial retning fra en sentral akse, idet hvert skjærelement har en spiss for å innlede en
30 innskjæring i et lokk for en blære anbrakt i avstand fra den sentrale akse og en skjærekant som strekker seg i en radial retning fra spissen av hvert skjærelement for å skjære slisser i lokket som strekker seg i en radial retning fra den sentrale akse for å forme fliker som foldes inn i blæren under innsettelse av skjærelementene i en aksial retning inn i blæren gjennom lokket.

35 I en utførelse har skjærekanten av hvert skjærelement en første del som strekker seg radially innover fra spissen til den sentrale akse og en andre del som strekker seg radially ut og vekk fra den sentrale akse.

Hvert skjæreelement er fortrinnsvis et blad som ligger i et plan som strekker seg i en radial retning fra den sentrale akse og skjærekanten er formet langs kanten av bladet.

Fortrinnsvis er kanten av bladet avskrånet for å danne skjærekanten.

5 Hvert blad kan være forsynt med opphøyde deler som strekker seg ut av bladets plan for å gjøre det lettere å bøye flikene inn i blæren.

I en foretrukket utførelse står skjæreelementene opp fra en overflate og strekker seg over en luftstrømsåpning som lar luft strømme inn eller ut av en blære.

10 Protuberanser kan oppstå fra overflaten mellom skjæreelementene for å gjøre det lettere å brette flikene inn i blæren.

I en foretrukket utførelse er det fire skjæreelementer som strekker seg fra en sentral akse, idet hvert skjæreelement står vesentlig i rett vinkel i forhold til dets nærliggende skjæreelement.

15 Oppfinnelsen skal nå beskrives i det følgende under henvisning til figur 2-3 og 5-9 og 14-25, der:

Fig. 1A til 1D er tidligere snittriss av et konvensjonelt gjennomhullingsselement når det gjennomhuller og trenger inn i en blære,

fig. 2A-2D viser tilsvarende riss som fig. 1 ved bruk av gjennomhullingsselementet,

20 fig. 3 er et forstørret riss av fig. 2D og viser banen som agglomerater av medikamentet følger når de fanges i en luftstrøm og blir ført gjennom en åpning i gjennomhullingsselementet ut av blæren,

fig. 4 er et forstørret tidligere riss av fig. 1D og viser hvordan agglomerater av medikamentet hindres i å passere gjennom åpningen i gjennomhullingsselementet og ut 25 av blæren av lokkfliken som delvis blokkerer inngangen til åpningen,

fig. 5 er et tilsvarende riss som fig. 3 og viser hvordan luft strømmer inn og ut av blæren når den gjennomtrenges av et gjennomhullingsselement,

fig. 6A-6D viser et snittriss, et sideriss, et frontriss og et perspektivriss av et alternativt gjennomhullingsselement,

30 fig. 7A-7D viser et snittriss, et sideriss, et frontriss og et perspektivriss av et annet alternativt gjennomhullingsselement,

fig. 8 viser et tilsvarende riss som fig. 5 men viser hvordan flere luftinnløp kan frembringes i lokket ved å bruke en gjennomhullings-"stjerne",

fig. 9 viser en annen utførelse hvor to gjennomhullingshoder har blitt satt inn i 35 en blære, et rør som former et luftinnløp til blæren og det andre som former et luft/medikament utløp til blæren,

fig. 10A viser en konvensjonell form for et gjennomhullingsselement med to gjennomhullingshoder og fig. 10B viser liten del av et bånd av blærer for å vise type

utskjæring foretatt av den konvensjonelle form for gjennomhullingsselementet vist på fig. 10A,

fig. 11 viser et perspektivriss av en konvensjonell, praktisk implementering av et gjennomhullingsselement på fig. 10A,

5 fig. 12 er et sideriss som viser en endeflate av et konvensjonelt, andre skjæreelement og en flik formet derved,

fig. 13A-13B viser forskjellige riss av et konvensjonelt gjennomhullingshode,

fig. 14A-14D viser forskjellige riss av et modifisert gjennomhullingshode,

10 fig. 14E viser et øvre planriss av et blærelokk for å vise flikformen som blir skåret ved å bruke et gjennomhullingshode som vist på fig. 14A-14D,

fig. 15A-15D viser et ende-, topplan-, side- og perspektivriss av en praktisk implementering av et gjennomhullingsselement,

15 fig. 16A og 16B viser et gjennomhullingsselement ifølge oppfinnelsen for å vise hvordan vinkelen av gjennomhullingshodene kan skrånes når de følger en krummet bane til blærelokket,

fig. 17 viser et perspektivriss av gjennomhullingsselementet på fig. 16A og 16B,

fig. 18A-18C viser tre alternativer av et lett perspektivriss av undersiden av et blærelokk etter punktering av to blæregjennomhullingshoder i forskjellige relative posisjoner i forhold til hverandre,

20 fig. 19 viser et perspektivriss av et gjennomhullingsselement som former en praktisk implementering av gjennomhullingsarrangementet vist på fig. 18,

fig. 20 viser et sideriss av gjennomhullingsselementet på fig. 19,

fig. 21 viser et enderiss av gjennomhullingsselementet på fig. 19 og 20,

25 fig. 22 viser et perspektivriss av en annen modifisert utførelse av gjennomhullingsselementet vist på fig. 19,

fig. 23 viser et perspektivriss av en annen modifisert utførelse av gjennomhullingsselementet likt fig. 19 og 22,

fig. 24 viser et perspektivriss av en annen modifisert utførelse av gjennomhullingsselementet likt fig. 19, 22 og 23,

30 fig. 25 viser et perspektivriss av en annen modifisert utførelse av gjennomhullingsselementet likt fig. 19, 22, 23 og 24,

fig. 26 viser et perspektivriss av en annen utførelse av gjennomhullingsselementet,

35 fig. 27 viser et planriss av blærelokk for å vise gjennomhullingsmønsteret frembrakt ved å bruke et gjennomhullingsselement vist på fig. 26,

fig. 28A viser et planriss av et blærelokk som viser et ønsket skjæremønster ved å bruke gjennomhullingsselementet på fig. 26,

fig. 28B viser et planriss av et blærelokk som viser det faktiske skjæremønster ved å bruke gjennomhullingsselementet på fig. 26 når det monteres på en svingende aktuator,

fig. 29A-29C viser tre modifiserte versjoner av gjennomhullingsselementet på fig. 26 for å kompensere for vinkeltilnærmingen av gjennomhullingshodene når de er montert på en svinget aktuator med formål å utføre gjennomhullingsmønsteret som mer likt tilsvare det som er vist på fig. 28A,

fig. 30 viser en annen utførelse av gjennomhullingsselementet,

fig. 31 viser en annen utførelse av gjennomhullingsselementet,

fig. 32 viser et planriss av et blærelokk for å vise skjæremønsteret formet av gjennomhullingsselementet på fig. 31,

fig. 33 er en modifisert versjon av gjennomhullingsselementet vist på fig. 31,

fig. 34 er en annen, modifisert versjon av gjennomhullingsselementet vist på fig. 31,

fig. 35 er en annen utførelse av gjennomhullingsselementet, og

fig. 36 er et planriss av et blærelokk for å vise skjæremønsteret formet av gjennomhullingsselementet på fig. 35.

På tegningene viser sekvensen av fig. 1A-1D hvordan en folieflik 2 er formet i lokket 3 av en blære 1 ved å bruke et konvensjonelt gjennomhullingsselement 4 anbrakt i enden av et rør 5 og hvorfra det vil fremgå at fliken 2 delvis blokkerer åpningen 6 i den distale ende av røret (se fig. 1(a) og 1(b)) med mindre røret 5 settes inn relativt dypt i blæren 1 (se fig. 1(d)). Den delvise blokkering av åpningen 6 av foliefliken 2 vil tydeligere ses på tegningen på fig. 4 av gjeldende teknikk hvor agglomeratet 7 hindres i å passere inn i røret 5 av foliefliken 2.

Rekkefølgen av fig. 2A-2D er likt fig. 1, men det konvensjonelle gjennomhullingsselement 4 har blitt erstattet med et gjennomhullingsselement 8. Gjennomhullingsselementet 7 er også i form av et hult rør 9 og har en åpning 10 i den distale ende. Imidlertid har den distale ende av røret 9 et gjennomhullingshode eller tann 11 som fortsetter i en langsgående eller aksial retning utenfor åpningen 10 og strekker seg i en radial innadvendt retning over enden av røret 9 eller åpningen 10. Gjennomhullingshodet 11 former gjennomhullingsselementet 8 som skjærer en flik 12 i et lokk 3 av en blære 1 og skyver det vekk fra åpningen 10 i den distale ende av røret 9 under innsettelse.

Gjennomhullingshodet 11 som fortsetter utenfor enden av røret 9 strekker seg fortrinnsvis i vinkel vekk fra, men radialt over enden av røret og åpningen 10 i en avstand som er større enn rørets 9 radius og avskråner til en gjennomskjærende spiss eller kant 13 anbrakt litt forskjøvet fra den langsgående akse A (se fig. 2A) av røret 9. Selv om gjennomskjæringsspissen eller kanten 13 kan formes i enden av delen 11 i utførelsen vist på fig. 2, 3 og 5, er den formet proksimalt til enden av delen 11. I dette

tilfellet blir en del 14 av delen 11 som strekker seg utenfor gjennomskjæringsspissen 13 avskrånet tilbake mot åpningen 10 i røret 5 og til et punkt 15. Kanten 16 av delen 11 og kanten 17 av delen 14 danner skjæreflater. Kanten 16 skjærer fliken 12 og kanten 17 skjærer fliken 12a i lokket 3 av en blære 1. Det vil fremgå at avskjæringsspissen 13 er forskjøvet fra rørets 9 akse slik at flikene 12, 12a har forskjellig størrelse, idet den større flik 12 er formet på siden vekk fra åpningen 10 i røret 9.

Ut fra sammenligning mellom fig. 3 og 4 vil det fremgå at medikamentet beveger seg i en sideretning vesentlig i rett vinkel til innsettelsesretningen i røret 9 og inn i blæren 1 i åpningen 10 som vist på fig. 3 i utførelsen på fig. 4 av gjeldende teknikk. Imidlertid vil det fremgå at delen 11 ikke fullstendig kan strekke seg over enden av røret 9 sett i en aksial retning langsetter røret 9, dvs. at delen 11 kan være avskrånet eller generelt være tynnere enn diameteren av røret 9, slik at medikamentet kan passere inn i røret 9 i en aksial retning over sidene av delen 11 samt sideveis som vist på fig. 3.

Det vil fremgå at gjennomhullingshodet 11 i en praktisk implementering kan stå opp fra den øvre flate 34 av gjennomhullingsselementet som vist på fig. 11, for å strekke seg over åpningene 37, 38 formet deri, som det vil fremgå av beskrivelsen av de forskjellige utførelser nedenfor.

Tannen 11 kan være generelt "L"-formet i sideriss og ha et første ben stående opp fra periferien av åpningene i et rør eller gjennomhullingshodet og et andre ben som strekker seg i en mer sideveis retning over og overhengende enden av røret eller åpningen i gjennomhullingsselementet. De to benene av tannen 11 behøver ikke å være i rett vinkel i forhold til hverandre og sammenføyningen mellom to av dem kan ha form av en glatt blendet krumning. En slik konfigurasjon vil fremgå etter en vurdering av utførelsen beskrevet under henvisning til fig. 19-25.

For at mer luft eller gass kan strømme gjennom blæren 1 og ut via utløpsrøret 9, må det tilveiebringes et luftinnløp. Dette kan oppnås ved at luften kan strømme inn gjennom den ringformede åpning 18 mellom ytterdiameteren av røret 9 og lokket 3 som vist på fig. 5. Fig. 5 viser også hvordan turbulens i blæren 1 hjelper til å fange medikamentet og tømningen.

En alternativ utførelse for å tilveiebringe en luftstrøm i blæren 1 er vist på fig. 8 hvor et eller flere ekstra luftinnløp 19 kan frembringes i lokket 3 ved bruk av et andre gjennomhullingsselement 20 i form av ekstra tapper, blader eller rør eller lignende f.eks. som beskrevet i søkerens tidligere søknad PCT/GB2004/003940, publisert som WO 2005/025656 A1. En særlig foretrukket form for det andre gjennomhullingsselement 20 er i form av en "stjerne" som bæres på røret 9 og som gjennomtrenger en rekke åpninger 18 i lokket 3 av blæren 1 rundt periferien av røret 9 som vist i snitt på fig. 8.

I en alternativ utførelse har det andre gjennomhullingsselement form av et annet utløpsrørs gjennomhullingsselement 21 som vist på fig. 9 og som er identisk med det

første gjennomhullingsselement. Dette er især anvendelig hvis blæren 1 er oval eller omtrent rektangulær i stedet for sirkulær. Gjennomhullingsselementene kan anordnes slik at deres åpninger vender mot hverandre for å muliggjøre en direkte strøm av luft gjennom blæren mellom innløpet og utløpet.

5 Det vil fremgå at gjennomhullingsselementet kan ha forskjellig form for å produsere forskjellig form av skjærefolieflikken. Imidlertid er den generelle ide at gjennomhullingshodet skyver skjærefolieflikken 12 vekk fra åpningen 10 for å hindre den i forstyrre strømmen av medikament og luften ut av blæren 1.

10 To mulige alternative utførelser av gjennomhullingsselementet er vist på fig. 6 og 7. Det vil fremgå fra fig. 6A og 7A at begge disse utformingene har et avskrånet utløpsrør 22 for tilkopling til en aerosol dyse.

Dimensjonene A og D på fig. 6A og 7A påvirker evnen til gjennomhullingsselementet til å holde større agglomerater av pulver. Fortrinnsvis er A større enn 1 mm. Mer foretrukket er A større enn 2 mm og mindre enn 5 mm. I 15 utførelsene på fig. 6 og 7 er A 2,5 mm. Fortrinnsvis er D større enn 1 mm. Mer foretrukket er D større enn 1,5 mm og mindre enn 5 mm. I utførelsene på fig. 6 og 7 er A 2 mm.

Vinklene β og γ av de to tangentene av skjæreelementets spiss i forhold til overflaten av folien er viktig for å kunne regulere gjennomtrengningen. Hvis vinkelen 20 β er for liten vil gjennomhullingshodet forsøke å spreng seg gjennom folien på en potensielt ukontrollert og følgelig ukonsekvent måte. Det er foretrukket at β er tilstrekkelig stor for å foreta en ren skjæring snarere enn en sprengning gjennom folien. Fortrinnsvis er vinkelen større enn 5° og mindre enn 60° . Mer foretrukket er vinkelen større enn 10° og mindre enn 30° . I utførelsene på fig. 6 og 7 er vinkelen vesentlig 20° .

25 Tilsvarende må vinkelen γ være tilstrekkelig stor for å tilveiebringe et skarpt punkt på spissen av gjennomhullingshodet. Fortrinnsvis er vinkelen større enn 30° . Mer foretrukket er vinkelen større enn 60° og mindre enn 90° . I utførelsene på fig. 6 og 7 er vinkelen vesentlig 90° . Det vil fremgå at ingen ytterligere fordel oppnås i kvaliteten av gjennomtrengningsskjæringen med en vinkel γ større enn 90° . Imidlertid omfatter 30 utførelsen på fig. 6 en avskråning på innsiden av gjennomhullingskanten som fortrinnsvis tilveiebringer en innføring for å gjøre det lettere for pulveret å strømme inn i gjennomhullingsselementet.

I en annen utførelse (ikke vist) kan spissen av gjennomhullingsanordningen forsynes med en "eggtann" for å gjøre det lettere å begynne skjæringen. I dette tilfellet 35 er vinkelen av eggstanden kritisk for å oppnå en ren skjæring. Fortrinnsvis er den omfattede vinkel mindre enn 100° og mer foretrukket mindre enn 60° .

Gjennomhullingsselementet kan være av et passende stivt materiale, f.eks. metall eller plast. Hvis det er av metall kan røret og skjæringstrykket maskineres eller

eroderes. Plastmaterialer kan enten maskineres eller sprøytestøpes. For å forenkle konstruksjonen kan røret fremstilles av flere deler og deretter settes sammen.

I utførelsen på fig. 9 har to rør 9 hver med et gjennomhullingsselement 8 blitt satt inn i en blære 1. Rørene 9 er orientert slik at åpningene 10 ved den distale ende av
 5 hvert rør 9 vender mot hverandre slik at luften strømmer inn i blæren 1 via et rør 9 og ut av blæren 1 sammen med det innfangede medikament gjennom det andre rør 9. Imidlertid vil det fremgå at rørene 9 kan anbringes slik at åpningen 10 vender i motsatt retning i forhold til hverandre for å frembringe mer virvling i luftstrømmen når den passerer gjennom blæren med formål å skjære blæren grundigere for å hindre
 10 medikament i å fanges mellom flikene som skjæres av gjennomhullingsselementet 8. En slik andre åpning vil bli forklart i detalj under henvisning til fig. 18-25.

Det er også tilveiebrakt en modifisert utførelse av det 'H'-formede gjennomhullingsselement vist på fig. 10A som tidligere beskrevet under henvisning til fig. 8A og 8B i søkerens samtidig søkte søknad nr. PCT/GB2004/004416. Formen av
 15 gjennomhullingshodet er viktig ettersom åpningene som blir formet i lokket av blæren 1 må ha et tilstrekkelig tverrsnittsareal for å tillate den frie strøm av luft gjennom blæren 1 og sikre at vesentlig hele eller vesentlig hele dosen blir fanget og båret ut av blæren i luftstrømmen.

På tegningen 10A av gjeldende teknikk, omfatter hvert gjennomhullingshode
 20 25 en første skjæretann 26 og et par andre skjæretenner 27 som strekker seg sideveis over hver ende av den første skjæretann 26, slik at de andre skjæretenner 27 hver står vinkelrett på den første skjæretann 26. Hver av første og andre skjæretenner 26, 27 avskråner mot et skarpt punkt 26a, 27a og høyden av midtpunktet av de andre tenner 27 er slik at punktene av de andre tenner 27 har samme høyde som kantene av den første
 25 tann 26. Kantene av alle tennene kan skjerpes for å hjelpe dem i å skjære lokkfolien 3 av blæren 1. Ettersom spissen 26a av den første skjæretann 26 er over spissen 27a av hver av de andre skjæretenner 27, vil den første skjæretann 26 slisse eller i det minste innlede en slisse i blærelokket 3 før hver av de andre skjæretenner 27 begynner å skjære andre lineære slisser i blærelokket 1. Bæreplaten 28 hvorfra første og andre
 30 skjæretenner 26, 27 står opp fra, har hull 29 skåret inn under første og andre gjennomhullingsstenger 26, 27 for å tillate den frie strøm av luft derigjennom.

Fig. 10B viser et kort snitt av båndet 30 av blærer for å vise formen og størrelsen av åpningene 31 som hver av gjennomhullingshodene 25, beskrevet under henvisning til fig. 10A, skjærer i lokket 3 av en blære 1. De første skjæretenner 26
 35 gjennomtrenger lokket 3 (punkt A) og, etter hvert som de føres mot blæren 1, blir to lineære skjæringer eller slisser foretatt av hver av dem som vist av pilene "B". Etter hvert som gjennomhullingshodet 25 videre nærmer seg blæren 1, penetrerer de andre skjæretenner 27 blæren 1 og videre blir det anordnet lineære skjæringer i hver ende av de lineære skjæringer "B" vinkelrett på den første, lineære skjæring "B" formet av det

første gjennomhullingsselement 26 som vist av pilene "C". Disse skjæringene frembringer fliker 32 som blir brettet tilbake i blæren etter hvert som gjennomhullingshodet 25 trenger ytterligere inn i blæren. Gjennomhullingshodene 25 kan forme åpninger 31 som strekker seg til over 30 til 50 % av overflatearealet av lokket 3 av en blære 1.

En praktisk implementering av det konvensjonelle gjennomhullingsselementet beskrevet ovenfor er vist på fig. 11 og omfatter en hovedlegemedel 33 med en øvre flate 34 som ligger kant i kant mot den øvre flate av et lokk 3 av en gjennomhullet blære 1 når gjennomhullingshodet helt har trengt inn i en blære 1. Gjennomhullingshodene omfatter en gjennomhullingstann 35 som står opp fra den øvre flate 34 og en annen gjennomhullingstann 36 som står opp fra et frigjort eller inntrykket område 34a av den øvre flate 34. Åpninger 37, 38 er anordnet i den øvre flate 34 og det inntrykkede området 34 nedenfor tennene 35, 36. Hver gjennomhullingstann 35, 36 omfatter et første skjæreelement 40 og et andre skjæreelement 41 som strekker seg over enden av det første skjæreelement 40 som beskrevet under henvisning til fig. 10A og 10B. Andre detaljer og nøyaktige dimensjoner av vinklene av skjæreflatene er beskrevet i detalj i søkerens samtidig søkte internasjonale PCT-patentskrift GB04/004416, med spesifikk referanse til fig. 27A og 27B.

Et problem med konvensjonelle gjennomhullingshoder 35, 36 beskrevet ovenfor, er at de andre skjæreelementer 41 skjærer rektangulært formede fliker 37 (se enderisset av fig. 12 som viser en endeflate av et andre skjæreelement 41) hvis hjørner 38 berører eller kommer svært nær blærevæggen 39 når de brettes innover av de andre skjæreelementer 41. Dette reduserer den frie strøm av luft og følgelig bevegelsen av pulveret i blæren 1. Enderisset på fig. 12 blir også gjentatt på fig. 13A sammen med et øvre planriss når innsatt gjennom et lokks 3 (fig. 13b) sideriss innsatt gjennom et lokk av en blære (fig. 13c) og et øvre planriss før innsettelse gjennom en blære (fig. 13b) som tydelig viser H-formen av gjennomhullingshodet.

Det er følgelig ønskelig at flikene formet av de andre skjæreelementer 41 blir formet slik at avstanden mellom hjørnet 38 av fliken 37 og innerveggen 39 av blæren 1 er større og mest foretrukket slik at kanten av fliken 37 generelt tilsvarer formen til krumningen av blærevæggen 39. Dette kan generelt oppnås ved å skjære flikene 37 slik at de får en trapes- eller trekantet form snarere enn rektangulær, slik at deres kanter samler seg innover og ikke så nøye følger formen av blærevæggen som f.eks. vist på fig. 14a som viser samme snitt gjennom en blære som viser endeflaten av den andre gjennomhullingstann som vist på fig. 12 og fig. 13a, men hvor tannen har en modifisert form for å danne fliker 35 med vinklede eller sammenføyde kanter 46. Fig. 14b og 14c viser et planriss og et sideriss i snitt av første og andre skjæretenner når de settes inn gjennom et lokk 3 av en blære ifølge den modifiserte utførelse av oppfinnelsen og fig.

14d viser et planriss før innsettelse av et konvensjonelt gjennomhullingshode i en blære 1.

Som det best fremgår av fig. 14d, og for å få flikene trapesformet eller trekantformet og oppnå økt avstand mellom flikene og blæreveggen, er de andre tenner ikke enkelte flate plater som strekker seg over hver ende av det første skjæreelement som med den konvensjonelle "H"-formede gjennomhullingsanordning. I stedet omfatter hver andre tann et "V"- eller chevron-formet element 48 med dets spiss 49 på et punkt hvor det føyes til det første skjæreelement 50. Hvert chevron-formet element er konfigurert for å peke innover mot det første skjæreelement 50. Denne anordning skjærer først vesentlig V-formede slisser i blærelokket og deretter former trapesformede eller trekantformede fliker 51 i blærelokket 3 etter hvert som gjennomhullingshodet blir satt inn i blæren 1 for å gi forbedret klaring mellom flikene 51 og blæreveggen 39 og tilveiebringe en fri strøm av luft inn i blæren 1 for å redusere forstyrrelsen av luftstrømmen forårsaket av flikene som skjæres av de konvensjonelle, andre tenner 27, 41.

Det vil fremgå at vinkelen av de andre skjæretenner 48 i forhold til den første skjæretann 50 kan varieres og at lengden av den første skjæretann 50 kan varieres til den utstrekning at den ikke er så kort at spissen 49 av hver av de andre skjæretenner 48, kommer vesentlig i berøring med hverandre og at første og andre skjæretenner 48, 50 sammen danner en "X"-form i planriss. Fortrinnsvis er vinkelen α mellom den andre skjæretann og første skjæretann sett i plan, mellom 100° og 135° . I utførelsen på fig. 15 er vinkelen α vesentlig 130° .

En praktisk implementering av det modifiserte gjennomhullingsselement beskrevet ovenfor, er vist på fig. 15 og er generelt likt den praktiske implementering beskrevet ovenfor under henvisning til det konvensjonelle gjennomhullingsselement vist på fig. 10A, 10B og fig. 11, unntatt at de andre skjæretenner 48 er modifisert som beskrevet ovenfor, slik at de først danner generelt V-formede slisser i blærelokket 3 og trekantformede fliker som ikke kommer i kontakt med det indre av blæreveggen.

Det vil fremgå at ovennevnte utførelse åpner fire vesentlig trekantede eller trapesformede fliker 37a som vist på fig. 14E i motsetning til to rektangulære fliker. De trekantede fliker 37a i hver ende av blæren 1 kommer ikke så nær blærebunnen under åpning og tillater således en større luftstrøm bak dem som hjelper til å tømme pulveret fra blæren 1. Gjennomhullingsselementet beskrevet under henvisning til fig. 14 og 15 har blitt kjent som "envelop"-type gjennomhullingsanordning, i betraktning av at slissene skåret i blærelokket ligner på en konvolutt som det fremgår av fig. 14E.

I en annen utførelse av den konvensjonelle, praktiske implementering av gjennomhullingsselementet beskrevet ovenfor og vist på 10A, 10B og 11, kan gjennomhullingshodene modifiseres for å ta hensyn til måten som elementet settes inn i blærelokket på. F.eks. kan en inhalator som omfatter et eller flere

gjennomhullingshoder for å få adgang til en blære, typisk omfatte en mekanisme for å justere posisjonen av gjennomhullingshodene og måten som hodene settes inn på. Mekanismen kan f.eks. justere gjennomhullingshodet slik at det trenger inn i blæren etter en vesentlig lineær retning vinkelrett på planet av blærelokket. Imidlertid er det mest sannsynlig at gjennomhullingsselementet vil anbringes på et svingende aktueringsselement, slik at elementet beveges i en bue etter hvert som gjennomhullingshodene gjennomhuller en blære. I dette tilfellet er det fordelaktig å modifisere gjennomhullingshodene for å sikre at folieflikene blir formet riktig og slik at den innledende gjennomhulling av folielokket utføres som tenkt ved hjelp av 'spissen' av den første tann. Dette oppnås ved å forme den første skjæretann 60 i en vinkel i forhold til den øvre flate 34, 34a av gjennomhullingsselementet hvorfra gjennomhullingshodene står opp for å kompensere for vinkelen mellom den øvre flate av gjennomhullingsselementet og blæreelementet 1 på et kontaktpunkt for spissen av den første skjæretann med blærelokket 3 som vist på fig. 16 og 17. Dette kan oppnås ved å få de andre skjæreelementer 61 til å fremspringe ytterligere fra den øvre flate 34 av gjennomhullingshodet enn den andre skjæretann 62, slik at det første skjæreelement 60 som strekker seg fra toppen av en andre skjæretann 61 til toppen av den andre skjæretann 62, står på skrå i forhold til den øvre flate 34 av gjennomhullingsselementet.

En andre utførelse som av søkeren kalles en "dobbelnebbet" gjennomhullingsanordning vil nå bli beskrevet under henvisning til fig. 18-25. Det vil fremgå at denne utførelsen er lik den som er vist på fig. 9 unntatt at gjennomhullingshodene eller tennene er anbrakt i et "rygg-mot-rygg"-forhold, slik at åpningene vender bort fra hverandre snarere enn mot hverandre som vist på fig. 9.

Med små utstøtende partikler (typisk i størrelsesområdet 20-100 μm i diameter), kan pulver lett evakueres fra en blære ved å bruke et gjennomhullingsselement med konvensjonelle gjennomhullingshoder. Imidlertid inneholder flere formuleringer enten store partikler med partikkelstørrelse mellom 100 og 500 μm eller agglomereringer med mindre partikler i et tilsvarende størrelsesområde. Et konvensjonelt gjennomhullingshode vil mindre sannsynlig grundig evakuere disse pulverne ettersom strømningsbanen mellom innløpet og utløpet ikke er tilstrekkelig åpent og frembringer "døde" områder hvor pulveret kan bli fanget. Oppfinnelsen løser denne begrensning ved å frembringe en større åpning som ikke forstyrres av en flik ettersom fliken befinner seg bak gjennomhullingshodet og ved å rette luftstrømmen slik at den beveger seg langs arealet bak flikene og nær endene av blæren.

På fig. 18A-18C er det vist undersiden av et blærelokk 3 hvor to gjennomhullingshoder 70 som danner del av samme gjennomhullingsselement, har blitt satt inn. Hvert gjennomhullingshode 70 er i form av et bladlignende element som omfatter en første leggdell 71 som generelt strekker seg i innsettelsesretningen eller som

bare står på skrå i forhold til innsettelsesretningen i mindre utstrekning som vist, og et andre ben 72 som strekker seg i en mer sideretning fra enden av det første ben 71 og overhengende åpninger 74 anordnet i blærelokket 3 ved hver av gjennomhullingshodene 70. Etter hvert som den andre bendel 72 av hvert
5 gjennomhullingshode 70 punkterer lokket 3 for å danne åpninger 74, vil det frembringe fliker 73 som er brettet ned i blæren og ligger mot den første bendel 71 for ikke å blokkere luftstrømmen gjennom åpningene 74 i lokket 3.

Selv om gjennomhullingshodene 70 ligger med ryggen mot hverandre, dvs. at ryggen av hver første leggdell 71 av hvert gjennomhullingshode 70 vender mot
10 hverandre samt innerflaten av folieflikene 73, behøver det ikke å være i sideveis tilpasning som vist på fig. 18C. Tvert imot kan gjennomhullingshodene 70 være forskjøvet fra hverandre som vist på fig. 18A eller 18B og ikke i retningen vist av "X" for å oppmuntre til en større virvling av luftstrøm som passerer gjennom blæren 1. På fig. 18C er gjennomhullingshodene 70 fullstendig tilpasset mens på fig. 18B overlapper
15 gjennomhullingshodene 70 delvis i "X"-retningen. På fig. 18A fins det ingen overlapning mellom gjennomhullingshodene i det hele tatt, og derved frembringes en mer "S"-formet strømningsbane mellom åpningene 74.

Nedenstående tabell viser evakueringsdata for flere grader av laktose brukt for inhalering. Den konvensjonelle inhaleringslaktose (Respitose SV003, DMV
20 International Pharma, Nederland) blir evakuert gjentatte ganger som vist av reststandardavvikelsen (RSD) av både den konvensjonelle gjennomhullingskonstruksjonen og gjennomhullingshodet ifølge oppfinnelsen. Den større Capsulac-grad blir ikke evakuert gjentatte ganger konvensjonelt. Med gjennomhullingshodet ifølge oppfinnelsen blir imidlertid evakueringsrepeteringsevnen
25 som vist av reststandard avvikelsen (RSD) betydelig forbedret.

Laktose	Informasjon		Typisk partikkel-størrelse (µm)	Gjennom-snittlig eks-blære (%)	RSD % eks-blære	Område eks-blære (%)	Gjennom-hullings-hode
Respitose SV003	silt laktose, inhaleringsgrad		60	98,5	2,7	94-104	Kjent teknikk fig. 11
Respitose ML001	malt laktose,	inhaleringstrad	45	97,6	3,4	90-102	Utførelse fig. 18
Capsulac 212-355 µm	stor laktose	spaltet	250	89,6	20,4	37-112	Kjent teknikk fig. 11
Capsulac 212-355 µm	stor laktose	spaltet	250	92,6	3,7	84-98	Utførelse fig. 18

13 mg blærefylling; 55 L/min strømningsrate. (Capsulac 60, Meggle AG, Tyskland, siktet for å oppnå fraksjonen som passerer gjennom en 355 µm sikt blir opprettholdt av en 212 µm sikt)

Sammenligning av utførelsen av forskjellige laktosegrader ved å bruke en konvensjonell gjennomhulling med den doble nebbgjennomhullingsanordning

Fig. 19 viser en praktisk implementering av gjennomhullingshodene vist på fig. 18 som omfatter et gjennomhullingselement 75 hvorfra gjennomhullingshodene 70 begge står opp fra. Gjennomhullingselementet 75 har tilsvarende konstruksjon som gjennomhullingselementet vist på fig. 11, unntatt at gjennomhullingshodene har forskjellig konfigurasjon. Som beskrevet under henvisning til fig. 11, kan gjennomhullingselementet omfatte en hovedlegemedel 33 med en øvre flate 34 som ligger kant i kant mot den øvre flate av lokk 3 av en punktert blære når gjennomhullingshodet 70 helt har trengt inn i blæren 1. Gjennomhullingshodene 70 omfatter en gjennomhullingstann 70a som står opp fra den øvre flate 34 og en annen gjennomhullingstann 70b som står opp fra et frigjorte eller inntrykket område 34a av den øvre flate 34. Åpninger 37, 38 er anordnet i den øvre flate 34 og det fordypede område 34a under tannen 70a, 70b. Åpningen 38 danner et innløp for luftstrømmen inn i blæren mens åpningen 37 danner et luftstrøms/medikamentutløp fra blæren.

Som beskrevet under henvisning til fig. 18, har hver gjennomhullingstann 70 en første bendel 71 som står overfor overflaten 34, 34a og en andre bendel 72 som

strekker seg sideveis fra enden av den første bendel 73 for å strekke seg minst delvis over åpningene 37, 38. Det vil fremgå at første og andre bendeler 71, 72 blander seg med hverandre i området av en krumning 76 mellom dem. Den distale ende av den andre bendel 72 har en første skjærekant 77 som foretar en innledende kontakt med lokket 3 av en blære 1 under innsettelse og skjærer et første snitt i lokket 3 for å danne en flik 73 som deretter blir brettet vekk av gjennomhullingshodet 70 etter hvert som det beveges ytterligere gjennom lokket 3 inn i blæren 1. Andre skjærekanten 77a strekker seg langs hver side av gjennomhullingshodet 70 fra den første skjærekant 77 til overflaten 34, 34a for å skjære andre slisser i blærelokket vesentlig i rett vinkel i forhold til slissen formet av det første skjæreelement 77 og derved danne en vesentlig rektangulær flik av folie festet til resten av blærelokket 3 langs bare en kant som blir skjøvet inn i blæren 1 av gjennomhullingshodet 70 etter hvert som det fortsetter å trenge inn i blæren 1.

Et bærebelt 78 strekker seg fra den distale ende av den andre bendel 72 mot overflaten 34, 34a nær åpningen 37, 38 selv om dette bærebelt 78 ikke er vesentlig og kan utelates.

Ut fra side- og endesnittene på fig. 20 og 21, vil det fremgå at den andre bendel 72 er vinklet vekk fra horisontal eller planet av blærelokket 3 i to retninger, slik at bare en slisse 79 av skjærekanten 77 foretar den innledende kontakt og snitt inn i blærelokket 3. Resten av den andre bendel 72 faller vekk fra spissen 79 mot den første bendel 71 og den øvre flate 34, 34a av gjennomhullingsselementet. Spissen 79 er det høyeste punkt av gjennomhullingshodet 70 og er lengst bort fra overflaten 34, 34a. Gjennomhullingshodene 70 er konfigurert slik at spissen 79 er mot midten av blæren 1 ettersom blæren er dypere på dette punkt og således i stand til å oppta gjennomhullingshodet uten å komme for nær blæreveggen som vist på fig. 21.

Oppfinnerne har funnet at det må være en tilstrekkelig skjærevinkel til folien for å sikre en nøyaktig og konsekvent gjennomhulling. Disse vinklene dannet av "alfa" og "beta" på fig. 20 og 21 er typisk i området 5 til 55°. Større vinkler er mindre ønskelig ettersom de kan begrense luftstrømmen gjennom gjennomhullingsselementet. Skjærekanten 77 kan gjøres kortere ved å fjerne en del 80 av den andre bendel 72 i den nedre ende av skjærekanten fjernt fra skjærespissen 79 som vist på fig. 19-21.

Gjennomhullingshodene 70 beskrevet under henvisning til fig. 19 er av den "lukkede" type, dvs. at første og andre bendeler 72, 73 er helt ubrutte vegger. I en modifisert utførelse kan imidlertid gjennomhullingshodene være av den "åpne" type hvor det sentrale området 81 av første og andre bendeler 72, 73 blir skåret vekk for å danne en åpning derigjennom som vist på fig. 21-23 og 25. Selv om den lukkede versjon gir mer kontroll over retningen av luften som trenger inn i blæren, gir den åpne versjon en økt luftstrøm. Det vil fremgå at åpningen 81 kan ha enhver størrelse og kan være slik at bendelene 71, 72 blir vesentlig i form av en tråddamme i motsetning til et

bladlignende element som antydnet av modifikasjonen vist på fig. 23 hvor gjennomhullingshodene frembringer en mye større åpning i blærelokket 3.

For å tilveiebringe ytterligere kontroll over luftstrømmen, kan en eller flere sidevegger 82 tilveiebringes for delvis å omslutte gjennomhullingshodet som vist på
5 fig. 24 og 25.

To andre utviklinger av "envelop"-typen av gjennomhullingsselementet beskrevet under henvisning til fig. 14 og 15, vil nå bli beskrevet.

Fig. 26 er et perspektivriks av et gjennomhullingsselement som er likt gjennomhullingsselementet beskrevet under henvisning til fig. 11, 15 og 19-25 med
10 unntagelse av at gjennomhullingshodene har en annen eller "dobbel-U"-formet konfigurasjon for vesentlig å løse eller minske problemene nevnt nedenfor.

Når gjennomhullingsselementet er sprøytetstøpt polymer, blir skarpheten av skjærekantene bestemt av den minste radius som kan oppnås fra sprøytetøpningsprosessen for et gitt materiale. Den minste radius som kan oppnås med
15 et materiale, f.eks. ABS på skjærekantene er typisk 50 mikron som er relativt grovt sammenlignet med f.eks. kanten som kan oppnås på et metallbad. En vanlig polymer, f.eks. ABS anses også å være mykere enn metall som også påvirker skjærekvaliteten. Dette betyr at en formet, rund envelop gjennomhullingsanordning under enkelte forhold med gjennomhulling og især med svakere lokkfolie, kan falle sammen snarere
20 enn å danne to tydelig definerte åpninger. En årsak til dette er at når en skjæring anordnes nær midten av blærelokket mot kanten av blæren, blir folien som skjæres mindre godt støttet enn f.eks. når en utskjæring foretas fra utsiden mot midten av blærelokket.

Oppfinnelsen er utformet for å løse ovennevnte problemer og frembringe et
25 mindre skjæremønster i det grunne envelop gjennomhullingsselementet beskrevet under henvisning til fig. 14 og 15, men på en mer konsekvent og styrt måte.

Som det fremgår av fig. 26 omfatter hvert gjennomhullingshode 85 et par generelt "U"-formede elementer 85a, 85b. Hvert U-formede element omfatter et par poster 86 som står opp fra overflaten 34, 34a av gjennomhullingsselementet på hver side
30 av en luftstrømsåpning 37, 38. En brodel 87 strekker seg fra toppen av hvert motstående par av poster 86 i en oppadvendt vinkel og mot hverandre, slik at de møtes ved en spiss 88 på et midtpunkt mellom postene 86.

I tillegg til å være vinklet i en oppadvendt retning vekk fra åpningene 37, 38 og overflaten 34, 34a av gjennomhullingsselementet, blir brodelene av hvert U-formede element 85a, 85b tilknyttet samme åpning 37, 38 vinklet innover eller lener mot
35 hverandre på samme måte som de andre skjæreelementer 48, hvor utførelsen på fig. 14 og 15 er vinklet innover og danner en V-form som peker mot det første skjæreelement 50.

Brodelene 87 er flerfasettert og en skjærekant 89 er formet mellom to flater 90, 91 som strekker seg oppover fra hver post 86 mot en skjærespiss ved spissen 88 mellom brodelene 87. En annen skjærekant 92 strekker seg fra spissen 88 av hvert U-formet gjennomhullingsselement 85a, 85b i retning mot det andre U-formede gjennomhullingsselement 85a, 85b i forbindelse med samme åpning 37, 38.

Skjæremønsteret produsert i lokket 3 av en blære er vist på fig. 27 hvorfra det vil fremgå at spissen 88 av hvert gjennomhulningshode foretar et innledende snitt i lokk 3 som vist av "A" på tegningen. Ytterligere innsetning av gjennomhulningshodene inn i blæren får skjærekantene 89 til å skjære slisser 93, 94 i blærelokket som strekker seg fra punktet for det innledende snitt "A" utover mot kanten av blærelokket 3. Det vil fremgå at det fins vesentlig ikke noe skjæreelement som strekker seg mellom hvert par av U-formede gjennomhulningshoder og således blir blærelokket 3 sprengt åpent mellom de innledende punkter av snittet "A" som vist av den stiplede linje "B" på tegningen. Som følge av slissing og sprengning gjennom blærelokket 3, blir to par generelt trekantformede eller trapesformede fliker 95, 96, 97, 98 formet og brettet langs brettelinjer 97 i blæren 1 av gjennomhulningshodene under inntrengning i blæren 1. Selv om det ikke fins noe skjæreelement mellom hvert par av gjennomhulningshoder vil det fremgå at skjærekanten 92 oppfyller funksjonen med å innlede en slisse som strekker seg mellom de første snittpunkter "A" før sprengning.

Som beskrevet under henvisning til fig. 16, kan gjennomhullingsselementet reguleres for å trenge inn i blæren 1 på en vesentlig lineær bane som strekker seg i rett vinkel i forhold til blærelokkets 3 plan. Imidlertid er det også tenkt at gjennomhullingsselementet kan monteres på en svingende aktuator (f.eks. som beskrevet i søkerens samtidig søkte søknad PCT/GB2004/004416 som nå har blitt publisert som WO 2005/037343 A1) slik at gjennomhulningshodene følger en krummet bane inn i en blære 1 og således nærmer seg lokket 3 noen få grader i forhold til normalen og har en komponent av bevegelse i en retning parallelt med planet av lokket 3. I dette tilfellet fører bruk av gjennomhulningshoder beskrevet i det foregående avsnitt i at flikene 95 lengst bort fra svingaksen blir forstørret og flikene 96 nærmest svingaksen blir redusert i størrelse som vist på fig. 28B.

For kompensasjon kan en mer fremtredende avskråning tilveiebringes av flaten som strekker seg fra skjærekanten av gjennomhullingsselementene nærmest svingaksen. Imidlertid må det utvises forsiktighet for ikke å øke avskråningen for meget ettersom dette kan ha en negativ virkning på gjennomhullingsmønsteret og fører til uregelmessig gjennomhulning. Gjennomhullingsselementer med gjennomhulningshoder med mer fremtredende avskråninger er vist på fig. 29A, 29B og 29C. På figur 29A er avskråningen fremtredende til et mellomtrinn mens på fig. 29B er avskråningen fullstendig fremtredende.

I en foretrukket utførelse som vist på fig. 29C, blir de to flatene 91 på gjennomhulningselementene nærmest svingaksen vridt for å forme 3D krummede flater som gjennomskjærer for å skape et blad. Bladet vender bort fra svingaksen og i retningen av en bevegelseskomponent innretning parallelt med lokkets 3 plan. Bladet er vinklet mellom 5 og 30 grader og fortrinnsvis mellom 10 og 20 grader i forhold til den fremtredende retning av gjennomhulningshodene fra deres bærere. I utførelsen på fig. 29C er vinkelen 15 grader. Bladet møter flatene 90 ved et punkt. Under gjennomhulning foretar denne spissen eller punktet et første innsnitt. Bladet trenger deretter gjennom folien og sikrer at den V-formede slisse som er nødvendig for å oppnå en repeterbar sprengning under ytterligere gjennomhulning, blir opprettholdt inntil sprengningen selv når det fins en komponent av bevegelse parallelt med lokkets 3 plan.

I en annen variasjon av det forannevnte "dobbel-U"-formede gjennomhulningshodet vist på fig. 30, strekker en bro 99 seg mellom hvert par av brodelene 87. Broen 99 virker for å sikre at sprengningen av lokket 3 mellom de innledende snittpunkter merket "A" på fig. 27 oppnås på en mer nøyaktig og repeterbar måte.

Det er også tenkt at broen 99 ikke strekker seg helt mellom hvert par av brodeler 87 og kan festes bare til en. Broen 99 kan ha en generelt krummet, perifer flate, dvs. at den kan være sylindrisk, slik at den sprenger gjennom lokket 3 i motsetning til å skjære den. Det vil også fremgå at broen 99 er anbrakt mellom spissen 88 av brodelene 87, slik at et innledende snitt og slisser blir skåret av skjærekantene 92 før kontakten mellom broen 99 med lokket 3. Som nevnt ovenfor blir innledende slisser skåret i lokket 3 mellom to punkter av innledende snitt "A" av skjærekantene 92 for å gjøre det lettere å regulere sprengning gjennom lokket 3 av broen 99.

En andre utvikling av envelop gjennomhulningselementet kjent som "dobbel kryss"-gjennomhulningsanordning vil nå bli beskrevet under henvisning til fig. 31-36.

Det har tidligere vært nevnt, i forbindelse med utførelsen på figurene 14 og 15, at lengden av den første skjæretann 50 som strekker seg mellom de andre skjæretenner 48 kan varieres i den utstrekning at første og andre skjæretenner 48, 50 vesentlig danner en "X"-form i planriss.

I oppfinnelsen er den første skjæretann 50 utelatt helt, slik at de andre skjæretenner 48 alle møter ved samme spiss 100 som vist på fig. 30.

Hver skjæretann 48 avskråner til en skjærespiss 101 og sammen produserer de fire vesentlig trekantede fliker som hver har samme form og størrelse. Hver skjæretann 48 skjærer fra et innledende innsetningspunkt (merket "B" i to motstående retninger mot spissen og vekk fra den mot ytterkantene av blærelokket 3 som vist av pilene på fig. 32. Dette gir en mer konsekvent og regulert gjennomhulning av blærelokket 3.

Utgangspunktet for skjæring i blærelokket 3 er ideelt mot ytterkantene av blæren 1 for optimal skjæring hvor lokket 3 er bedre støttet. For at

gjennomhulningsanordningen kan trenge helt inn i blæren 1, kan det imidlertid være fordelaktig å bevege utgangspunktet for skjæringene opp halvveis mot midten av lokket, slik at punktene kan føres inn i blæren 1 etter gjennomhulnings, dvs. slik at skjærespissene 101 trenger inn i blæren 1 mot dens dypeste punkt.

5 I en modifikasjon av ovennevnte gjennomhulningsselement som vist på fig. 33, har gjennomhulningstennene 48 en utvidet del 102 nær roten for å gjøre det lettere å åpne flikene under gjennomhulningen. I en annen modifikasjon som vist på fig. 34, står noder eller andre fremspring 103 opp fra overflaten 34, 34a av gjennomhulningshodet mellom skjæretennene 48 og fra periferien av åpningene 37, 38 som hjelper til å skyve
10 flikene opp under gjennomhulningen.

En endelig utførelse kalles "firepunkts krone"-gjennomhulningsselement og er vist på fig. 35. Denne utførelse er vesentlig en kombinasjon av gjennomhulningsselementet av dobbelt U-typen vist på fig. 26 og dobbeltkrysstypen vist på fig. 30 og omfatter fire stående 105 stolper som strekker seg fra overflaten 34, 34a.

15 En arm 106 strekker seg på skrå innover og oppover fra enden av hver stolpe 105 og møtes ved en spiss 107. Enden av hver arm 106 er skåret vekk for å forme fire trekantformede flater 108 som hver har en spiss 109. Disse spissene 109 innleder fire snitt i blærelokket svært nær midten av lokket (se snittene merket "C" på fig. 36) og hver skjæretann skjærer deretter en slisse i lokket som strekker seg utover og innover
20 fra hvert snitt.

Mange modifikasjoner og variasjoner av oppfinnelsen som faller innenfor vilkårene for de etterfølgende krav vil fremgå for en fagmann og den foregående beskrivelse skal bare betraktes som en beskrivelse av foretrukne utførelser.

P a t e n t k r a v

1. Blæregjennomhulningshode for punktering av et lokk av en blære som
 5 inneholder en dose medikament for inhalering av en bruker, blæregjennomhulningshodet (85) omfatter et par separate, avstandsliggende skjærelementer (85A, 85B), idet hvert skjæreelement er utformet for å skjære en vesentlig V-formet slisse i lokket av en blære når innført deri slik at spissen av en V-formet slisse peker mot spissen av den andre V-formede slisse, hvert skjærelement
 10 (85a, 85b) har en V-formet primær skjærekant (89) for skjæring av den V-formede slisse i blærelokket, skjærekanten (89) som ender ved spissen (88) er konfigurert til å foreta et første snitt i et blærelokk, **karakterisert ved** at hvert skjæreelement (85a, 85b) omfatter en sekundær skjærekant (92), i det minste en av nevnte sekundære skjærekanter (92) strekker seg fra spissen (88) mot det andre kutteelementet (85a, 85b)
 15 for å initiere et snitt i blærelokket som strekker seg mellom spissen av hver V-formet slisse slik at blærelokket brister i en retning langs den initierte slissen mellom skjæreelementene (85a, 85b) når skjæreelementene går inn i blærelokket.

2. Blæregjennomhulningshode ifølge krav 1, **karakterisert ved** at det omfatter en
 20 overflate (34,34a) som har en luftstrømapning (37,38) deri, hvert skjærelement (85a, 85b) omfatter et par poster (86) som rager opp fra overflaten (34,34a) på begge sider av nevnte luftstrømapning (37,38) og en mangesidig brodannende seksjon (87) som strekker seg fra hvert par av postene i en vinkel og møtes i en spiss (88) ved et midtpunkt mellom de vertikale postene (86), den V-formede primære skjærekant og
 25 den sekundære skjærekant (92) er hver dannet på nevnte broseksjon (87) og strekker seg fra nevnte spiss.

3. Blæregjennomhulningshode ifølge krav 2, **karakterisert ved** at broseksjonene (87) av hvert skjærelement (85a, 85b) er vinklet mot hverandre.

30

4. Blæregjennomhulningshodet ifølge krav 2 eller krav 3, **karakterisert ved** at den primære skjærekant (89) er dannet ved enden av et skråkantet parti av skjærelementet (85a, 85b).

35 5. Blæregjennomhulningshodet ifølge krav 4, **karakterisert ved** at den skråkantede parti omfatter fire vinklede flater (90,91) som møtes ved den V-formede primære skjærekant (89).

6. Blæregjennomhulningshodet ifølge krav 5, **karakterisert ved** at de vinklede

flatene (91) på en side av den primære skjærekanten (89) møtes ved den sekundære skjærkanten (92).

7. Blæregjennomhulningshodet ifølge ett av kravene 1 til 6, **karakterisert ved** at
5 et brodannende element (99) strekker seg mellom skjæreelementene (85a, 85b) for å bryte gjennom den delen av blæren som strekker seg mellom spissen av hver V-formede spalte.

8. Blæregjennomhulningshodet ifølge ett av kravene 1 til 7, **karakterisert ved** å
10 stikke nærliggende hullåpninger i et lokk av en blære.

9. Blæregjennomhulningshodet ifølge krav 6 montert til en aktuator som har en dreieakse, **karakterisert ved** at de vinklede flatene (90) på skjæreelementet (85b) som
ligger nærmest dreieaksen, er mer fremtredende enn de skråstilte flatene (91) på det
15 andre skjæreelement (85a).

1/21

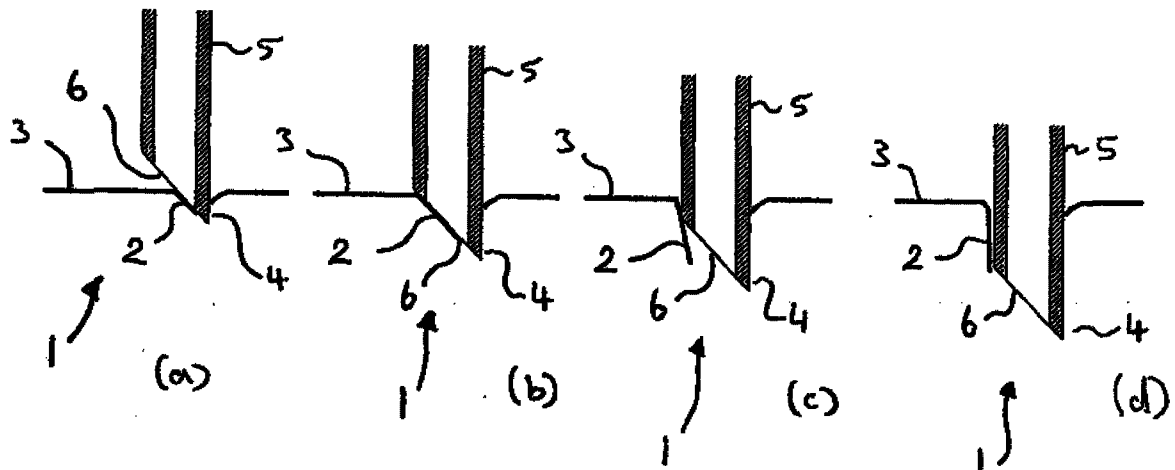


FIGURE 1
(PRIOR ART)

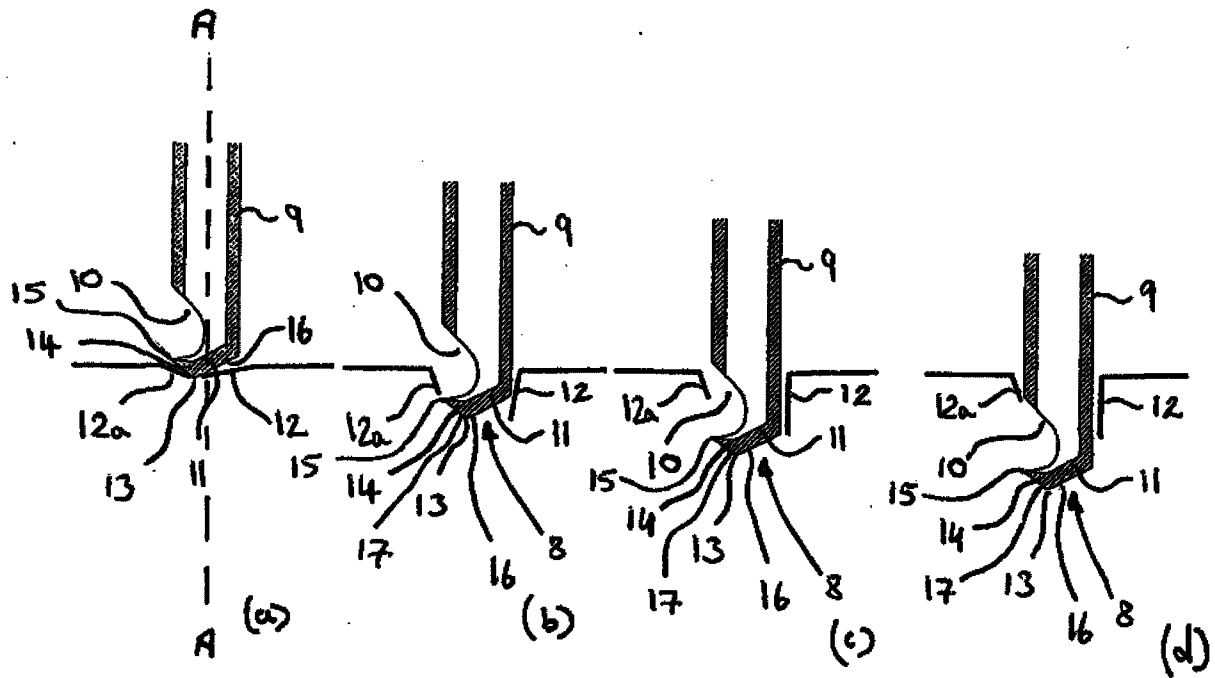


FIGURE 2

2/21

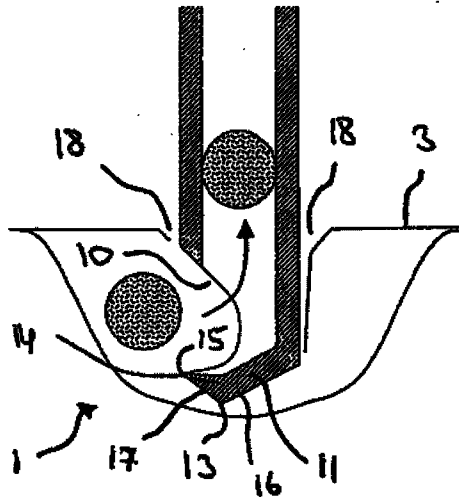


FIGURE 3

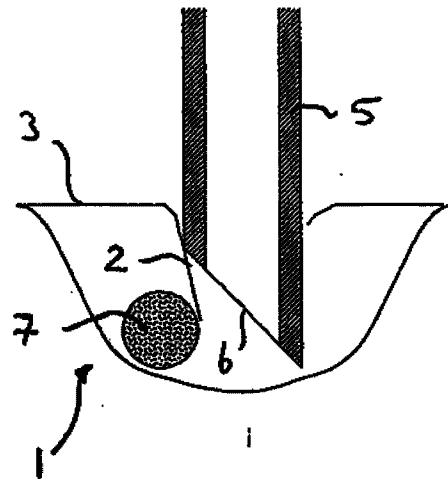
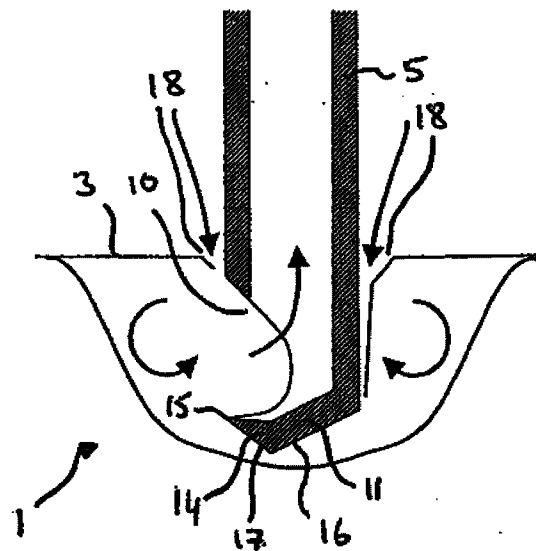
FIGURE 4
(PRIOR ART)

FIGURE 5

3/21

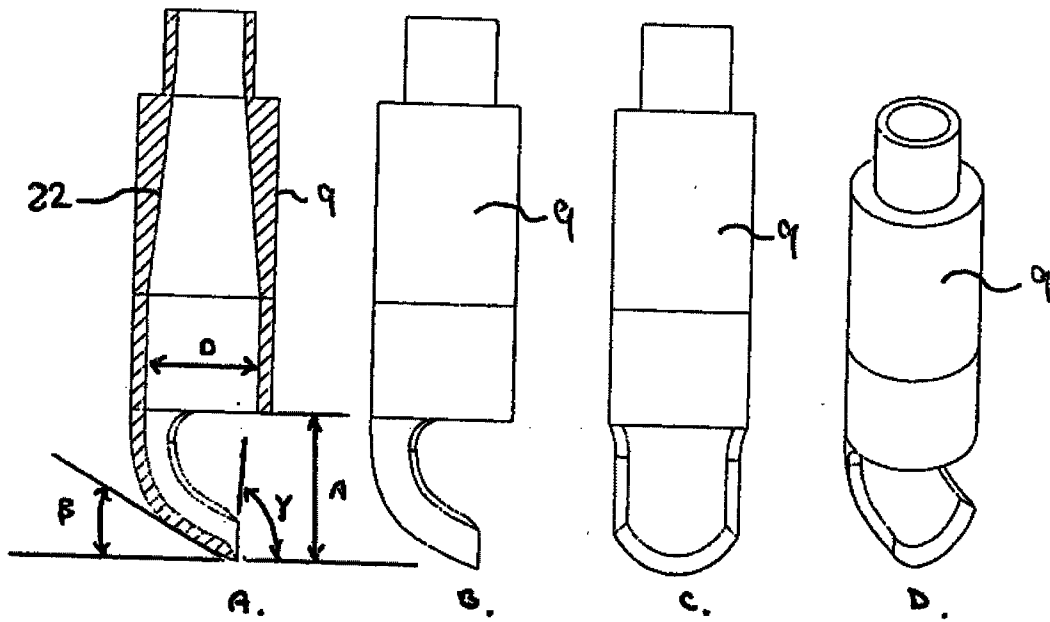


FIGURE 6

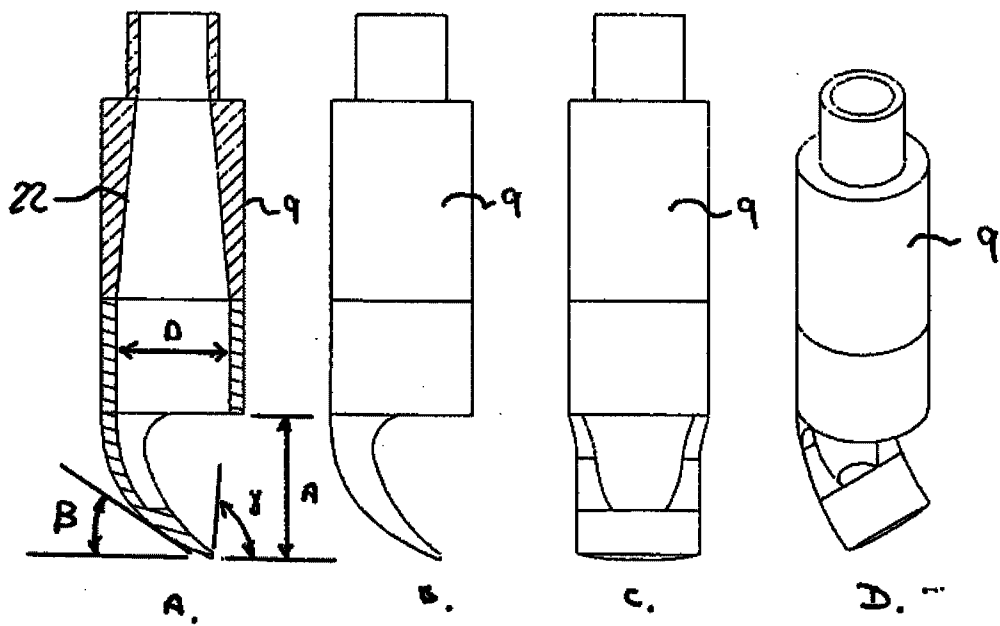


FIGURE 7

4/21

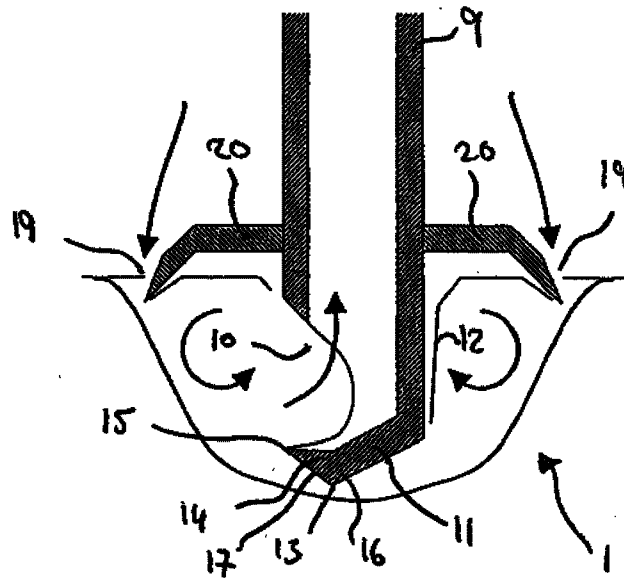


FIGURE 8

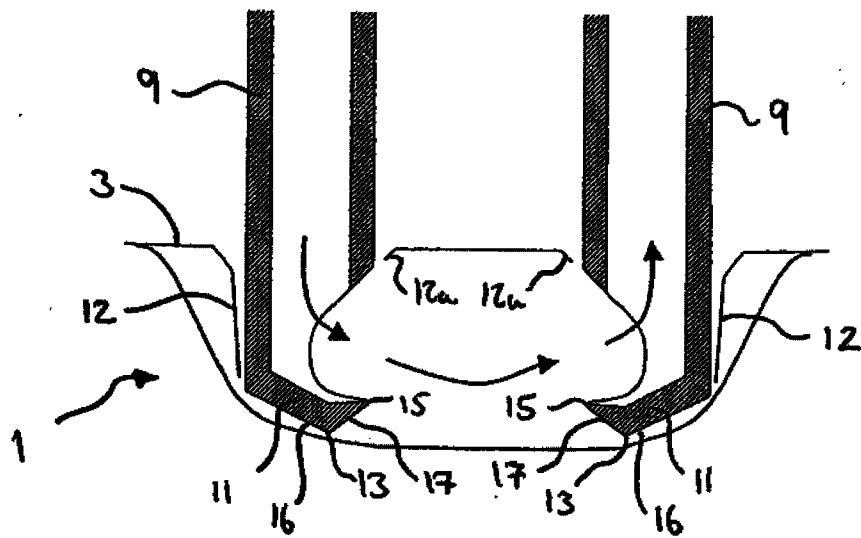


FIGURE 9

5/21

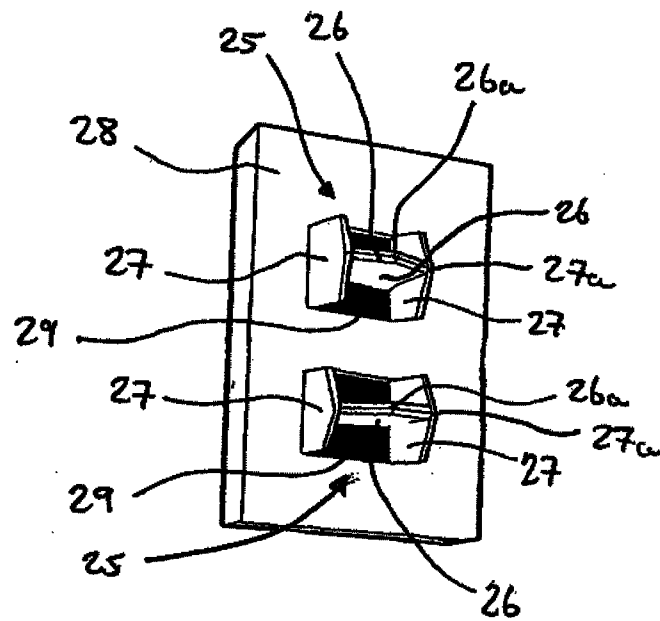


FIGURE 10A
(PRIOR ART)

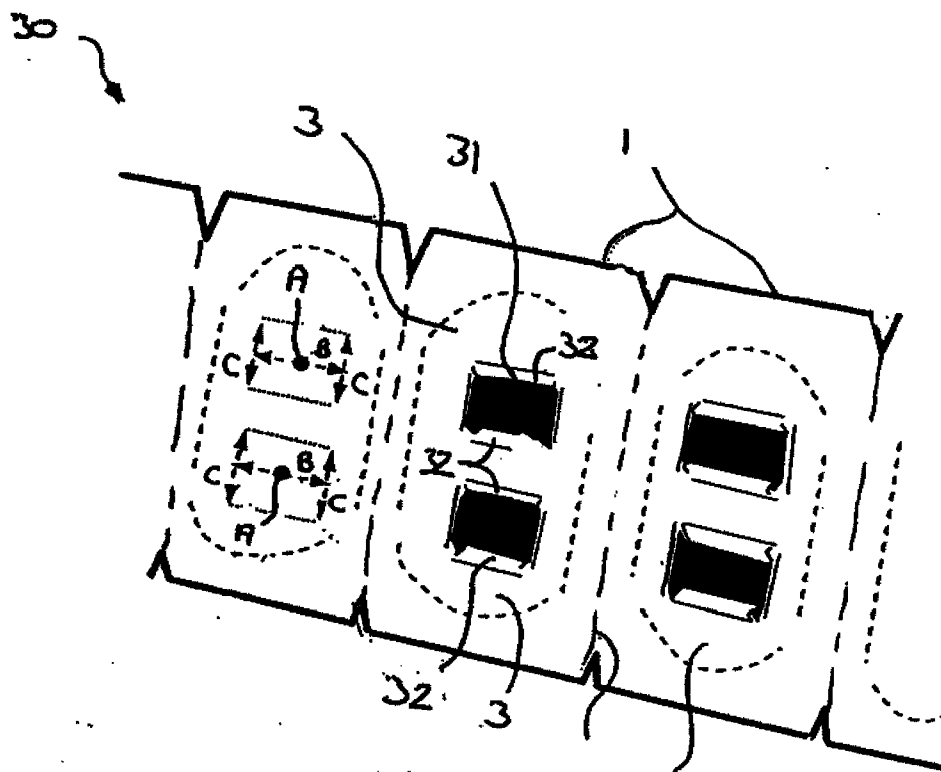


FIGURE 10B
(PRIOR ART)

6/21

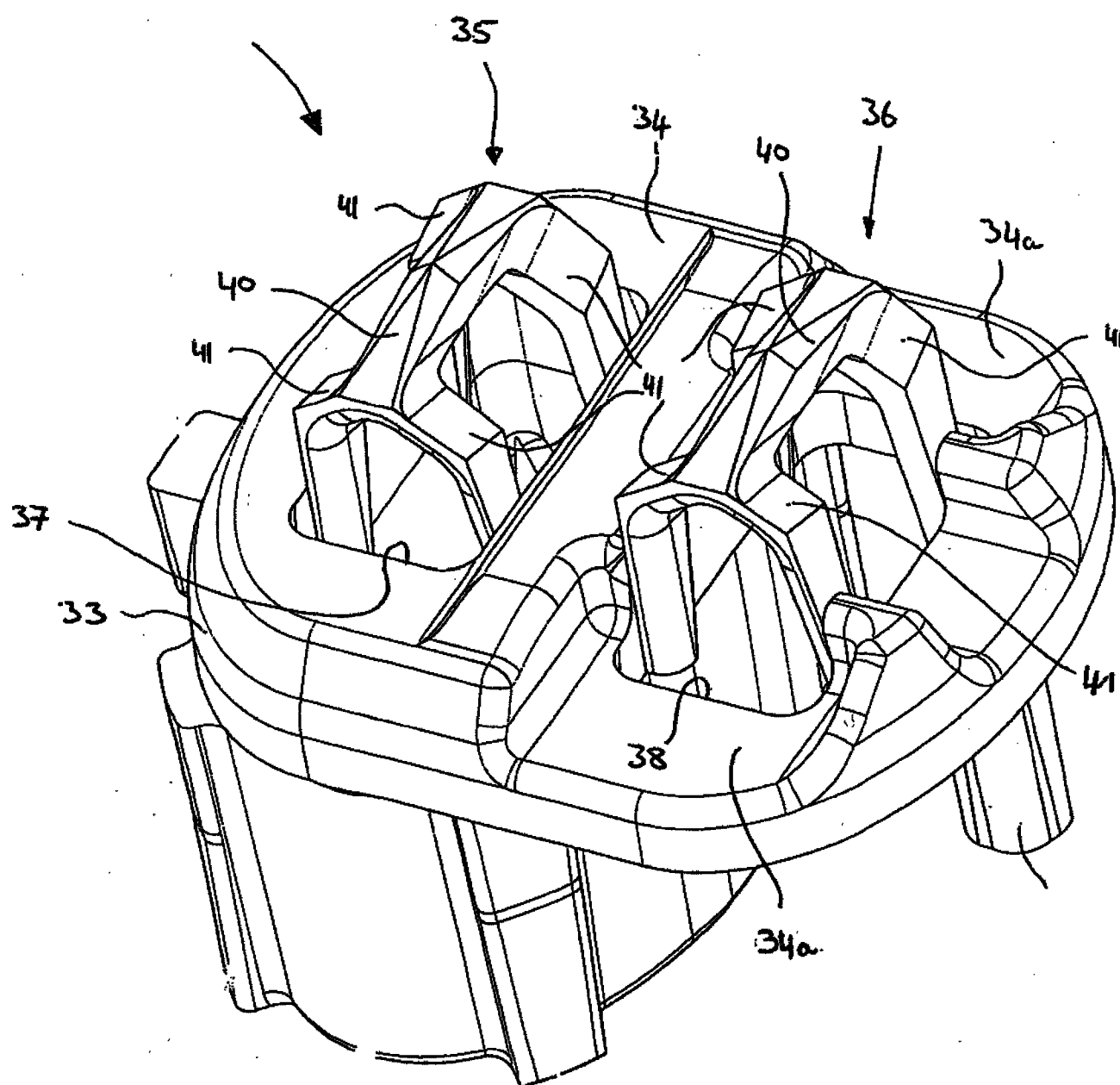


FIGURE 11
(PRIOR ART)

7/21

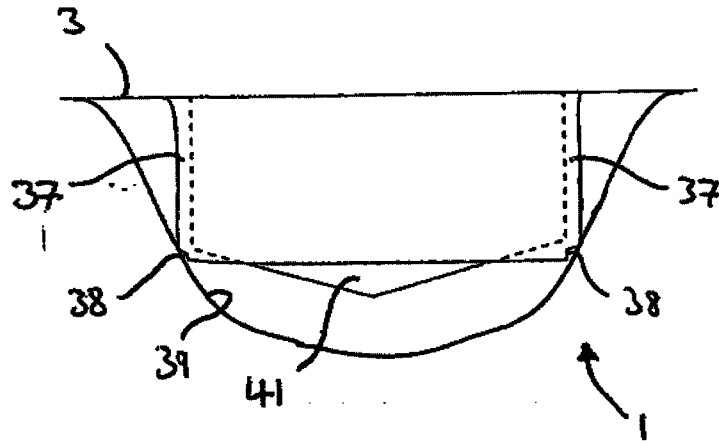


FIGURE 12
(PRIOR ART)

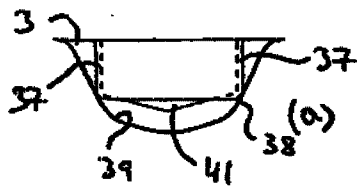
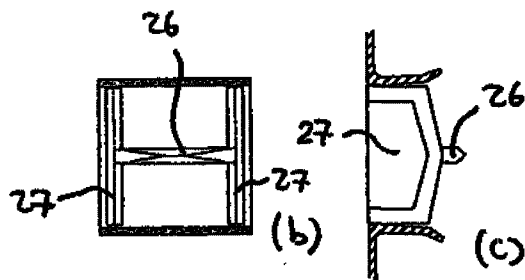
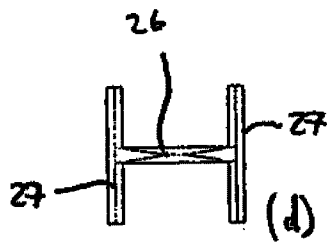


FIGURE 13
(PRIOR ART)

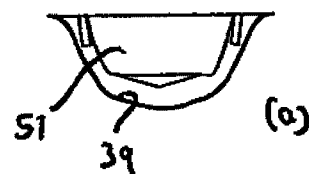
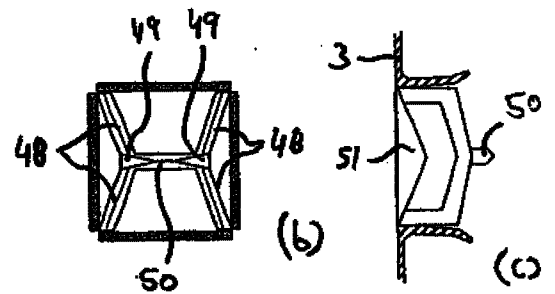
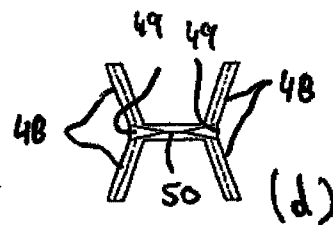


FIGURE 14

8/21

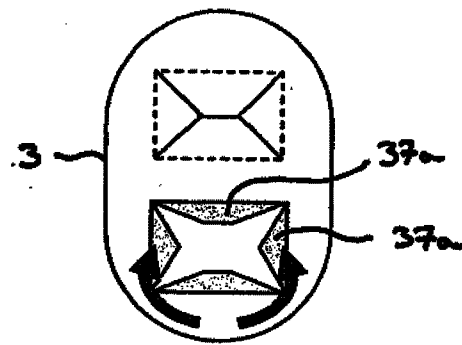


FIGURE 14 E

9/21

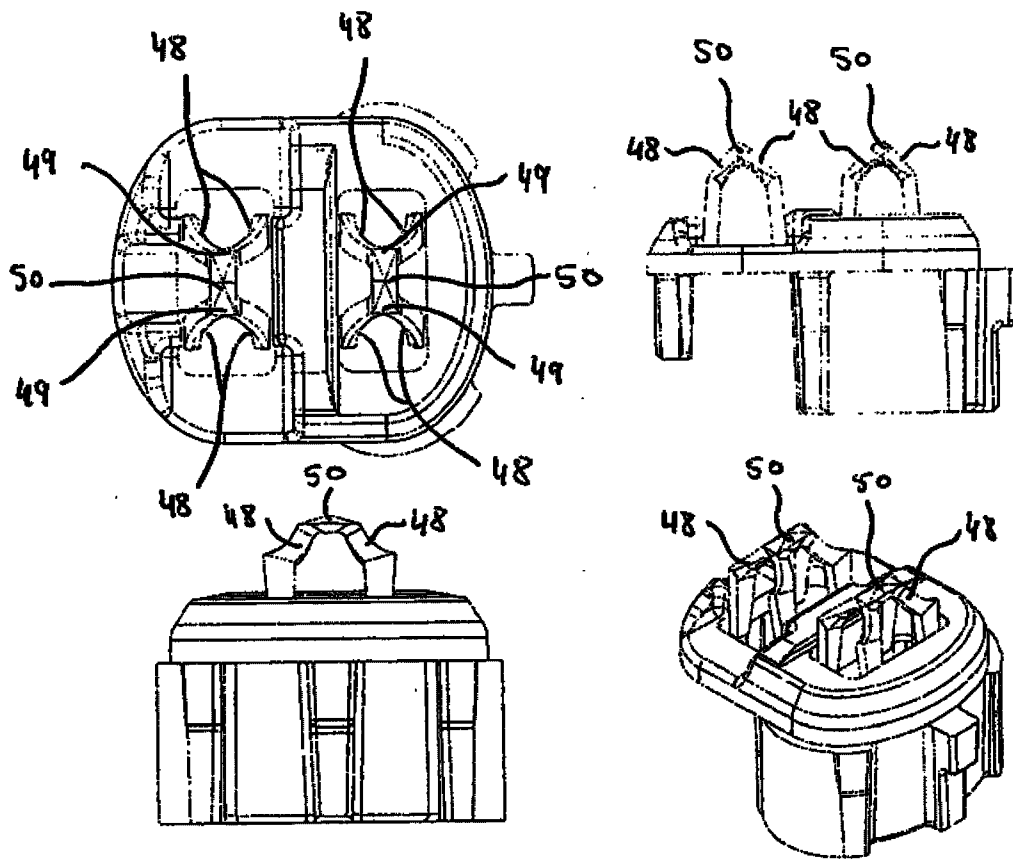


FIGURE 15

10/21

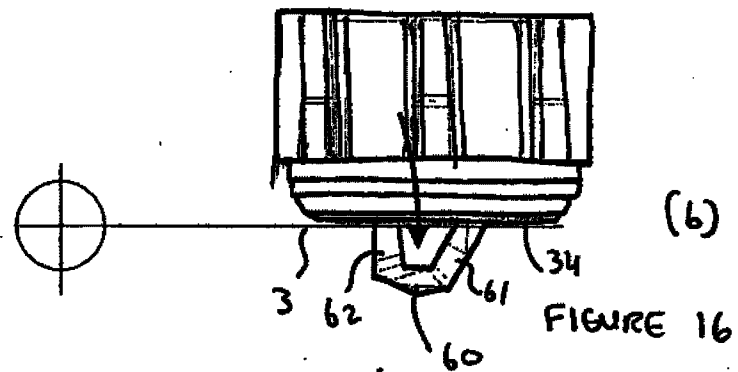
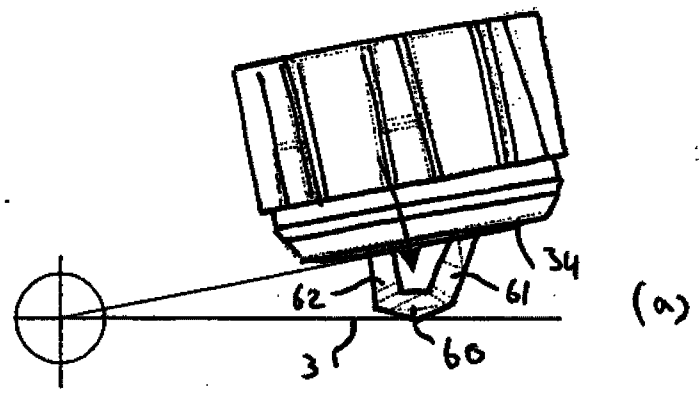


FIGURE 16

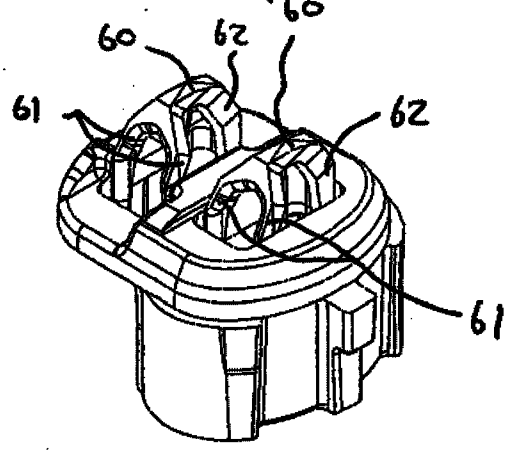


FIGURE 17

11/21

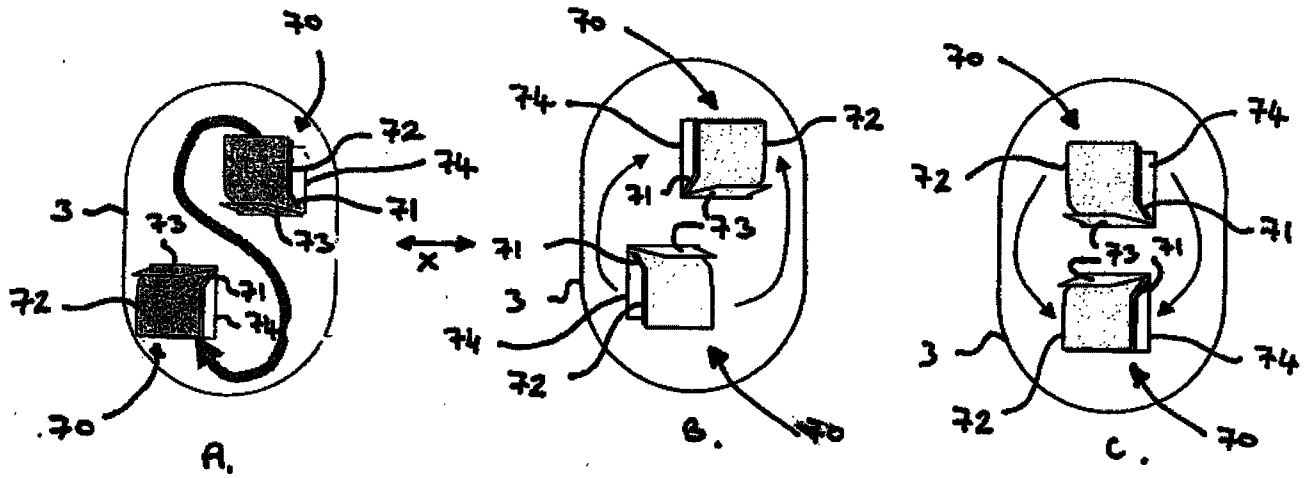


FIGURE 18

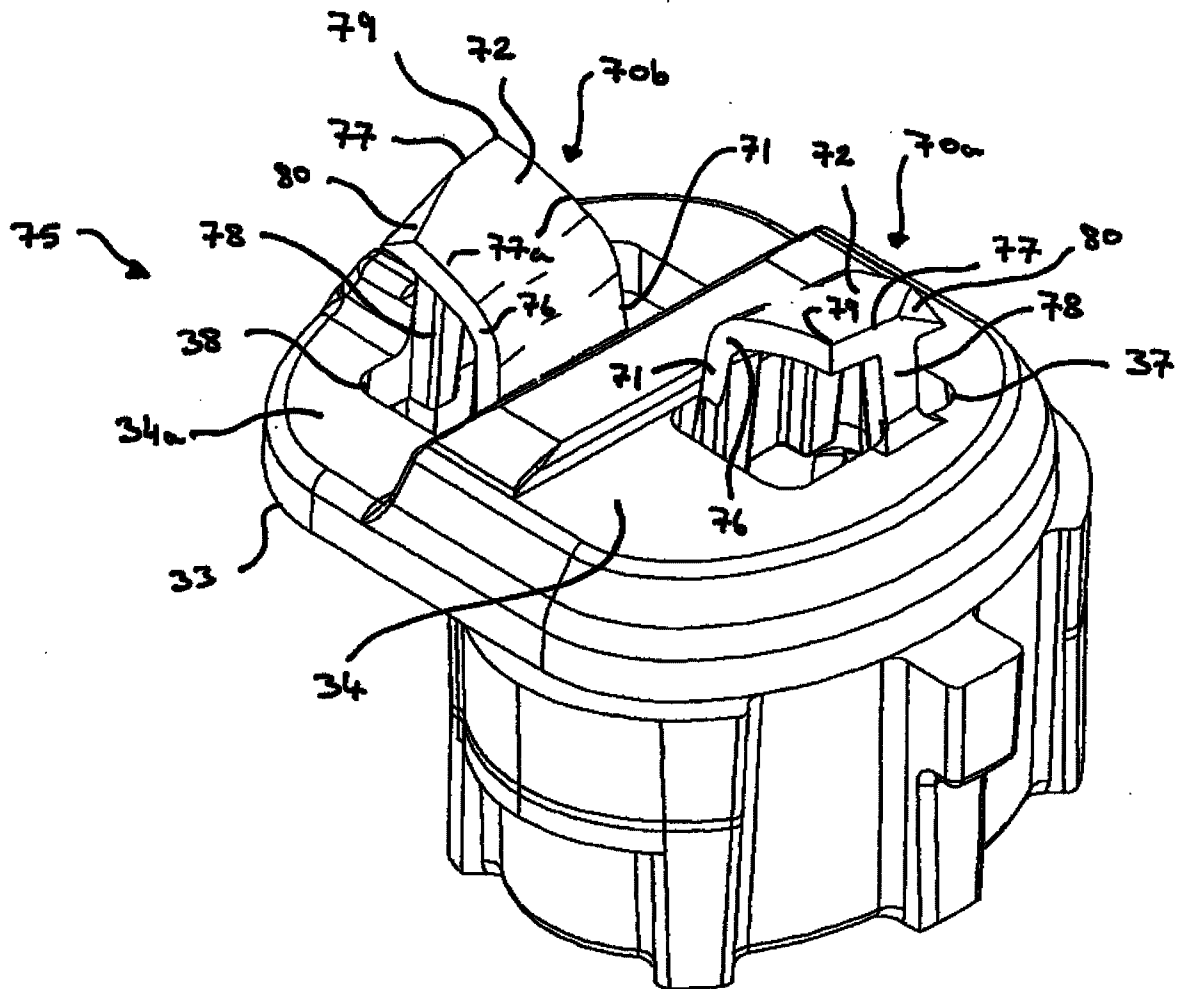


FIGURE 19

12/21

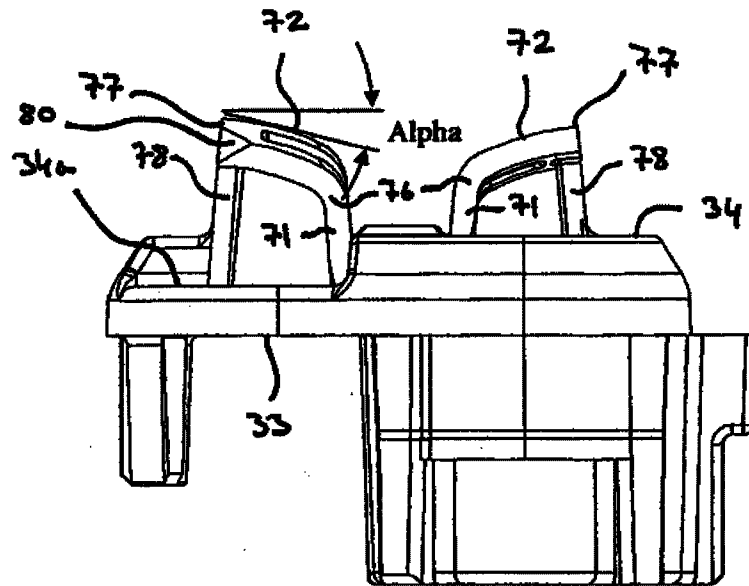


FIGURE 20

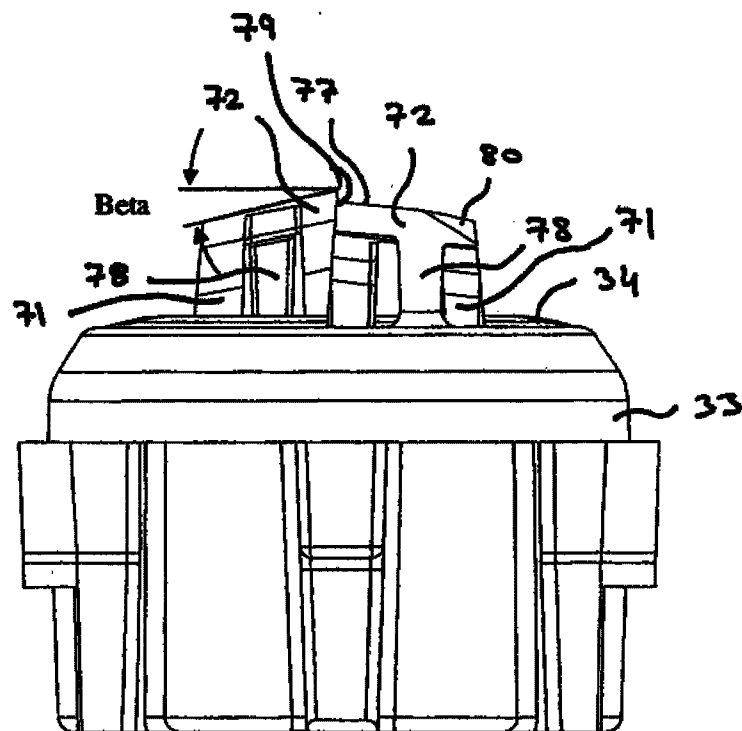


FIGURE 21

13/21

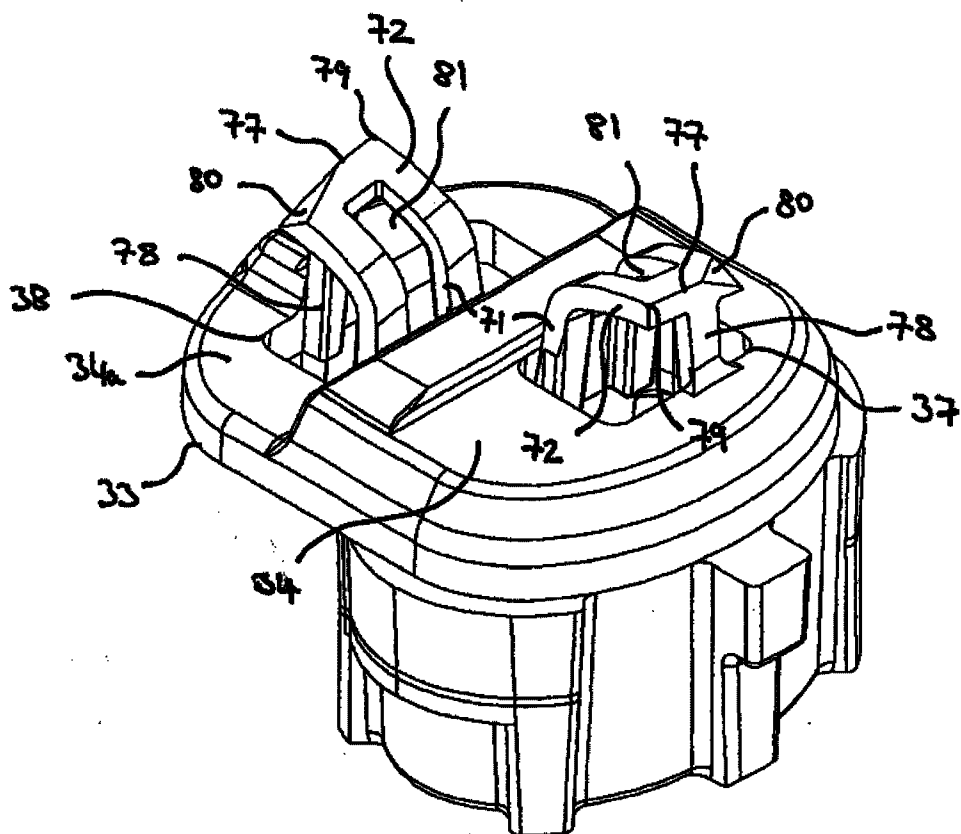


FIGURE 22

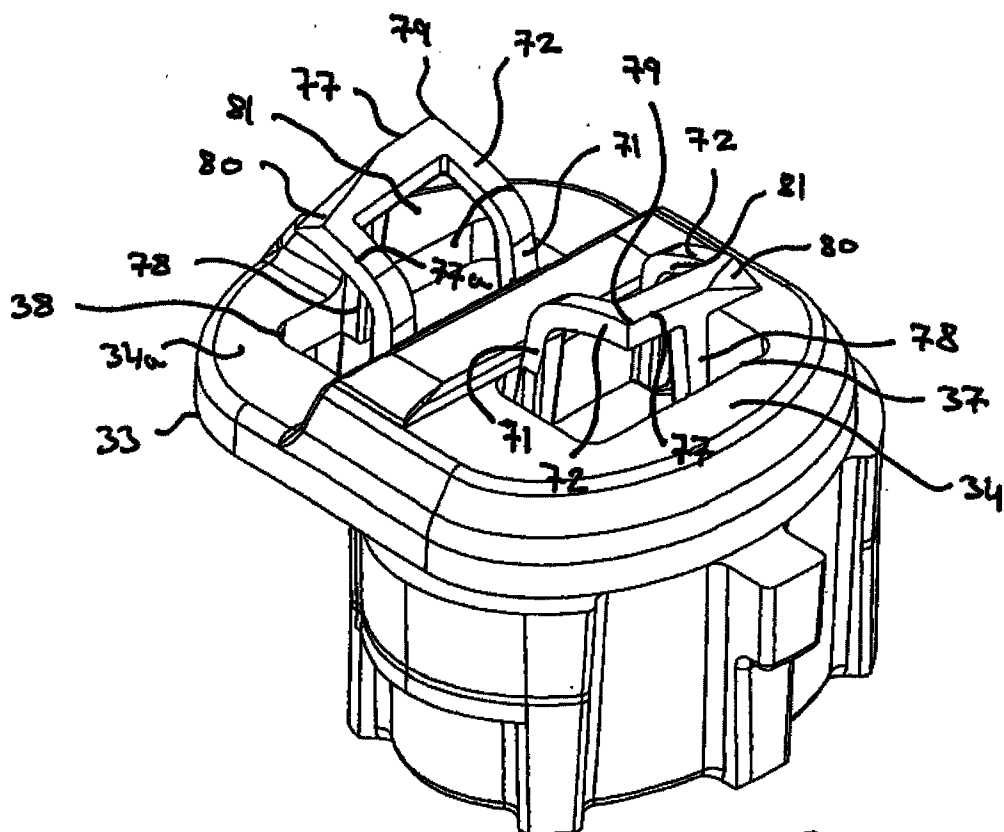


FIGURE 23

14/21

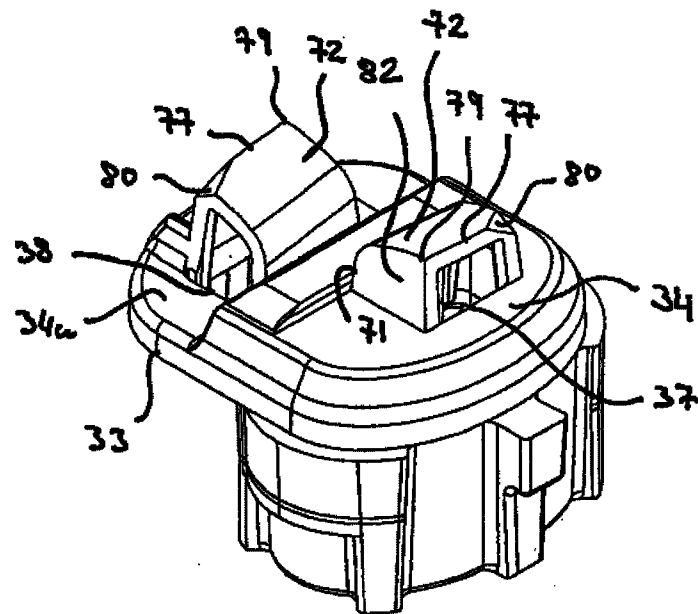


FIGURE 24

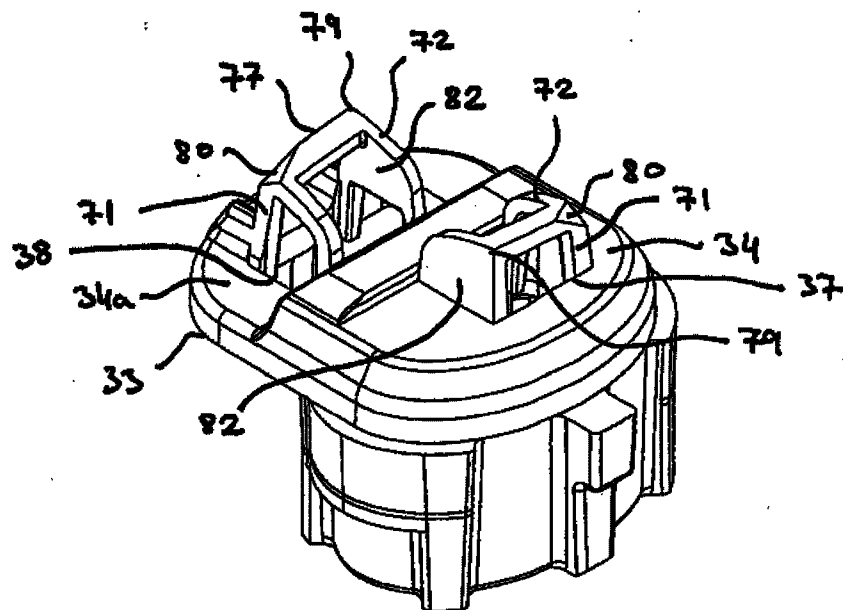


FIGURE 25.

15/21

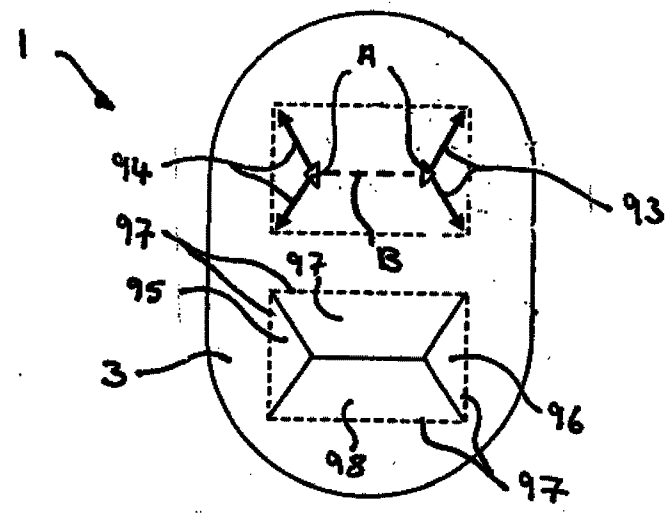


FIGURE 27

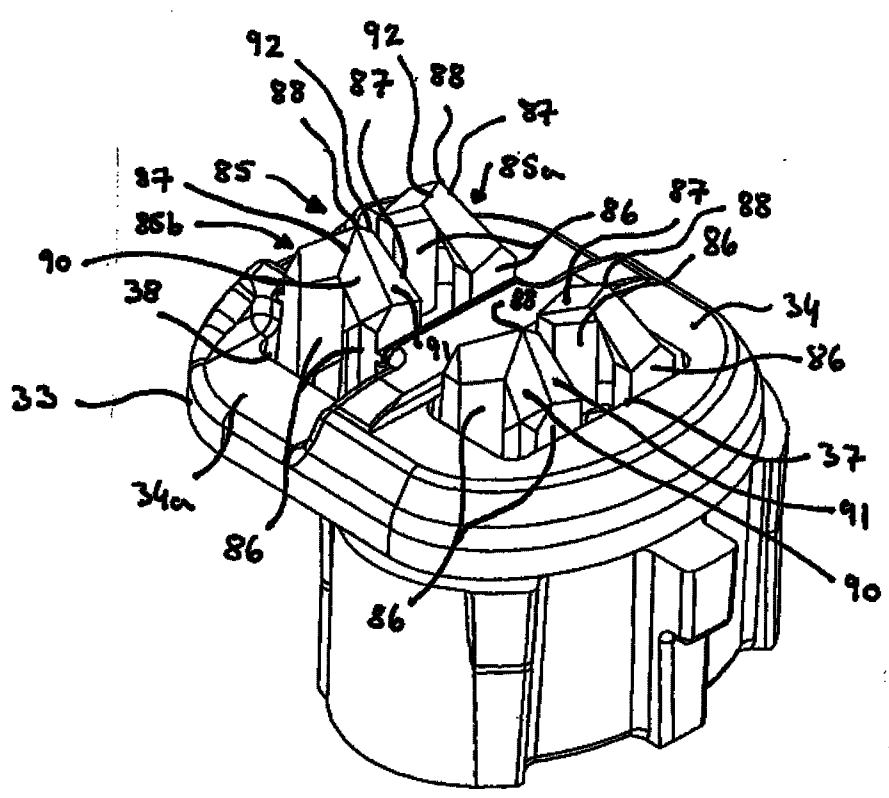


FIGURE 26

16/21

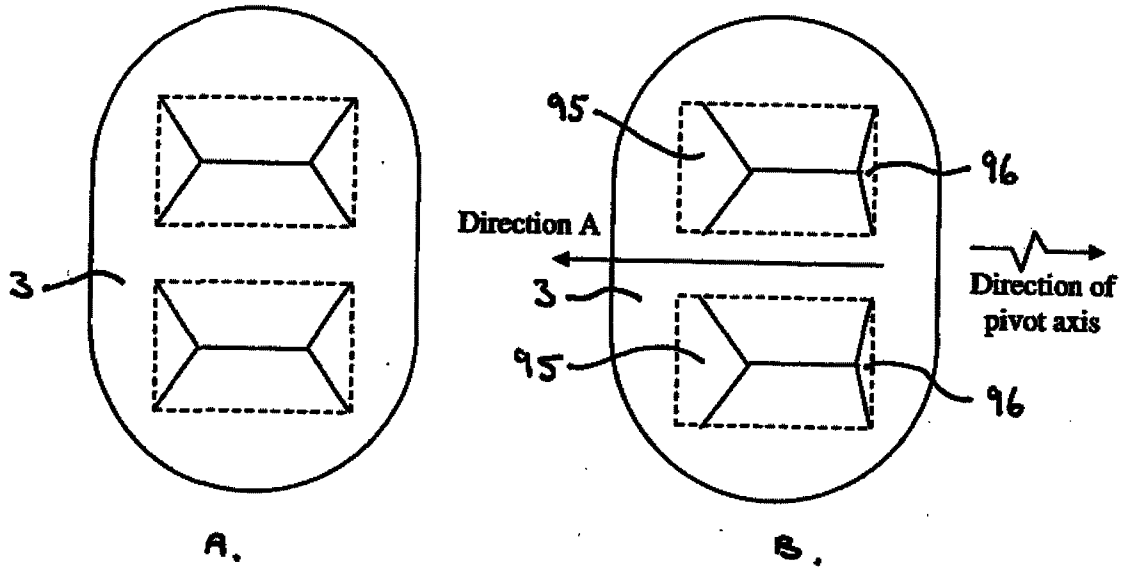


FIGURE 28

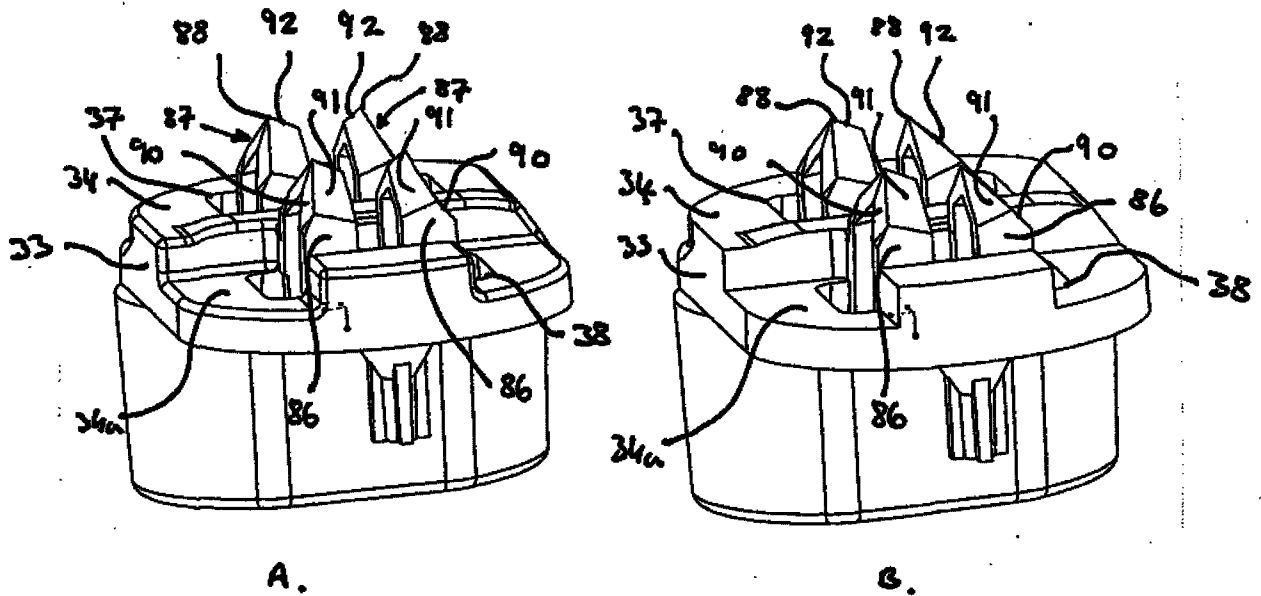


FIGURE 29

17/21

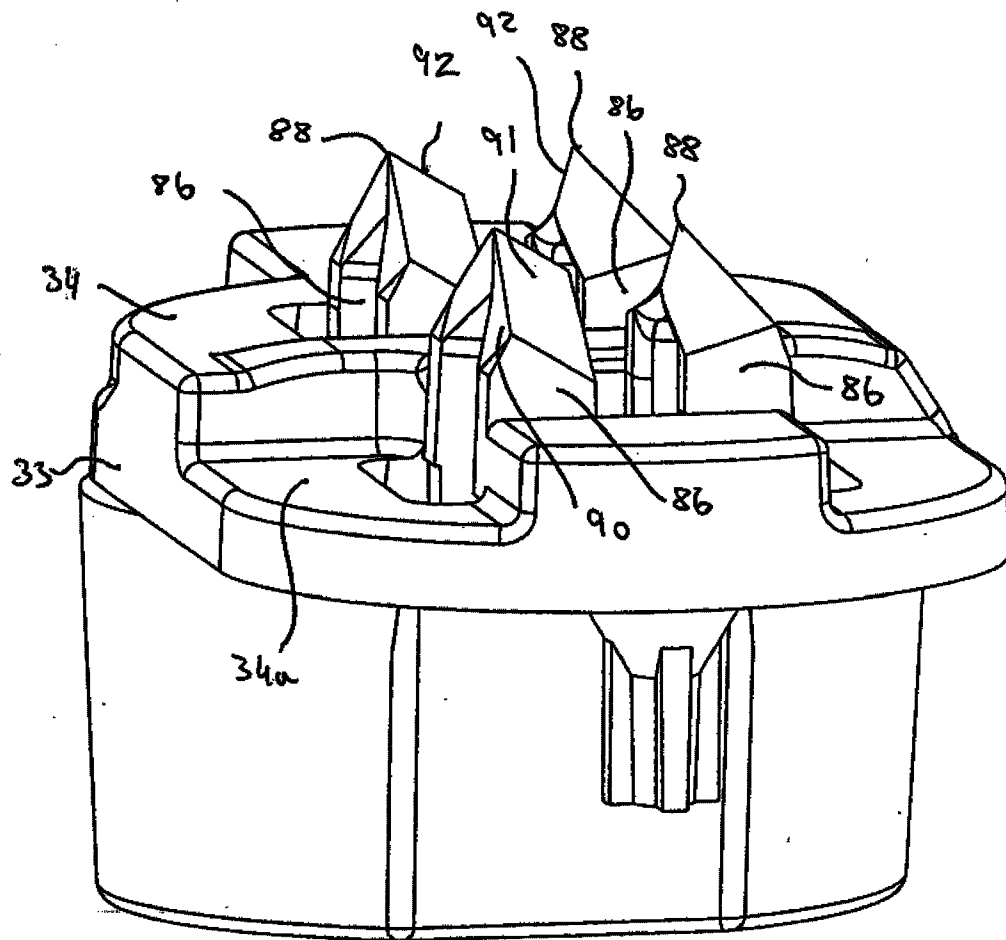


FIGURE 29C.

13/21

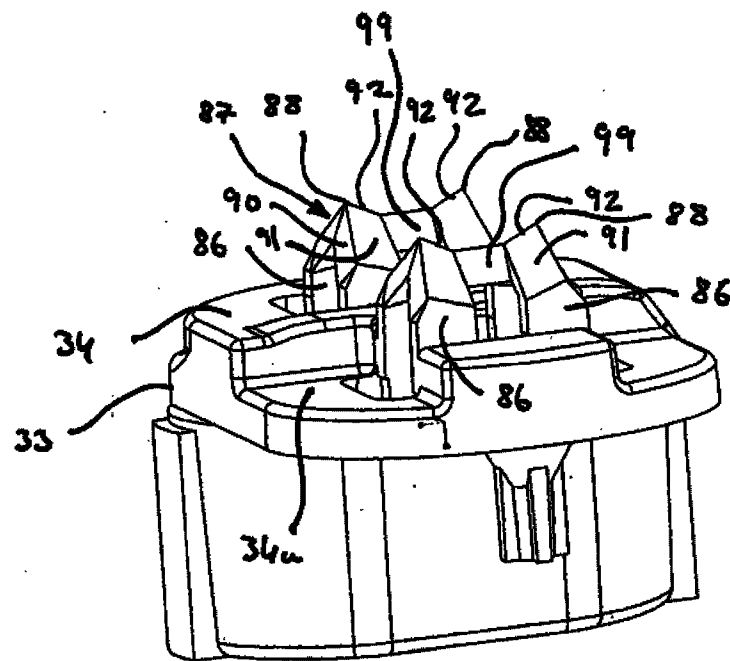


FIGURE 30.

19/21

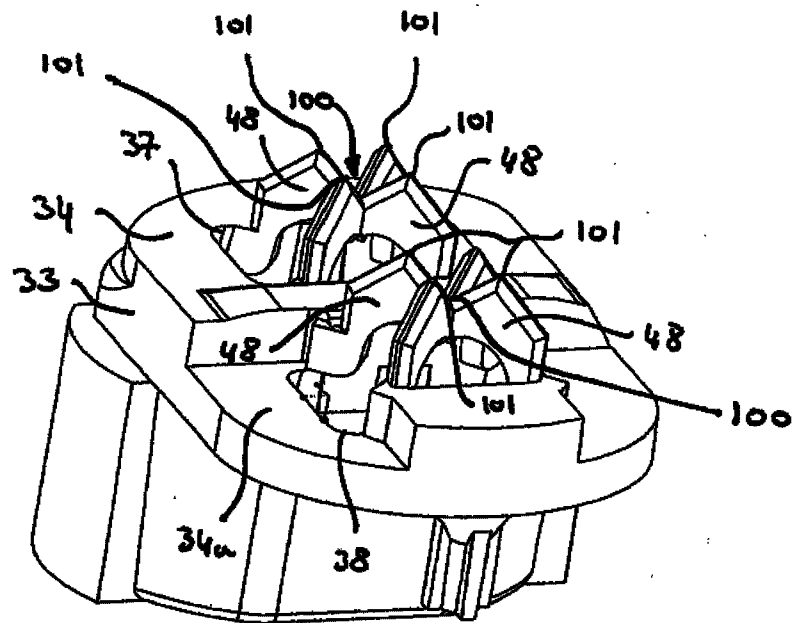


FIGURE 31

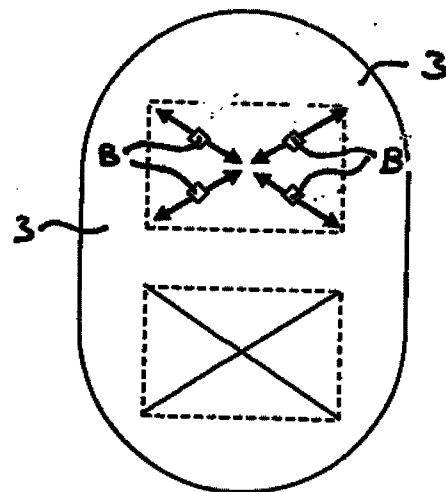


FIGURE 32

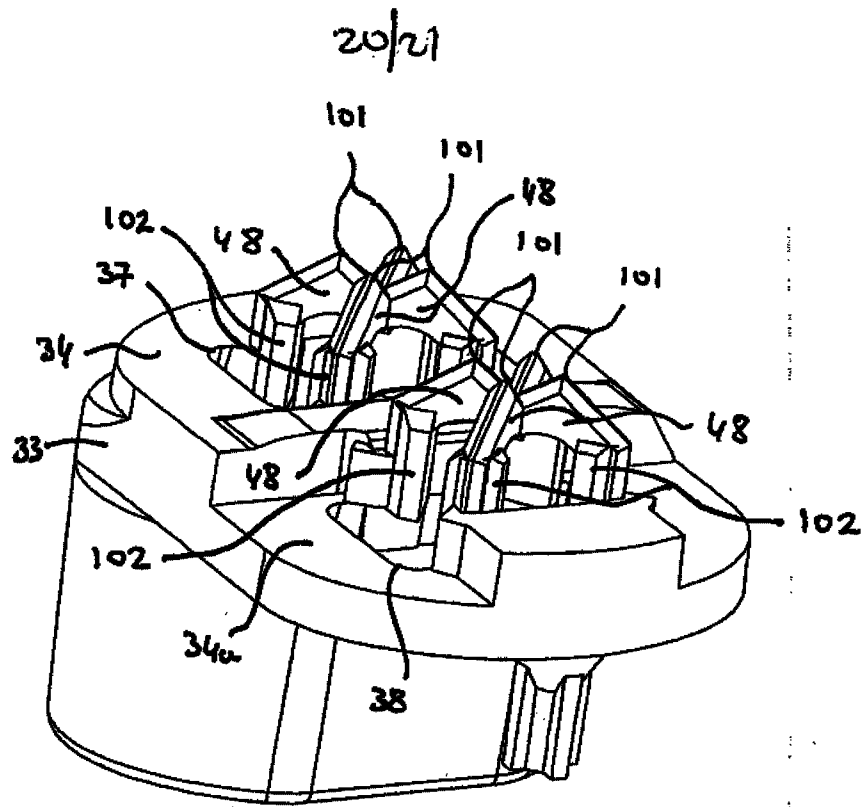


FIGURE 33

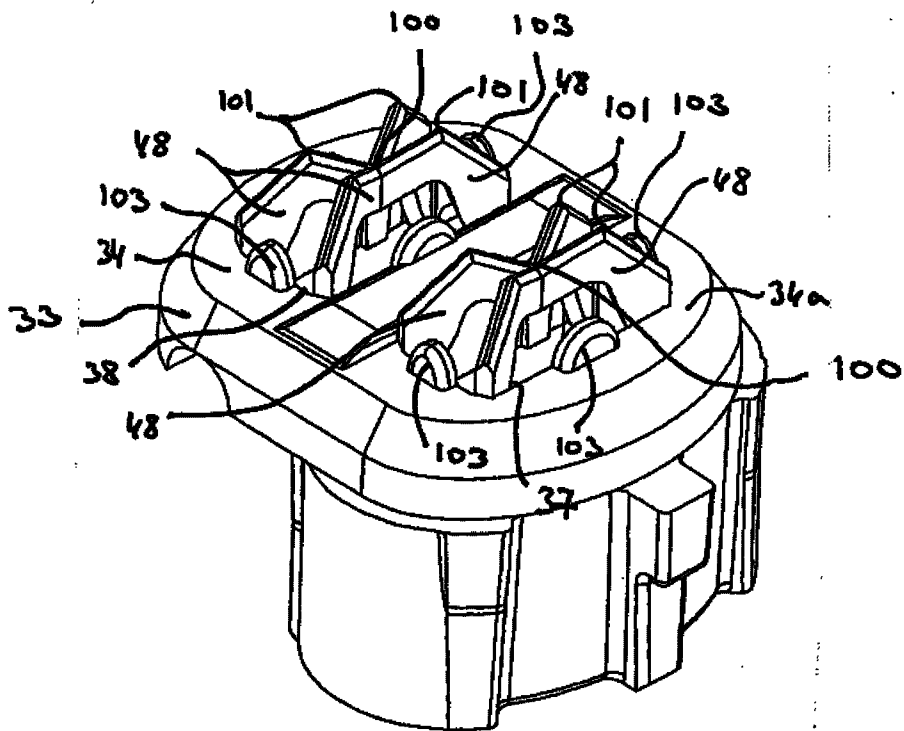


FIGURE 34.

21/21

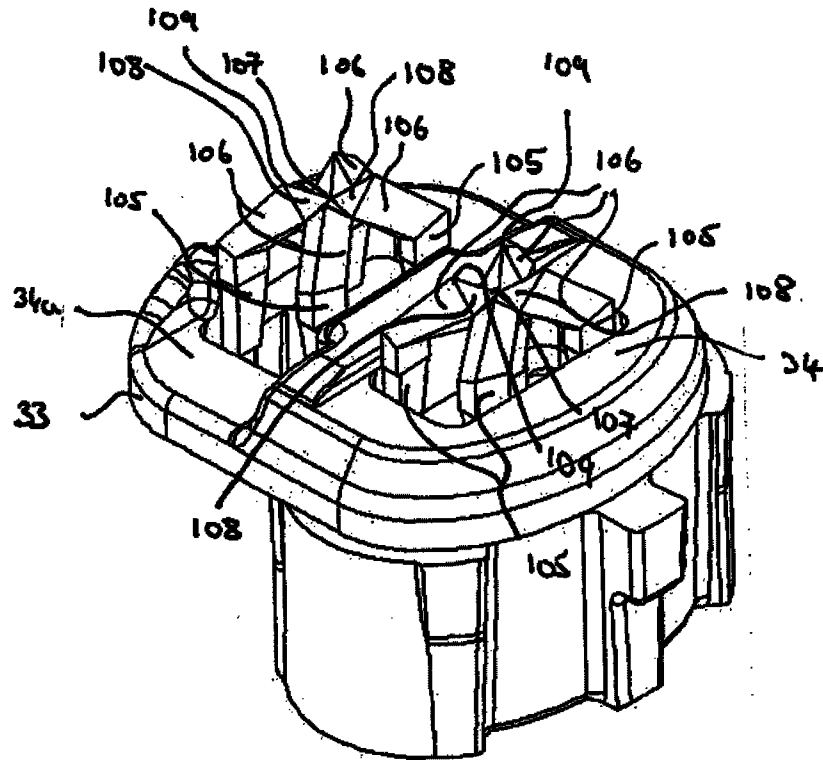


FIGURE 35

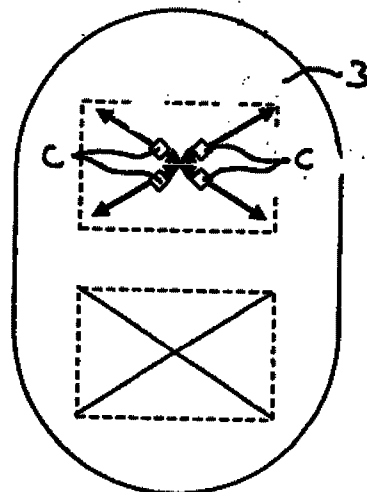


FIGURE 36.