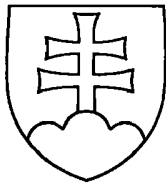


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1049-96

(22) Dátum podania: 06.02.95

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9400462.9

(32) Dátum priority: 11.02.94

(33) Krajina priority: SE

(40) Dátum zverejnenia: 08.01.97

(86) Číslo PCT: PCT/SE95/00109, 06.02.95

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

B 65B 9/04

A 61J 3/07

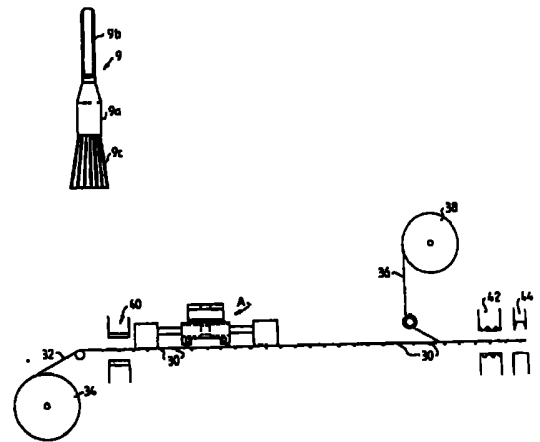
G 01F 13/00

(71) Prihlasovateľ: ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;

(72) Pôvodca vynálezu: Hansson Ulf Henri, Dösjebro, SE;
Petersson Jan, Lund, SE;
Claussnitzer Peter, Backnang, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob plnenia dutín kohéznymi práškami a zariadenie na vykonávanie tohto spôsobu**

(57) Anotácia:
Zariadenie je upravené na presné plnenie dutín (30) jemne rozomletým práškovým liekom, ktorý má veľkosť prachových častíc menšiu ako 10 μm , pričom dutiny (30) majú veľkosť zodpovedajúcu objemu jednej dávky prášku. Zariadenie obsahuje oscilačné a rotačné ústrojenstvo na rozrušovanie zhlukov jemne rozomletého práškového lieku a na vkladanie práškového lieku do dutín a jeho zhutňovanie vo vnútri dutín. Dutiny sa presne plnia jemne rozomletým práškovým liekom, ktorý má častice menšie ako 10 μm . Jemne rozomletý prášok sa dopravuje do dutín (30) a v nich sa zhutňuje oscilujúcimi a rotujúcimi prostriedkami (9).



Spôsob a zariadenie na plnenie dutín kohéznymi práškami

Oblasť techniky

Vynález sa týka zariadenia na presné plnenie jemne rozomletého práškoveho lieku s veľkosťou prachových častíc menšou ako $10 \mu\text{m}$.

Na inhalačnú terapiu sa vo všeobecnosti používajú prášky pozostávajúce z veľmi malých častíc pričom veľkosť prachových častíc zohráva veľmi dôležitú úlohu. Veľkosť prachových častíc určených na inhaláciu, musí byť menšia ako $10 \mu\text{m}$, výhodne medzi 6 a $1 \mu\text{m}$, aby sa zaistilo potrebné preniknutie častíc do bronchiálnej oblasti pľúc pacienta.

Väčšina jemných práškových liekov, najmä mikromletých práškov, tvoria ľahké, prášiacie a lietavé látky, ktoré pri manipulácii, spracovaní a skladovaní často spôsobujú problémy. Na častice s priemerom menším ako $10 \mu\text{m}$ pôsobia všeobecne väčšie van der Waalove sily ako sú sily gravitačné a v dôsledku toho je materiál kohézny a má sklon na vytváranie nepravidelných zhlukov. Prášky s časticami tejto veľkosti sú často veľmi citlivé na elektrostatické náboje, ktoré ľahko vznikajú pri manipulácii s takýmito práškami. Tieto prášky majú veľmi slabé stekucovacie vlastnosti a v priebehu manipulácie sa medzi časticami vytvárajú mostíky, ktoré vedú k vzniku zhlukov.

Ak sa majú tieto jemne rozomleté práškové látky plniť do zásobníkov, komôrok, dutín alebo priehlbín rôzneho druhu a veľkosti, napríklad do dutín alebo priehlbín vytvarovaných v pásiku alebo v inom podlhovastom nosiči, tvorenom napríklad fóliou, plošným dielom lisovaného plastu a podobne, musia sa zhluky prachových častíc rozrušiť, aby sa mohli práškom plniť vytvarované dutiny alebo priehlbiny. Jednou z možností na znemožnenie tvorby zhlukov alebo rozrušovanie zhlukov už vytvorených je udržiavanie jemne rozomletého práškoveho materiálu

v pohybe, napríklad miešaním. To sa môže uskutočňovať použitím mechanických ústrojenstiev, napríklad miešacím ústrojenstvom, alebo použitím elektronických prostriedkov, napríklad prístrojov pracujúcich s ultrazvukom a podobne.

Rozrušovanie zhlukov práškových látok je zvlášť dôležité, ak majú byť napríklad dutiny alebo priehlbiny, upravené na prijatie požadovanej presnej dávky prášku, plnené malými dávkami prášku, ktorých veľkosť sa pohybuje napríklad medzi 10 mg a 0,1 mg, najmä medzi 5 mg a 0,5 mg.

Ďalším dôležitým faktorom na ukladanie práškových liekov do obalu je stupeň zhutnenia. To je zvlášť dôležité, ak sa priehlbiny alebo dutiny v obalovom materiáli plnia jemne rozomletým liekom, ktorý sa neskôr používa na inhalačnú liečbu pacientov pomocou inhalátorov obsahujúcich suché prášky a ovládaných vdychovaním, pretože musí byť umožnené vypudiť liek z úložnej dutiny silou vyvedenou prúdom vdychovaného vzduchu, vytváraným pacientom pri inhalácii.

Prášok uložený v dutinách alebo priehlbínach obalu sa tak musí pri inhalácii rozptýliť na jednotlivé prachové častice s veľkosťou menšou ako 10 μm , aby sa vytvorila vdychovacia dávka obsahujúca veľký podiel vdychovateľných prachových častíc s veľkosťou menšou ako 10 μm . Zhutnenie prášku preto nemá byť zase príliš veľké. Na druhej strane je treba na vylúčenie možnosti vypadávania lieku z dutín alebo priehlbín pri príprave na inhaláciu, ale ešte pred vlastným zahájením inhalácie, zhutniť liek v dutinách až do začiatku inhalácie. Regulované zhutňovanie prášku tak má veľký význam.

Doterajší stav techniky

Známe sú rôzne typy prístrojov a zariadení na plnenie práškových liekov do toboliek. V CH-B-591 856 je opísané zariadenie na vytváranie toboliek a ich plnenie tekutým liekom.

US-PS 2 807 289 opisuje zariadenie na plnenie malých fľaštičiek antibiotikami. Podľa tohoto spisu sa práškový liek dopravuje do výstupnej časti zariadenia závitovkovým dopravným ústrojenstvom, pri ktorom každý závit závitovky odmeriava jednu dávku práškovej látky. Toto zariadenie sa však nemôže použiť v modernej inhalačnej technike, pretože množstvo prášku, ktoré sa spravidla vkladá do dutín, je v porovnaní s množstvom antibiotík, vkladanych do fľaštičiek, veľmi malé. Zariadením podľa tohoto spisu sa nemôžu plniť obaly veľmi malými množstvami práškovej látky s dostatočnou presnosťou.

Spôsob plnenia obalov veľmi malými dávkami jemne rozomletých práškov je opísané v EP-A-O 237 507. Podľa tohoto spisu sú zhluky jemne rozomletého práškového lieku privádzané do dutín vytvorených v dávkovacej jednotke, napríklad v perforovanej membráne alebo kotúči. Presná dávka sa vkladá do obalu po rozrušení zhlukov uskutočňovanom pomocou zhrňovača ovládaného ručne, otáčaním dávkovacej jednotky. Tento spôsob sa používa v inhalátoroch na inhalovanie suchého prášku, ovládaných dychom pacienta a nazývaných Turbuhaler. Spôsob podľa tohoto spisu však nie je možné modifikovať na spôsob plynulého plnenia dutín vytvorených v podlhovastom pásikovom nosiči alebo podobnom obale, uskutočňovaný podľa vynálezu. Obtiažne je najmä prispôsobenie tohoto spôsobu pre priemyslové využitie. Zo stavu techniky sú známe tiež rôzne druhy ústrojenstva na plnenie zásobníkov kopírovacích strojov a na prívod práškových látok do takýchto strojov. V týchto prípadoch však má presnosť dodávaných látok len malú dôležitosť v porovnaní s nárokmi na presnosť pri plnení obalov presnými dávkami farmaceutickej látky, najmä ak sa jedná o plnenie obalov veľmi účinnými farmaceutickými látkami, používanými napríklad na inhalačnú liečbu. Pretože žiadne zo známych zariadení nevyriešilo problém plnenia a zhutňovania jemne rozomletých práškových liekov na inhalačnú liečbu, nebol tento problém doteraz vyriešený.

Úlohou vynálezu je preto vyriešiť problém plnenia dutín alebo priehlbín v obale veľmi presne odmeranou dávkou jemne

rozomletého práškoveho lieku s veľkosťou prachových častíc menšou ako $10\ \mu\text{m}$, pričom tieto dutiny alebo priehlbiny sú vytvorené v podlhovastom nosiči alebo podobnom podklade, napríklad v hliníkovej alebo plastovej vrstve alebo pásiku.

V ďalšom opise používaný termín "malé množstvá" sa týka takých množstiev prášku, ktoré majú hmotnosť medzi 10 mg a 0,1 mg, najmä medzi 5 mg a 0,5 mg.

Podstata vynálezu

Táto úloha je vyriešená zariadením na presné plnenie dutín jemne rozomletým práškovým liekom s veľkosťou častíc menšou ako $10\ \mu\text{m}$, pričom dutiny majú veľkosť zodpovedajúcu objemu vkladanej dávky prášku; podstata vynálezu spočíva v tom, že zariadenie obsahuje oscilačné a rotačné ústrojenstvo na rozrušovanie zhlukov jemne rozomletého práškoveho lieku, na vkladanie práškoveho lieku do dutín a jeho zhutňovanie vo vnútri dutín.

Vynálezom je tiež vyriešený spôsob vysoko presného plnenia dutín jemne rozomletým práškovým liekom, s časticami menšími ako $10\ \mu\text{m}$, pričom dutiny majú veľkosť zodpovedajúcu množstvu vkladaneho prášku. Podstata vynálezu spočíva v tom, že jemne rozomletý prášok sa dopravuje do dutín a v nich sa zhutňuje oscilujúcimi a rotujúcimi prostriedkami, ako je to uvedené v nároku 10.

Ďalšie výhodné konkrétne vyhotovenia zariadení podľa vynálezu sú uvedené v nárokoch 2 až 9, pričom ďalšie konkrétne uskutočnenia spôsobu plnenia podľa vynálezu sú uvedené v nárokoch 11 až 13.

Vynálezom je tiež vyriešený spôsob a zariadenie na výrobu podlhovastých prvkov s priehlbunami alebo dutinami obsahujúcimi jemne rozomletý práškový liek, ako je to opísané v nárokoch 14, 15, 16 a 17.

Vynálezom je ďalej vyriešené použitie spôsobu a zariadenia podľa vynálezu na plnenie dutín inhalátora, ovládaného vdychovaním pri inhalácii, obsahujúceho ako inhalačnú látku jemne rozomletý práškový liekom, pričom tieto dutiny sú vytvorené v podlhovastom nosiči a to jednak pre jednoduchú jednotkovú dávku a jednak na vkladanie lieku do dutín podlhovastého nosiča používaného v inhalátoroch na opakované použitie, obsahujúcich niekoľko dávok suchého prášku a ovládaných vdychovaním, ako je to opísané v nárokoch 18 až 20.

Dutiny sa nachádzajú vo vnútornom priestore priehlbín vytvorených, napríklad vopred vytvarovaných, v podlhovastom nosiči a majúcih objem zodpovedajúci objemu dávky prášku, ktorá sa ukladá do dutín.

Najväčšia dávka častíc jemne rozomletého práškového lieku, ktorá sa môže vkladat do dutín pomocou plniaceho zariadenia podľa vynálezu vo vyhotoveniach opísaných v opise, má hmotnosť 10 mg a najmenšia dávka môže mať hmotnosť 0,1 mg, avšak pri konštrukčnej obmene plniacej hlavy v rozsahu znakov závislých nárokov sa môžu dutiny plniť aj inými dávkami prášku. Dutiny majú mať vo výhodnom vyhotovení vnútorný objem medzi 0,5 a 25 mm³, ktorý vyhovuje pre väčšinu liekov pri hmotnosti dávky medzi 0,1 mg a 10 mg. Vo výhodnom vyhotovení vynálezu majú dutiny objem medzi 0,5 a 12 mm³, čo zodpovedá dávkam medzi 0,1 do 5 mg, najmä majú objem medzi 2 a 12 mm³, čo zodpovedá dávkam od 0,5 do 5 mg.

Konštrukcia plniacej hlavy podľa vynálezu predstavuje vyriešenie problému plnenia dutín presne odmeranými dávkami jemne rozomletého práškového lieku, pričom plnenie môže prebiehať plynule a je využiteľné pre priemyslovo prebiehajúci proces. Zariadenie a spôsob tiež umožňujú vyriešiť problém plnenia dutín podlhovastého prvku, pri ktorom by sa obmedzila možnosť vnikania nečistôt na minimum.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Vynález bude bližšie objasnený pomocou príkladov vyhotovení zobrazených na výkresoch, kde znázorňujú

- obr. 1 bočný pohľad na výhodné vyhotovenie zariadenia,
- obr. 2 pohľad zhora na zariadenie z obr. 1,
- obr. 3 čelný pohľad na zariadenie z obr. 1,
- obr. 4a pohľad na prvé príkladné vyhotovenie miešacieho ústrojenstva z obr. 1,
- obr. 4b pohľad na druhé príkladné vyhotovenie miešacieho ústrojenstva z obr. 1,
- obr. 5 schematický pohľad na zariadenie podľa vynálezu, osadené na výhodnom vyhotovení stroja na plynulú výrobu a plnenie dutín vyformovaných v materiáli podlhovastého nosiča opatreného dutinami,
- obr. 6 ďalšie výhodné vyhotovenie zariadenia z obr. 5 a
- obr. 7 pohľad zhora na podlhovastý nosič s dutinami v priebehu uskutočňovania rôznych operácií na zariadení z obr. 6.

Príklady uskutočňovania vynálezu

Výhodné príkladné vyhotovenie zariadenia podľa vynálezu je zobrazené na obr. 1 a 2. Zariadenie je určené pre veľmi presné plnenie dávok veľmi jemne rozomletého prášku, najmä farmaceutického produktu, do dutín vytvorených v podlhovastom prvku 3. Tento podlhovastý prvok 3 obsahuje rad dutín 30 usporiadaných do radu.

Zariadenie obsahuje podperný rám 17 a plniacu hlavu 14. Podperný rám 17 pozostáva z nosníkovej konštrukcie a je na jednom svojom konci upevnený na stojane obsahujúcom motor 22 a prevodové ústrojenstvo 23. Druhý koniec podperného rámu 17 tvorí podperu pre plniacu hlavu 14 a miešací prvok 9, uložený v plniacej hlave 14.

Plniaca hlava 14 pozostáva z prvkov majúcich v podstate tvar I a je opatrená práškovou komorou 15, ktorá slúži ako prívodná jednotka na dodávanie prášku v priebehu plniaceho procesu. Táto prášková komora 15 je vytvorená vo forme v podstate kruhového vybrania, umiestneného excentricky v plniacej hlave 14 a tesne vedľa jej okraja.

Plniaca hlava 14 je uložená na dvoch sadách vodidiel 4, 6, usporiadaných kolmo na sebe. Sada prvých vodidiel 4 je uložená rovnobežne so smerom prívodu podlhovastého prvku 3, ak je tento podlhovastý prvok 3 uložený v zariadení podľa vynálezu (obr. 3 a 4). Sada druhých vodidiel 6 je uložená kolmo na sadu prvých vodidiel 4, ako je zrejmé z obr. 1 a 2. Plniaca hlava 14 je uložená na sade druhých vodidiel 6. V priebehu plnenia je plniaca hlava 14 umiestnená priamo nad dutinou, ktorá má byť plnená, z celého radu dutín vytvorených na podlhovastom prvku 3. Prvé vodidlá 4 sú uložené v ložiskách 5 v podpernom nosníku 21. Tento podperný nosník 21 je uložený na zdvíhacom bloku 1 opatrenom pätnou doskou 2, na ktorej je uložený podlhovastý prvok 3 v priebehu plniacej operácie. Podperný rám 17 je upevnený na montážny prvok 18, ktorý je zase upevnený na zdvíhacom bloku 1.

V plniacej hlave 14 je excentricky umiestnený v susedstve práškovej komory 15 hriadeľ 13. Tento hriadeľ 13 je pevne uložený v plniacej hlave 14 prostredníctvom úložných ložísk 19 a vybieha hore z plniacej hlavy 14 a je druhým svojim koncom uložený v spojovacom ramene 12.

Vedľa hriadeľa 13 je v spojovacom ramene 12 jedným svojim koncom umiestnený hlavný hriadeľ 10. Hlavný hriadeľ 10 prebieha hore, prechádza pritom prvým ozubeným kolesom 11 a je uložený v úložných ložiskách 24 podperného rámu 17. Druhý koniec hlavného hriadeľa 10 prebieha až za podperný rám 17, ako je to zrejmé z obr. 1. Hlavný hriadeľ 10 je spojený s motorom 22 prostredníctvom transmisného remeňa 16 a dvojice hnacích kolies 20a, 20b. Jedno z hnacích kolies 20b je upevnené prostredníctvom prvého zaistovacieho prvku 25b na hlavnom

hriadeli 10 a druhé hnacie koleso 20a je uchytené pomocou druhého zaistovacieho prvku 25a na motorovom hriadeli 26 vychádzajúcom z motora 22 a z prevodového ústrojenstva 23.

V práškovej komore 15 plniacej hlavy 14 je uložený miešací prvok 9, 9', ktorý sa uvádza do otáčavého pohybu v priebehu plniacej operácie. Miešací prvok 9, 9' vo výhodnom príkladnom vyhotovení je tvorený podlhovastým nástrojom, ktorý má v podstate dve časti 9a, 9a', 9b, 9b'. Prvá časť 9a, 9a' je vytvorená ako dopravná časť, ktorá má v prvom príkladnom vyhotovení v podstate valcový tvar, vytvorený vo forme štetca opatreného štetinami 9c, ako je to zrejmé z obr. 4a.

V druhom príkladnom vyhotovení je prvá časť 9a' vytvorená ako v podstate pevný prvok valcového tvaru, ktorý je opatrený pozdĺžnymi výrezmi alebo drážkami 9c', ako je to zrejmé z obr. 4b. Druhá časť 9b, 9b' je vytvorená ako držiak prvej časti 9a, 9a' a je upevnená na hriadeli 7.

Hriadeľ 7 je uložený prostredníctvom ložísk 27a, 27b v podpernom ráme 17, ako je to znázornené na obr. 1. Okolo tohoto hriadeľa 7 je uložená dvojica druhých ozubených kolies 8, ktoré sú v zábere s prvým ozubeným kolesom 11 hlavného hriadeľa 10. Ozubené kolesá 8, 11 sú opatrené blokovacím ústrojenstvom.

V priebehu činnosti plniaceho zariadenia sa jemne rozomletý prášok privádza do práškovej komory 15 plniacej hlavy 14. Prívod prášku sa môže zaistovať rôznymi prostriedkami a ústrojenstvami, avšak vo výhodnom príkladnom vyhotovení zariadenia podľa vynálezu je použitý závitokový podávač známeho typu, pričom sa pochopiteľne môže použiť ľubovoľné podávacie ústrojenstvo na dodávanie prášku. Ako už bolo uvedené v predchádzajúcej časti, v prášku uloženom v práškovej komore 15 sa môžu vytvárať zhluky alebo klenby, ktoré sa musia rozrušovať, aby bolo možné rovnomerné plnenie dutín schránok.

Na rozrušovanie zhlukov vytvárajúcich sa v práškovej

komore 15 sa plniaca hlava 14 spolu s miešacím prvkom 9, 9' udržuje v pohybe. V dôsledku príkladného konštrukčného vyhotovenia plniaceho zariadenia bude plniaca hlava 14 vykonávať kmitavý pohyb vzhľadom k dutine a k miešaciemu prvku 9, 9'. Miešací prvok 9, 9' sa bude otáčať okolo svojej strednej osi vo vnútri kmitajúcej práškovej komory 15. Tieto pohyby budú podrobnejšie opísané v ďalšej časti opisu.

Z hnacieho motora 22 sa hnacia sila prenáša prostredníctvom motorového hriadeľa 26 na prvé hnacie koleso 22a. Otáčavý pohyb prvého hnacieho kolesa 20a sa prenáša pomocou transmisného remeňa 16 na druhé hnacie koleso 20b a na hlavný hriadeľ 10. Otáčanie hlavného hriadeľa 10 sa ďalej prenáša do spojovacieho ramena 12 a na hriadeľ 13 plniacej hlavy 14. V dôsledku excentrického uloženia hriadeľa 13 v plniacej hlave 14 bude plniaca hlava 14 sledovať oscilačný pohyb vo vzťahu k podlhovastému prvku 3, k dutine 30 umiestnenej pod plniacou hlavou 14 a k miešaciemu prvku 9, 9'. Rotácia hlavného hriadeľa 10 sa tiež prenáša na hriadeľ 7 miešacieho prvku 9, 9' prostredníctvom ozubených kolies 11, 8. Otáčanie hriadeľa 7 zaistí tiež otáčanie miešacieho prvku 9, 9' okolo jeho strednej osi. Miešací prvok 9, 9' je tak vo vodorovnom smere uložený pevne a otáča sa len okolo svojej strednej osi.

Motor 22 je vo výhodnom príkladnom vyhotovení tvorený elektromotorom, ale môžu sa použiť aj iné druhy motorov, napríklad pneumatické alebo hydraulické motory.

V ďalšej časti bude opísaná činnosť miešacieho prvku 9, 9'. Ak je prášková komora 15 naplnená súdržným práškom a osciluje okolo miešacieho prvku 9, 9', prášok sa nahromadí medzi obvodom miešacieho prvku 9, 9' a obvodovou stenou práškovej komory 15. V dôsledku konštrukčného vytvorenia a otáčania miešacieho prvku 9, 9' sa bude prášok pohybovať z oblasti nahromadeného prášku do stredu prvej časti 9a, 9a' miešacieho prvku 9, 9' a bude vtlačaný dole do dutín 30. Táto rotačná sila zaistuje vtlačanie a zhutňovanie prášku do dutiny 30 v priebehu jeho plynulého vkladania do dutiny 30 v priebehu plniacej

operácie. Riadené zhutňovanie sa dosahuje optimalizáciou rotácie miešacieho ústrojenstva.

Štetiny 9c prvého príkladného vyhotovenia miešacieho prvku 9 sa ukázali veľmi účinné pre transport prášku z oblasti jeho nahromadenia vo vnútri práškovej komory 15 do dutiny a vyvodzujú tiež dostatočnú silu na požadované zhutnenie prášku vo vnútri dutiny. Prsty vymedzené medzi axiálnymi drážkami 9c', vytvorené v pevnom miešacom prvku 9a' druhého príkladného vyhotovenia miešacieho ústrojenstva, majú rovnakú funkciu a pôsobia rovnako ako štetiny 9c a ukázali sa rovnako účinné na dopravu prášku z práškovej komory 15 do dutiny a na potrebné zhutňovanie prášku v dutine.

Intenzita oscilácie plniacej hlavy 14 je závislá na charakteristických vlastnostiach prášku a na množstve prášku pripadajúcom na jednu dávku plnenú do dutín. Skúškami sa preukázalo, že na vkladanie dostatočnej dávky prášku do dutín a na zhutnenie prášku uloženého v dutine na potrebný stupeň sa musí plniaca hlava 14 otočiť jeden až šesťkrát, najmä trikrát okolo dutiny, ale tento údaj je závislý na druhu a charakteristických vlastnostiach prášku a pre rôzne iné prášky sa môže meniť. Týmito charakteristickými znakmi prášku sú najmä tvar a veľkosť kryštálov a súdržnosť jemne rozomletého prášku, tiež vlhkosť prášku a jeho schopnosť vyrovnávať pôsobenie elektrostatických síl, vznikajúcich v prášku pričom všetky tieto okolnosti určujú, ako ľahko sa bude prášok zhutňovať a tým tiež určovať počet otáčok, ktoré musí plniaca hlava 14 vykonať nad dutinou na dosiahnutie požadovaného stupňa zhutnenia.

Ukázalo sa, že pri plnení jemných práškových látok, majúcich častice s veľkosťou menšou ako 10 μm , napríklad budesonidu, laktózy, terbuthalinesulfátu a tiež zmesí týchto látok, je nutný počet otáčok, ktoré musí plniaca hlava 14 vykonať nad dutinou, rovný väčšinou trom. Pri len jednej otáčke je zhutnenie prášku príliš malé a prášok potom môže vypadávať z dutín v priebehu manipulácie, zatiaľ čo šesť otáčok už nijako prídavne nezvyšuje zhutnenie prášku v dutine, pokiaľ sa do obalu

plnia prášky s uvedenými parametrami.

Tiež sa zistilo, že iné jemne rozomleté práškové lieky, majúce iné kryštálové štruktúry, môžu vyžadovať ďalší zhutňovací stupeň, čo si vyžaduje zväčšenie počtu otáčok, ktoré musí plniaca hlava 14 vykonať nad dutinou.

Vo výhodnom vyhotovení sú plniaca hlava 14, obsahujúca práškové komory 15, a tiež miešací prvok vyrobené z materiálu, na ktorom môže vznikáť minimálny elektrostatický náboj, takže na konštrukčných prvkoch zariadenia podľa vynálezu sa zachytáva minimálne množstvo jemne rozomletého prášku. Materiál týchto častí zariadenia musí mať tiež nízky koeficient trenia s materiálom podlhovastého prvku 3 (obr.3), v ktorom sú vytvorené dutiny, pri pohybe okrajov práškovej komory 15 v dotyku s podlhovastým prvkom 3 v priebehu činnosti zariadenia. Materiálmi použiteľnými na tento účel sú plasty, najmä plasty upravované uhlíkom, napríklad POM, kovy, napríklad hliník alebo nehrdzavejúca oceľ, prípadne zmesi kovov a plastov, napríklad hliník potiahnutý teflónom PTFE alebo POM s uhlíkovým plnidlom. Skutočnosť, že okraje práškovej komory 15 plniacej hlavy 14 sú v kontakte s hranami dutiny, je dôležitá na zamedzenie únikov prášku medzi plniacou hlavou 14 a podlhovastým prvkom 3. Netesnosti medzi kontaktnými plochami by mohli viesť k znečisťovaniu prášku.

Miešací prvok je uložený nad dutinou v odstupe až niekoľko milimetrov. Tento odstup sa môže meniť podľa rôznych charakteristických hodnôt rôznych práškových látok, ale pri skúškach sa ukázalo, že optimálny odstup je okolo 1 mm. Na ďalšie zväčšenie zhutnenia prášku v dutine je možné pôsobiť tiež spätným pohybom miešacieho prvku 9, 9'. Tento spätný pohyb sa môže ovládať pneumatickým valcom umiestneným na hriadelí 7 alebo uloženým v kontakte s ním. Výhodná dĺžka dráhy každého spätného zdvihu sa pohybuje medzi 0,5 mm a 10 mm.

Na obr. 5 zobrazené zariadenie podľa vynálezu je uložené na takzvanom vyfukovacom stroji na výrobu podlhovastého

nosiča, napríklad pásu, pásika alebo pruhu opatreného priehlbínami 30, ktoré sa majú v zariadení podľa vynálezu naplniť jemne rozomletým práškovým liekom. Tento druh strojov je zo stavu techniky dostatočne známy a je obvykle opatrený niekoľkými stanicami, v ktorých sa uskutočňujú rôzne výrobné operácie. Na tomto stroji sa môže uskutočňovať naraz niekoľko pracovných operácií na rôznych častiach podlhovastého prvku. Po dokončení jednej výrobnéj operácie je podlhovastý prvok dopravovaný o jeden krok dopredu a pracovná operácia sa opakuje na ďalšom úseku podlhovastého prvku. Použitie tohoto druhu strojov na výrobu podlhovastých členov opatrených dutinami, ktoré budú potom plnené presnou dávkou jemne rozomletého prášku spôsobom podľa vynálezu, bude podrobnejšie opísané v nasledujúcej časti opisu.

Dutiny 30 v podlhovastom nosiči sa vytvárajú najmä v prvom kroku, pri ktorom je prvý podlhovastý prvok 32 uložený na prvom valci 34. Prvý podlhovastý prvok 32 sa privádza do tvarovacej stanice 40, v ktorej sa vytvárajú jednotlivé dutiny 30 niektorým z vhodných postupov, ktoré sú dostatočne známe, napríklad tvárnením za tepla alebo za studena, prípadne lisovaním. Prvý podlhovastý prvok 32 opatrený dutinami je potom vedený do plniaceho ústrojenstva A, v ktorom sa dutiny 30 plnia jemným rozomletým práškom. Akonáhle je dutina 30 umiestnená pod plniacou hlavou 14, uvedie sa plniaca hlava 14 do oscilačného pohybu a miešací prvok 9, 9' sa uvedie do otáčavého pohybu a prášková komora 15 sleduje oscilačné pohyby. Miešací prvok 9, 9' sa otáča okolo svojej strednej pozdĺžnej osi v pevnej polohe vzhľadom k práškovej komore 15 a dutine 30, pričom jeho otáčanie prebieha nad stredom dutiny 30. Pôsobením síl vznikajúcich pri otáčaní sa častice jemne rozomletého prášku dopravujú z práškovej komory 15 do dutiny 30, v ktorej sa potom uskutočňuje zhutňovanie.

Po naplnení dutiny 30 prvého podlhovastého prvku 32 je prvý podlhovastý prvok 32 dopravený do polohy, v ktorej sa z druhého valca 38 privádza druhý podlhovastý prvok 36. Prvý podlhovastý prvok 32 sa potom privádza spoločne s druhým

podlhovastým prvkom 38 do utesňovacej alebo zvarovacej stanice 42, v ktorej je druhý podlhovastý prvok 36 privarený alebo utesnene pripojený na hornú stranu prvého podlhovastého prvku 32. Zváranie alebo utesnené spojovanie sa môže uskutočňovať známym ťubovoľným postupom, napríklad tepelným utesnením, ultrazvukovým zvarovaním alebo inou vhodnou metódou.

Obidva podlhovasté prvky 32, 36 sa potom rozrežú v rezacej stanici 44 na požadované dĺžky a zabalia, aby sa mohli neskôr používať v inhalátoroch, ovládaných vdychovaním, na inhalovanie práškoveho lieku dodávaného v obaloch obsahujúcich niekoľko dávok lieku, prípadne sa môžu využívať ako iné druhy obalov.

Ak sa spôsob podľa vynálezu používa na vytvorenie jednej dávky lieku v podlhovastom nosiči v jednorázovo použiteľných inhalátoroch obsahujúcich suchý prášok a ovládaných vdychovaním, je zariadenie podľa obr. 5 doplnené tromi ďalšími stanicami, ako je to zrejme z obr. 6. Inhalátory tohoto typu sú opísané v prihláškach vynálezu WO 92/04069 a WO 93/17728; podstata vynálezov obsiahnutých v týchto spisoch je opísaná tiež v tomto opise.

Po naplnení dutín 30, ktoré sa uskutočnilo spôsobom opísaným v prechádzajúcom opise, sa každá dutina 30 opatrí v uzatváracej stanici 48 ochranným a tesniacim pásikom 46. Dutiny 30 sa môžu tiež opatriť vo svojej spodnej zapustenej časti otvorom, ktorý má uľahčiť vyfukovanie dávky práškoveho lieku do inhalačného kanálika v priebehu inhalácie. V takomto prípade je treba cez spodnú stranu prelisov, vytvorených v spodnom prvom podlhovastom prvku 32 a tvoriacich vo svojom vnútornom priestore dutiny 30, pretiahnuť druhý ochranný a tesniaci pásik. Toto utesnenie spodných otvorov sa uskutočňuje v uzatváracej stanici 48 súčasne s upevňovaním ochranného a tesniaceho pásika 46 cez otvorenú stranu dutín 30 na hornej strane prvého podlhovastého prvku 32.

Ako je zrejme z obr. 6, druhý podlhovastý prvok 36 sa

vytvorí v tvárniacej stanici 50 v požadovanom tvare a potom sa umiestni na hornú stranu prvého podlhovastého prvku 32 s naplnenými dutinami 30 a obidva podlhovasté prvky 32, 36 sa potom privedú na zvarovaciu stanicu 42. Po zvarení alebo inom utesnenom spojení dvoch podlhovastých prvkov 32, 36 k sebe, sa uskutočňuje ich delenie v rezacej stanici 44 na inhalátory obsahujúce jednu dávku práškoveho lieku.

Obidva podlhovasté prvky 32, 36 sa môžu vyrábať z vrstiev vhodného materiálu, napríklad hliníka alebo rôznych druhov plastov, prípadne z kombinácie obidvoch týchto materiálov. Skúšky ukázali, že pri výrobe inhalátorov na jedno použitie, obsahujúcich jednu dávku práškoveho lieku, uskutočnenej podľa vynálezu, je výhodné vyrobiť spodný prvý podlhovastý prvok 32, v ktorom sú vytvorené dutiny 30, najmä z hliníka, plastu alebo laminátu vytvoreného z týchto dvoch materiálov, ktoré sa môžu tvarovať teplom alebo za studena, pričom sa však môžu použiť celkom iné materiály.

Ochranný pásik je vyrobený najmä z tenkej hliníkovej fólie, ale sa môže tiež vyrobiť z iného vhodného materiálu, ktorý môže plniť tesniacu a uzatváraciu funkciu. Použitý materiál by predovšetkým nemal prepúšťať do prášku vlhkosť a svetlo, pretože uložený jemný práškový liek je spravidla hygroskopický a citlivý na svetlo. V prípade inhalátorov na jedno použitie je pre ľahkú manipuláciu dôležité, aby sa krycí pásik dal ľahko odstrániť z hornej strany podlhovastého prvku a dutiny a tiež zo spodnej strany podlhovastého prvku, ak je prelis vymedzujúci vo svojom vnútornom priestore dutinu 30 opatrený spodným otvorom.

Spôsob a zariadenie podľa vynálezu sa môžu využívať na plnenie ľubovoľného druhu jemne rozomletých práškových liekov, pozostávajúcich z jednej alebo niekoľkých zložiek.

Spôsob a zariadenie podľa vynálezu sa môžu pochopiteľne obmeňovať a modifikovať, pokiaľ tieto úpravy spadajú do rozsahu patentových nárokov.

Napríklad konštrukcia plniacej hlavy sa môže modifikovať v tom zmysle, aby umožnila splnenie požiadaviek vyplývajúcich z vlastností rôznych druhov práškov, ktorými sa plnia dutiny obalu.

Miešacie ústrojenstvo sa môže tiež obmeňovať, pričom ako také ústrojenstvo môže slúžiť štetec majúci podobnú funkciu, to znamená rozrušovať zhluky vytvárajúce sa v jemne rozomletom prášku a dopravovať prášok dole do dutín, v ktorých sa potom prášok zhutňuje.

Vo výhodnom vyhotovení zariadenia podľa vynálezu sa použil elektromotor ako hnacia jednotka, spojená s hnacími kolesami a s transmisným remeňom, avšak na prenos otáčavého pohybu sa môžu využiť aj iné prenosové ústrojenstvá.

Tiež materiály pre obidva podlhovasté prvky a tiež pre plniacu hlavu a miešacie ústrojenstvo sa môžu obmeňovať. Alternatívne vyhotovenie zariadenia podľa vynálezu by sa malo možno upraviť tak, aby sa dutiny, vytvorené v súvislom pásiku alebo v jednotlivých dieloch z plastu alebo podobného materiálu, najmä z lisovaného materiálu, plnili presnou dávkou jemne rozomletej práškovej látky, pričom každý jednotlivý obal by mala tvoriť základná doska, slúžiaca ako nosný základ pre ďalší diel inhalátora, obsahujúca dutiny určené na naplnenie práškovou látkou pri výrobe inhalátora na jedno použitie a pre práškovú inhalačnú látku, ovládaný vdychovaním.

Vo výhodnom vyhotovení zariadenia podľa vynálezu je plniace ústrojenstvo aretovateľné vo svojej polohe vzhľadom k dutine ako vo vodorovnom, tak aj vo zvislom smere. Podperný rám 17 je vo svojom uložení na stojane, obsahujúcom motor, nastaviteľný vo svojom uložení vo vodorovnom smere. Montážny prvok 18 sa môže prestavovať do novej polohy vzhľadom k podpernému rámu 17 vo zvislom smere.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zariadenie na presné plnenie dutín jemne rozomletým práškovým liekom majúcim častice s veľkosťou menšou ako 10 μm , pričom dutiny majú veľkosť zodpovedajúcu objemu vkladanej dávky prášku, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje oscilačné a rotačné ústrojenstvo na rozrušovanie zhlukov jemne rozomletého práškového lieku a na vkladanie práškového lieku do dutín a jeho zhutňovanie vo vnútri dutín.

2. Zariadenie podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že množstvo práškového lieku vkladaneho do dutín je medzi 10 mg a 0,1 mg, najmä medzi 5 mg a 0,5 mg.

3. Zariadenie podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje plniacu hlavu (14) opatrenú práškovou komorou (15) a miešací prvok (9,9') umiestnený vo vnútri práškovkej komory (15), pričom v prevádzkovom stave je plniaca hlava (14) upravená na vykonávanie oscilačného pohybu okolo miešacieho prvku (9,9') a miešací prvok (9,9') sa otáča okolo svojej osi, pričom prášok sa dopravuje z práškovkej komory (15) do dutín (30).

4. Zariadenie podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje ústrojenstvá (22, 23, 16, 20a, 20b) zaisťujúce rotačný pohyb hlavného hriadeľa (10) prenášajúceho tento rotačný pohyb cez spojovacie rameno na hriadeľ (13) uložený excentricky v plniacej hlave (14), pričom hlavný hriadeľ (10) tiež prenáša rotačný pohyb prostredníctvom ozubených kolies (8, 11) na hriadeľ (7) napojený na miešací prvok (9,9').

5. Zariadenie podľa nároku 3 alebo 4, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že časť (9a) miešacieho prvku (9), dopravujúca v prevádzkovom stave prášok z plniacej hlavy (14) do dutiny, je vytvorená vo forme štetca (9c).

6. Zariadenie podľa nároku 3 alebo 4, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že časť (9a') miešacieho prvku (9), dopravujúca v prevádzkovom stave prášok z plniacej hlavy (14) do dutiny, je vytvorená vo forme v podstate valcového pevného prvku, opatreného drážkami (9c').

7. Zariadenie podľa nárokov 4 a 5 alebo 4 a 6, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že pri miešacom prvku (9,9') je zaistený vratný posuvný pohyb.

8. Zariadenie podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že ústrojenstvo na vyvodzovanie rotačného pohybu hlavného hriadeľa (10) obsahuje motor (22), najmä elektromotor s motorovým hriadeľom (26), dvojicu hnacích kolies (20a, 20b), upevnených na motorovom hriadeli (26) a na hlavnom hriadeli (10), a transmisný remeň (16) usporiadaný medzi obidvoma hnacími kolesami (20a, 20b).

9. Zariadenie podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že jemne rozomletý práškový liek sa privádza do práškovej komory (15) umiestnenej v plniacej hlave (14) závitovkovým dopravným ústrojenstvom.

10. Spôsob presného plnenia dutín jemne rozomletým práškovým liekom, majúcim častice menšie ako $10 \mu\text{m}$, pričom dutiny majú veľkosť zodpovedajúcu množstvu vkladaneho prášku, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že jemne rozomletý prášok sa dopravuje do dutín a v nich sa zhutňuje oscilujúcimi a rotu-

júcimi prostriedkami (14, 9, 9').

11. Spôsob podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že oscilujúce a rotujúce prostriedky (14, 9, 9') obsahujú plniacu hlavu (14), opatrenú práškovou komorou (15) vytvorenú vo forme vybrania, a miešací prvok (9, 9') umiestnený vo vnútri práškovej komory (15), pričom plniaca hlava (14) s práškovou komorou (15) v prevádzkovom stave osciluje okolo miešacieho prvku (9, 9') a miešací prvok (9, 9') sa otáča okolo svojej strednej osi a je polohovo zaistený voči plniacej hlave (14).

12. Spôsob podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rotáciou miešacieho prvku (9, 9') sa v prevádzkovom stave dopravuje jemne rozomletý práškový liek z práškovej komory (15) v plniacej hlave (14) do dutiny (30) a v dutine (30) sa zhutňuje.

13. Spôsob podľa nárokov 10 až 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že množstvo jemne rozomletého práškového lieku, ktoré sa vkladá do dutiny, je medzi 10 mg a 0,1 mg, najmä medzi 5 mg a 0,5 mg.

14. Spôsob výroby podlhovastých prvkov s dutinami obsahujúcimi jemne rozomletý práškový liek majúci veľkosť častíc menšiu ako 10 μm a množstvo prášku v každej dutine je medzi 10 mg a 0,1 mg, najmä medzi 5 mg a 0,5 mg, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa privádza prvý podlhovastý prvok (32) z prvého valca (34) do tvarovacej stanice (40), v podlhovastom prvku (32) sa vytvoria dutiny (30) a podlhovastý prvok (32) sa privádza do plniaceho zariadenia podľa nárokov 1 až 9, následne sa dutiny (30) naplnia jemne rozomletým práškovým liekom a prášok sa zhutní spôsobom podľa nárokov 10 až 13, následne sa na hornú stranu prvého podlhovastého prvku (32) s naplnený-

mi dutinami (30) uloží druhý podlhovastý prvok (36), ktorý sa zvarí alebo utesnene spojí s hornou stranou prvého podlhovastého prvku (32), a vzájomne spojené podlhovasté prvky sa rozrežú na diely stanovenej dĺžky.

15. Spôsob podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že na otvorenú stranu dutín (30) sa upevní ochranný a tesniaci pásik (46).

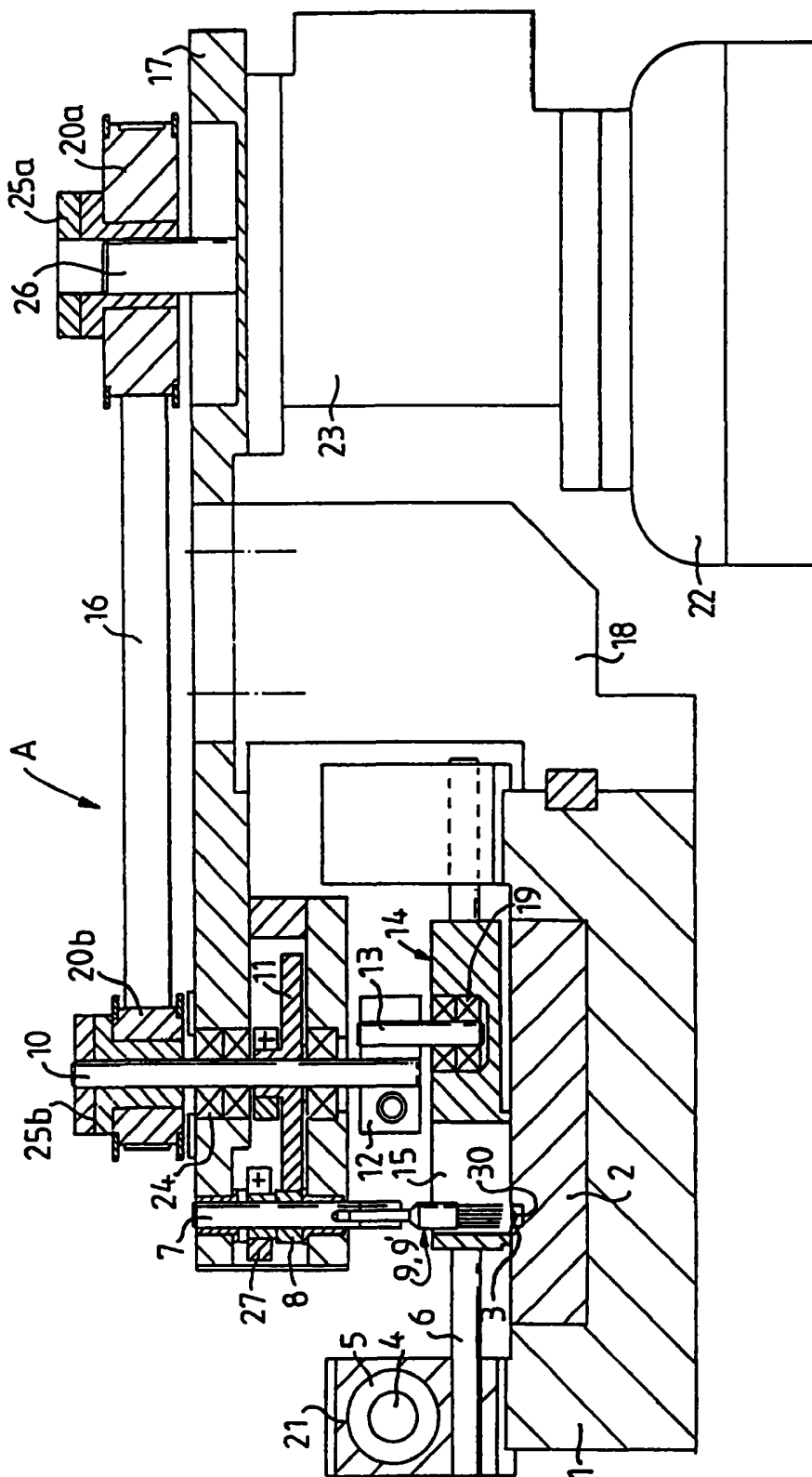
16. Zariadenie na uskutočňovanie spôsobu podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje prvý valec (34), z ktorého sa odoberá prvý podlhovastý prvok (32), tvarovaciú stanicu (40) na tvarovanie dutín (30) v prvom podlhovastom prvku (32), plniace ústrojenstvo podľa nárokov 1 až 9 na vkladanie jemne rozomletého práškového lieku do dutín (30), druhý valec (38), z ktorého sa privádza druhý podlhovastý prvok (36), utesňovaciú alebo zvarovaciú stanicu (42) na utesnené spájanie alebo zvarovanie druhého podlhovastého prvku (36) s hornou stranou prvého podlhovastého prvku (32) a rezaciú stanicu (44) na rozrezávanie podlhovastých prvkov (32, 36) na diely stanovenej dĺžky.

17. Zariadenie podľa nároku 16, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje stanicu (48) na prekrytie naplnených dutín (30) ochranným pásikom (46).

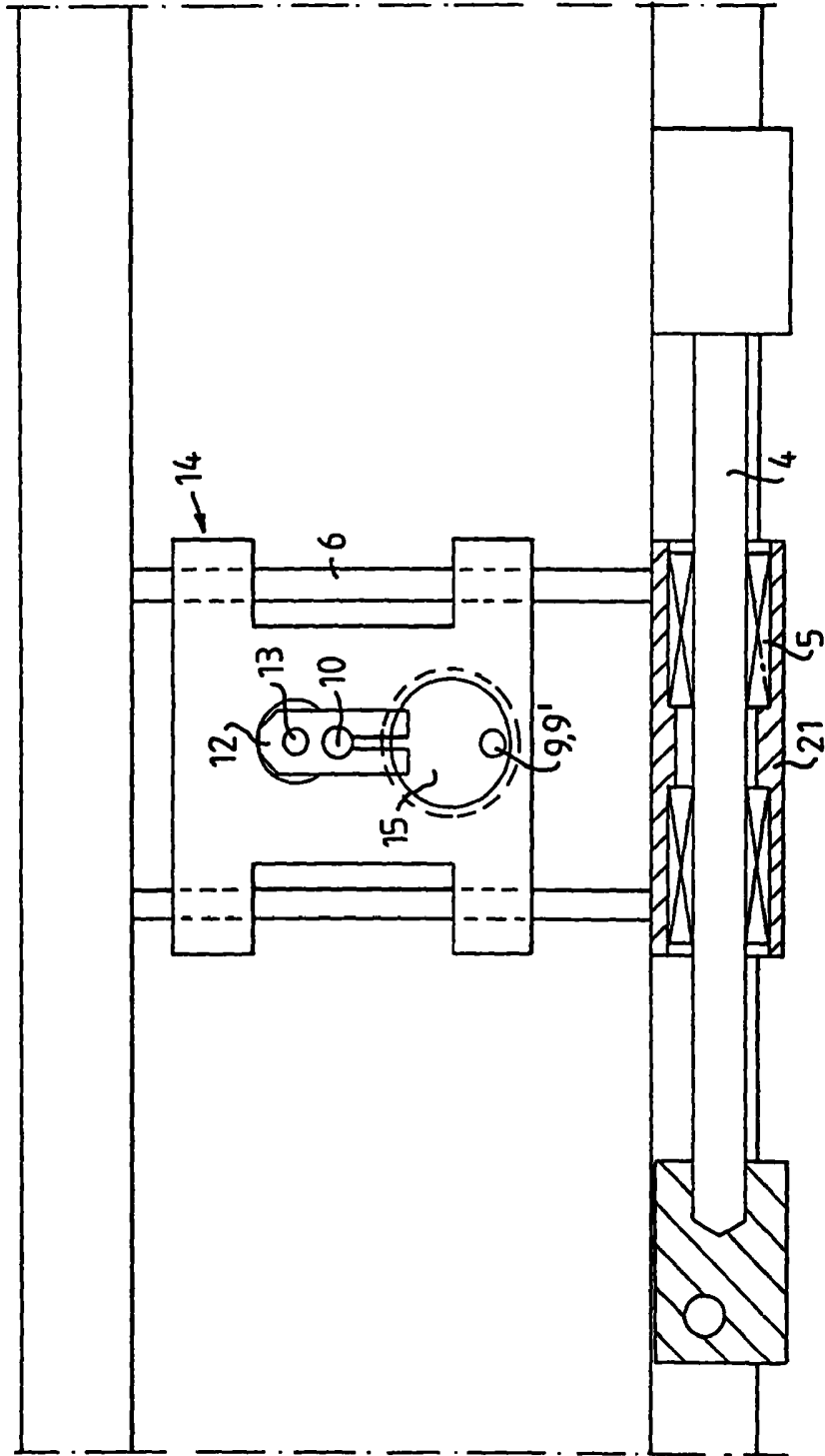
18. Použitie spôsobu podľa nárokov 10 až 13 na plnenie dutín vytvorených na páse jemne rozomletým práškovým liekom, majúcim veľkosť častíc menšiu ako 10 μm , pričom dutiny majú veľkosť zodpovedajúcu množstvu prášku od 10 mg so 0,1 mg, najmä od 6 mg do 0,5 mg, s použitím zariadenia podľa nároku 1 až 9.

19. Použitie zariadenia podľa nárokov 1 až 9 na plnenie inhalátorov na jedno použitie, obsahujúcich jednu dávku suchého prášku a ovládaného vdychovaním, spôsobom podľa nárokov 10 až 13.

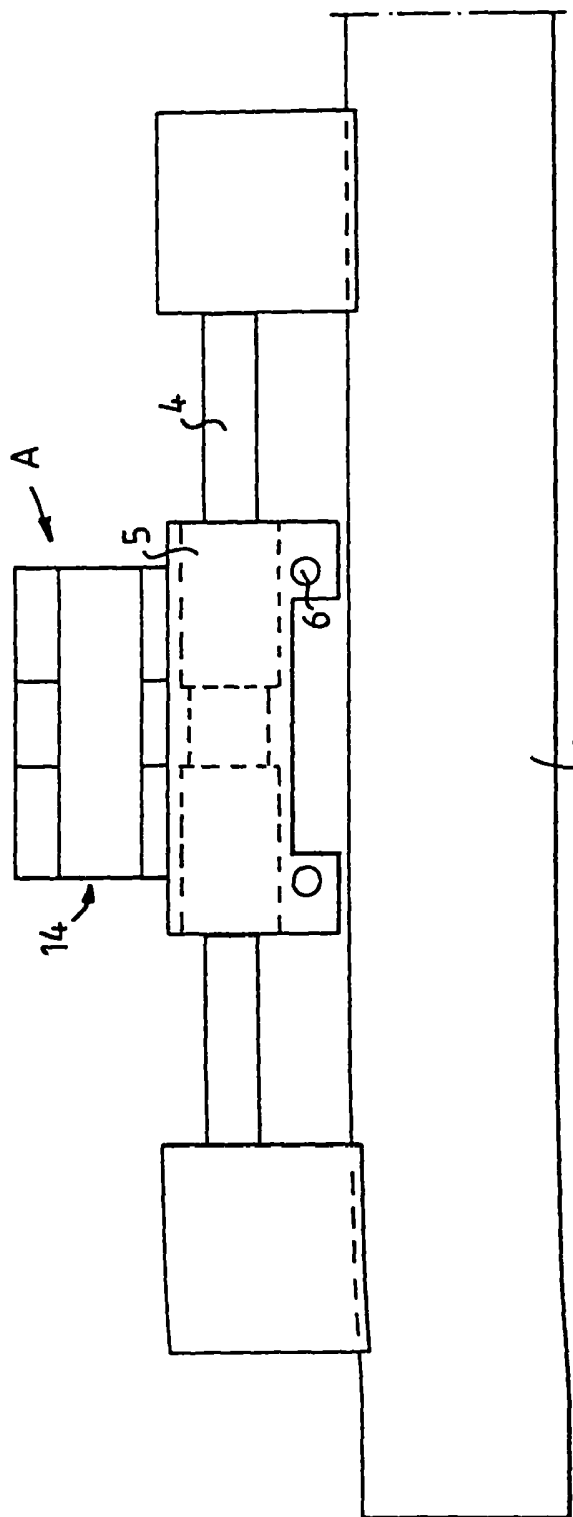
20. Použitie zariadenia podľa nárokov 1 až 9 na plnenie dutín vytvorených v pásiku určenom na použitie vo forme zásobníka s viacerými dávkami pre inhalátor práškového lieku, ovládaný vdychovaním, na opakované použitie, s využitím spôsobu podľa nárokov 10 až 13.



OBR. 1

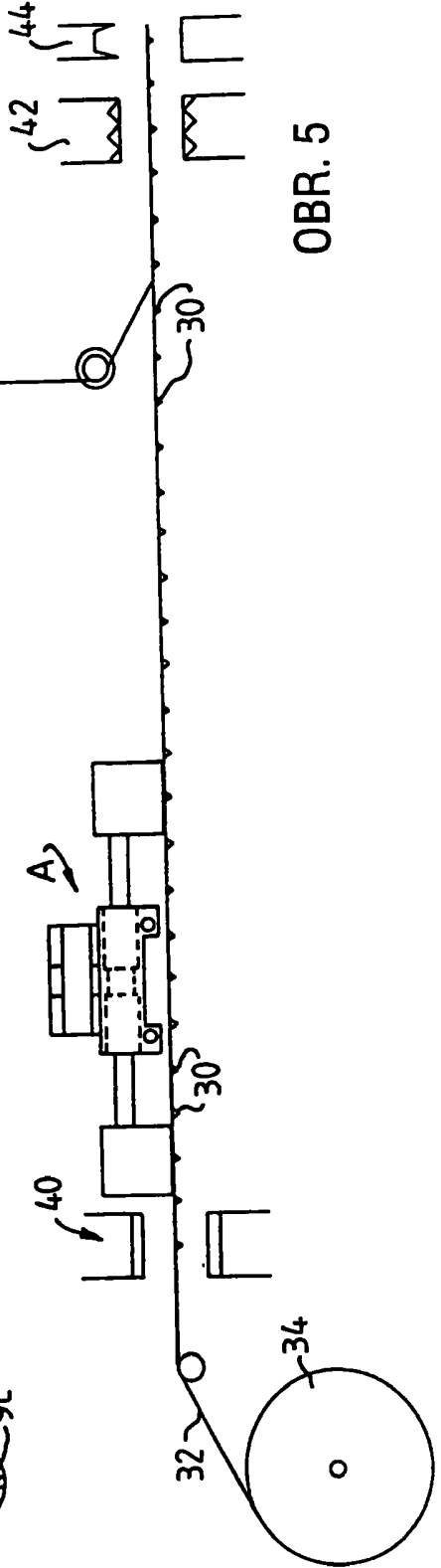
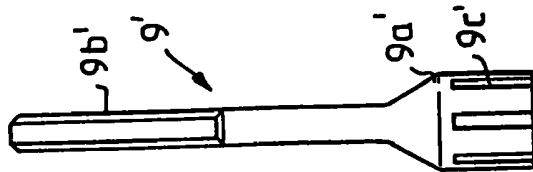
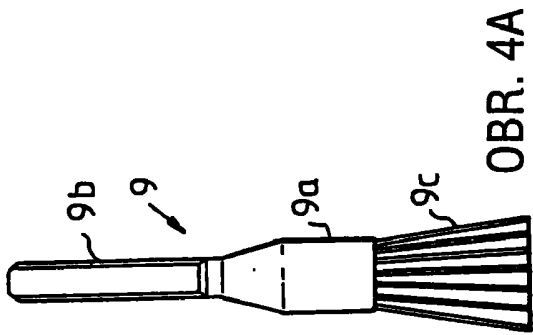


OBR. 2

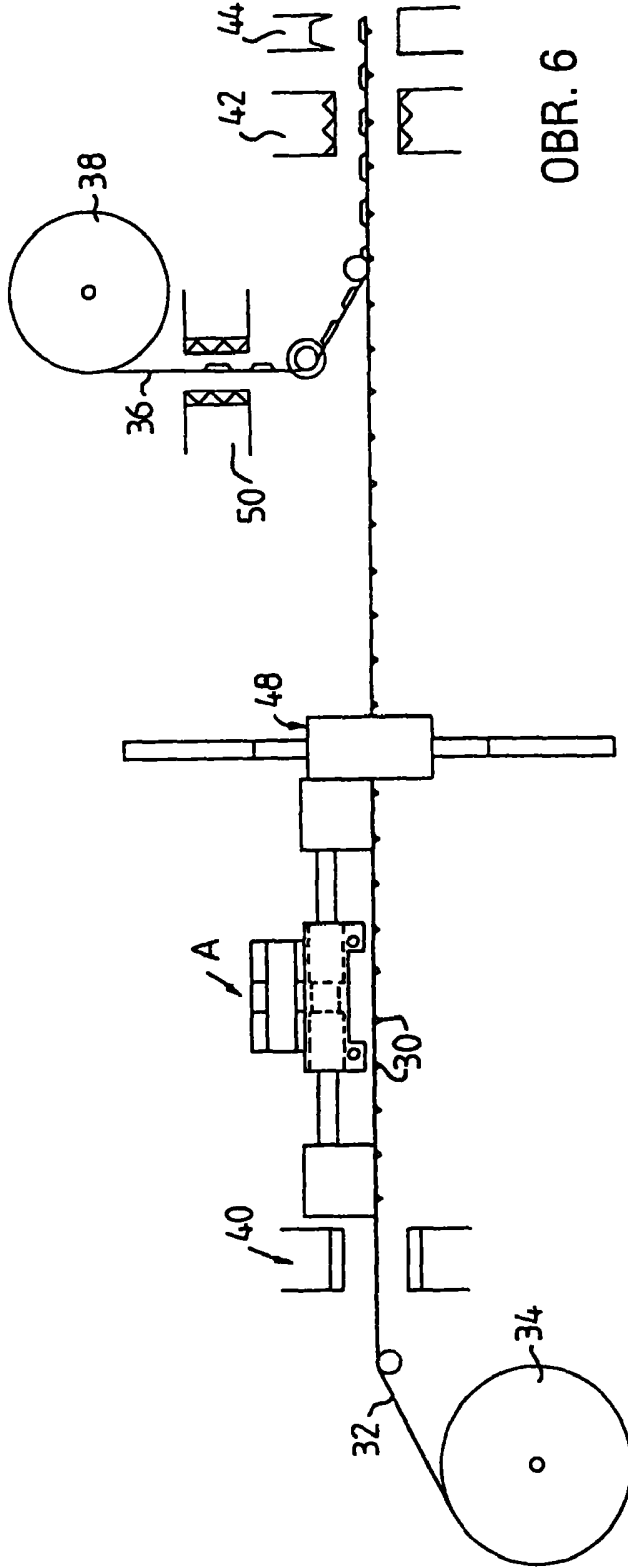


OBR. 3

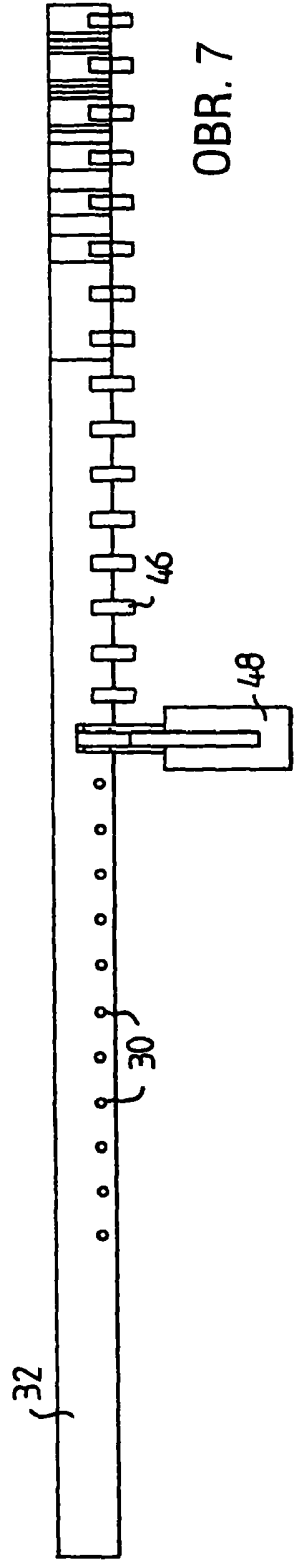
4/5



5 / 5



OBR. 6



OBR. 7