

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.03.1997**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.04.1996**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/638515**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.03.2000**
(Věstník č. 3/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/US97/04994**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO97/41031**

(21) Číslo dokumentu:

1998 - 3369

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

B 65 B 1/04

B 65 B 3/04

B 65 B 31/00

B 67 C 3/00

(71) Přihlašovatel:

INHALE THERAPEUTIC SYSTEMS,
San Carlos, CA, US;

(72) Původce:

Parks Derrick J., San Carlos, CA, US;
Rocchio Michael J., Hayward, CA, US;
Naydo Kyle, Sunnyvale, CA, US;
Wightman Denis E., Cupertino, CA, US;
Smith Adrian E., Belmont, CA, US;

(74) Zástupce:

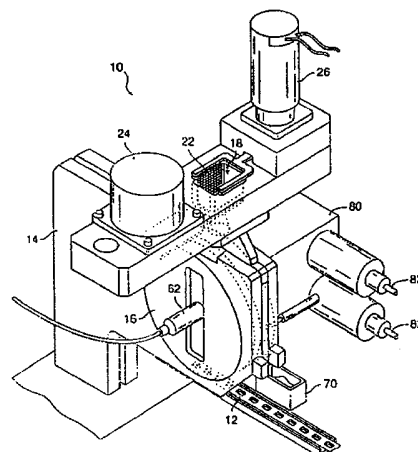
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
140 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsoby, systémy a zařízení pro dávkovací
plnění jemných prášků**

(57) Anotace:

Jemný prášek (28) je nejprve fluidizován. Alespoň část tohoto fluidizovaného, jemného prášku (28) je pak zachycována. Zachycený jemný prášek (28) je pak přenášen do obalové schránky (12). Zařízení obsahuje pro zachycení alespoň části fluidizovaného prášku (28) a prostředek pro přenesení prášku (28) ze zachycovacího prostředku do příslušné obalové schránky (12).



11 877

Způsoby, systémy a zařízení pro dávkovací plnění jemných prášků

Oblast techniky

Přítomný vynález se obecně týká oblasti zpracovávání jemného prášku a zejména dávkovacího přenosu jemných prášků. Konkrétněji se vynález týká systémů, zařízení a způsobů pro plnění obalových schránek jednotkovými dávkami netekoucích, ale rozptýlovatelných jemných práškových léčiv, zejména pro následné inhalování pacientem.

Dosavadní stav techniky

Účinné dodávání léku pacientovi je kritickým aspektem každé úspěšné drogové terapie. Existují rozmanité způsoby podávání a každý má své vlastní přednosti a nedostatky. Orální podávání léků v tabletách, kapslích, elixírech apod., je možná tím nejvhodnějším způsobem, ale je mnoha léků, jež mají nepříjemné chutě a velikost tabletek činí problémy s jejich polykáním. Navíc jsou tyto medikamenty často před svým vstřebáváním v trávicím traktu štěpeny. Toto štěpení je obzvláštním problémem u nových proteinových léků, které jsou v trávicím traktu rychle štěpeny proteolytickými enzymy. Podkožní injekce je často účinnou cestou pro systematické dodávání léku, včetně dodávky proteinů, ale nemá velkou popularitu u pacientů a nese sebou vznik ostrých odpadových předmětů, například jehel, jichž je obtížné se zbavovat. Protože častá potřeba injektování léků, například inzulinu,

jednou anebo vícekrát denně může být zdrojem malé ochoty pacienta, byla vyvinuta rozmanitost alternativních způsobů, obsahujících transdermální, intranasální, intrarektální, intravaginální a pulmonární aplikace.

Obzvláštním zájmem tohoto vynálezu jsou postupy dodávání pulmonárních (plicních) léčiv, které spoléhají na vdechování disperze léku či aerosolu pacientem tak, aby aktivní lék (droga) v příslušné disperzi mohl dosáhnout vzdálených (alveolárních) oblastí plic. Bylo zjištěno, že některé léky jsou snadno absorbovány těmito alveolárními regiony přímo do krevního oběhu. Plicní dodávání je zejména slibné pro dodávání proteinů a polypeptidů, jež se obtížně podávají jinými způsoby aplikace. Takové pulmonární dodávání může být účinným jak pro systematické, tak pro lokální dodávání k léčení onemocnění plic.

Plicního dodávání léku (obsahujícího jak systematické, tak lokální dodávání), může být samo o sobě dosaženo různými přístupy, včetně tekutinových rozprašovačů, inhalátorů s odměřenými dávkami (MDI) a zařízeními na disperzi (rozptylování) suchého prášku. Zařízení na disperzi suchých prášků jsou obzvláště slibnými pro dodávání proteinových a polypeptidových léků, jež mohou být snadno vyráběny podle vzorce jako suché prášky. Mnoho jinak labilních proteinů a polypeptidů může být stabilně přechováváno jako lyofilizované anebo rozprašováním sušené prášky samotné nebo ve spojení s vhodnými nosiči prášků. Další předností je to, že suché prášky mají mnohem větší koncentraci, než mají léky v tekuté podobě.

Schopnost dodávat proteiny a polypeptidy jako suché prášky je však v určitých aspektech problematická. Dávkování mnoha proteinových a polypeptidových léků je často kritické, takže je nutné aby byl jakýkoli systém pro dodávání suchého prášku schopen správně, přesně a opakovatelně dodávat zamýšlené množství léku. Navíc, mnoho proteinů a polypeptidů je dosti drahých, typicky mnohokráte dražších než dávkování

tradičních léků. Tudíž, schopnost účinně dodávat příslušné suché prášky do cílového regionu plíce s minimální ztrátou drogy je kritická.

U některých aplikací jsou léky z jemných prášků dodávány do disperzních zařízení suchých prášků v malých obalových schránkách s jednotkovými dávkami, které mají často propichovatelné víčko či jiný přístupový povrch (běžně nazývaných jako blisterová balení). Například, disperzní zařízení popsané ve spoluprojednávané patentové přihlášce US, poř. č. 08/309 691, podané 21. září 1994 (pořad jednání zástupce č. 15225-5), jejíž obsah je zde zapracován odkazem, je sestaveno tak aby přijímalo takovéto obalové schránky. Po umístění těchto obalů v zařízení propichuje "transjekční" montáž s dodávací trubicí víčko dané schránky k poskytnutí přístupu k práškovému léku uvnitř. Tato transjekční montáž rovněž vytváří ve víčku vzduchové otvory k umožnění proudu vzduchu schránkou, který strhává a vyprázdňuje z ní lék. Během postupu dochází k toku vzduchu s vysokou rychlostí, který proudí vedle části dané trubice, jako je výstupní zakončení, strhávající vzduch a jím tažení prášku z daného obalu trubicí a do proudícího toku vzduchu ke zformování aerosolu pro inhalování pacientem. Proud vzduchu s vysokou rychlostí přenáší prášek z obalové schránky v částečně deaglomerované (rozdělené) podobě, ke kompletní deaglomeraci dochází v objemu míchání hned po proudu vstupních otvorů vzduchu s vysokou rychlostí.

Obzvláštním zájmem tohoto vynálezu jsou fyzikální charakteristiky špatně tekoucích prášků. Špatně tekoucí prášky jsou ty prášky, které mají fyzikální charakteristiky, jako je tekutost, jež jsou ovládány kohezními silami mezi jednotlivými jednotkami či částicemi (zde dále "jednotlivé částice"), které vytvářejí daný prášek. V takových případech prášek neproudí dobře, protože jednotlivé částice se nemohou snadno pohybovat nezávisle se zřetelem k sobě navzájem, ale místo toho se pohybují jako shluky mnoha částic. Když jsou

tyto prášky vystaveny malým silám, prášek bude mít tendenci netéci vůbec. Avšak, když bude síla působící na daný prášek zvýšena, aby přesáhla síly koheze, prášek se bude pohybovat ve velkých shluklých "kusech" jednotlivých částic. Když se prášek zastaví, zůstanou velké shluky, které vedou k nestejnoměrné hustotě prášku důsledkem dutin a ploch nízké hustoty mezi velkými shluky a plochami lokálního stlačení.

Tento typ chování má tendenci se zvyšovat, když se velikost jednotlivých částic stává menší. Toto je nejpravděpodobnější, protože když se částice stávají menšími, kohezní síly jako Van Der Waalsovy, elektrostatické, třecí a jiné síly se stávají velkými se zřetelem ke gravitačním a inertním silám, jež mohou být aplikovány na jednotlivé částice důsledkem jejich malé hmotnosti. To je relevantní pro tento vynález, protože gravitace a inertní síly produkované zrychlením, stejně jako jiné prováděné podněcovače, jsou běžně používány ke zpracování, pohybu a odměřování prášků.

Například, při odměřování (dávkování) jemných prášků, před jejich umístěním v nějaké obalové schránce jednotkové dávky, se tento prášek často shlukuje nekonsistentně, vytváří prázdné prostory a nadbytečné variace hustoty, čímž se zmenšuje přesnost objemových měřících postupů, které se běžně používají k dávkování při výrobě s vysokou produktivitou. Toto nekonsistentní či nesoudržné shlukování je dále nežádoucí v tom, že práškové aglomeráty potřebují být rozbíjeny na jednotlivé částice, t.j., učinění je rozptylovatelnými pro plicní dodávání. K této deaglomeraci často dochází v disperzních zařízeních prostřednictvím stříhových sil vytvářených vzduchovým proudem, použitým k odebrání medikamentu z obalové schránky s jednotkovou dávkou anebo jiného kontejneru, či jinými mechanismy přenosu mechanickou energií (například, ultrazvukem, větrákem/oběžným kolem a podobně). Avšak, jestliže jsou malé práškové shluky příliš stlačeny, smykové síly poskytované proudem vzduchu či jinými disperzními mechanismy budou nedostatečné

k účinnému rozptýlení určitého léku do jednotlivých částic.

Určitými pokusy předcházet shlukování jednotlivých částic je vytvářet směsi vícefázových prášků (typicky nosiče nebo ředidla), kde jsou větší částice (někdy mnohonásobná rozpětí velikostí), například přibližně 50 μm , spojovány s menšími částicemi léku, například 1 až 5 μm . V tomto případě se menší částice připojují k větším částicím tak, že při zpracování a plnění bude mít daný prášek charakteristiky prášku 50 μm . Takový prášek může snadněji téci a snadněji se dávkuje. Jednou nevýhodou tohoto prášku je nicméně to, že odstraňování menších částic od větších částic je obtížné a výsledný, podle předpisu vyrobený prášek je většinou vyráběn z objemného komponentu tekoucího prostředku, jenž může skončit v daném zařízení či v hrdle pacienta.

Současné způsoby pro plnění obalových schránek s jednotkovou dávkou práškovými medikamenty obsahují způsob přímého sypání, kde je granulární prášek přímo sypán prostřednictvím gravitace (někdy ve spojení s mícháním či třepáním "hromady") do odměřovací či dávkovací komory. Když je tato komora naplněna na žádoucí úroveň, daný lék je poté z této komory vypuzen do příslušné obalové schránky. V postupu tohoto přímého sypání může docházet v dávkovací komoře k variacím v hustotě, čímž se zmenšuje efektivnost této dávkovací komory při přesném odměřování množství (velikosti) jednotkové dávky daného léku. Navíc, daný prášek je v granulárním stavu, což může být pro mnoho použití nežádoucí.

Byly provedeny určité pokusy k minimalizaci variací hustoty prostřednictvím stlačování prášku uvnitř, či před jeho uložením do dávkovací komory. Avšak, takové stlačování není žádoucí, zejména pro prášky tvořené pouze z jemných částic v tom, že to zmenšuje rozptylovatelnost prášku, t.j. snižuje šanci pro rozbití stlačeného prášku do jednotlivých částic při pulmonárním dodávání pomocí disperzního zařízení.

Mělo by být tudíž žádoucí poskytnout systémy a způsoby pro zpracování jemných prášků, jež by překonávaly či značně

zmenšovaly tyto a jiné problémy. Tyto systémy a způsoby by měly umožňovat správné a přesné dávkování daného jemného prášku, když je rozdělen do jednotkových dávek pro umístění v příslušných obalových schránkách jednotkových dávek, zejména u nízkohmotných náplní. Tyto systémy a způsoby by měly dále zajišťovat, že jemný prášek zůstává dostatečně rozptylovatelným během zpracování tak, aby jemný prášek mohl být použit s existujícími inhalačními zařízeními, které vyžadují aby byl prášek před plicní aplikací rozbit do jednotlivých částic. Dále, tyto systémy a způsoby by měly zajišťovat rychlé zpracování jemných prášků tak, aby bylo možno rychle plnit velká množství obalových schránek jednotkovými dávkami z jemných práškových medikamentů, za účelem snížení nákladů.

Patent US č. 4 640 322 popisuje zařízení, jež používá atmosférický podtlak skrze filtr, k vytahování materiálu přímo z násypky a laterálně do neotáčivé komory.

Patent US č. 2 540 059 popisuje prášek plnicí zařízení mající drátěný očkový míchač pro míchání prášku v násypce před tím než je prášek sypán gravitací do měřicí (dávkovací) komory.

Německý patent DE 3 607 187 popisuje mechanismus pro dávkovanou přepravu jemných částic.

Brožurka výrobku "Plnič prášku E-1300" popisuje plnič prášku k dostání od firmy Perry Industries, Corona, CA.

Patent US č. 3 874 431 popisuje zařízení pro plnění kapsulí práškem. Zařízení používá trubic na výrobu jader, jež jsou drženy na otočné hlavě.

Britský patent č. 1 420 364 popisuje montáž membrány pro použití v dávkovací dutině, použité k měření množství suchých prášků.

Britský patent č. 1 309 424 popisuje prášek plnicí zařízení mající dávkovací komoru s pístovou hlavou užívanou k vytváření negativního tlaku v této komoře.

Kanadský patent č. 949 786 popisuje prášek plnicí

zařízení mající dávkovací komory, které jsou ponořeny do prášku. Aby se komory zaplnily práškem je pak použito vakua.

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje systémy, zařízení a způsoby pro měřený (dávkovací) přenos jemných prášků do obalových schránek s jednotkovými dávkami. V jednom příkladném způsobu jsou tyto jemné prášky přenášeny prostřednictvím nejprve fluidizování jemných prášků aby zformovaly malé shluky a/ nebo rozdělením prášku do jeho základních či jednotlivých částic a pak zachycováním aspoň části tohoto fluidizovaného jemného prášku. Zachycený jemný prášek je poté přenášen do nějaké obalové schránky, přenášený prášek je dostatečně nestlačen[*] tak, aby mohl být po odstranění ze svého obalu v podstatě rozptýlen. Jemný prášek bude obvykle obsahovat nějaký medikament s jednotlivými částicemi s průměrnou velikostí menší než asi 100 μm , obvykle menší než asi 10 μm a obvykleji v rozmezí od asi 1 μm do 5 μm .

V jednom přednostním provedení tok fluidizace zahrnuje prosévání jemného prášku. Tohoto prosévání se nejlépe dosáhne cyklickým postupným pohybem síta k prosévání jemného prášku tímto sítem. Síto má přednostně otvory mající průměrnou velikost v rozpětí od asi 0,05 mm do 6 mm, a přednostněji od asi 0,1 mm do asi 3 mm, a sítem je posunováno či pohybováno ve frekvenci v rozmezí od asi 1 Hz do asi 500 Hz, a přednostněji od asi 10 Hz do 200 Hz. V dalším provedení může být jemný prášek volitelně prosíván druhým sítem před tím, než je tento jemný prášek prosíván prvním sítem. Druhé síto se cyklicky pohybuje a prosévá jemný prášek druhým sítem, kde padá na první síto. Druhé síto má přednostně otvory mající průměrnou velikost v rozmezí

[*] pojem "dostatečně nestlačen" použit záměrně místo pojmu "nedostatečně stlačen", pozn. překl.

od asi 0,2 mm do 10 mm, a přednostněji od asi 1 mm do 5 mm. Druhé síto je pohybováno ve frekvenci v rozmezí od asi 1 Hz do asi 500 Hz, přednostněji od asi 10 Hz do 200 Hz. V dalším provedení jsou první a druhé síto posunovány v různých, vzájemně obrácených směrech. V alternativním provedení je jemný prášek fluidizován dmýcháním plynu do něho.

Fluidizovaný prášek (složený z malých shluků a jednotlivých částic) je přednostně zachycován tažením vzduchu skrze odměřovací či dávkovací komoru (např. vytvořením vakua v potrubí, které je připojeno ke komoře), jež je umístěna blízko fluidizovaného prášku. Dávkovací komora je přednostně umístěna pod danými síty tak, že při prosévání prášku pomáhá gravitační síla. Plnění komory proséváním práškem je řízeno mírou toku proudu vzduchu skrze tuto komoru. Síla tahu fluida, vytvářená konstantním tokem vzduchu na relativně stejnoměrně velké aglomeráty či jednotlivé částice, dovoluje celkové stejnoměrné plnění dávkovací komory. Míra toku může být přizpůsobena za účelem řízení hustoty balení prášku uvnitř komory a tím řízení velikosti výsledné dávky.

Volitelně může být umístěna mezi prvním sítem a dávkovací komorou nálevka k prosazování (nalévání) fluidizovaného jemného prášku do dávkovací komory. Jakmile došlo k odměření, jemný prášek je vypuzen z dávkovací komory a do dané obalové schránky. V příkladném ztvárnění je do této komory zaváděn stlačený plyn k vypuzení zachyceného prášku z této komory, kde je přijat v dané obalové schránce.

Když je jemný prášek zachycován v dávkovací komoře, tato komora je plněna k přetékání. Aby se přizpůsobilo množství zachycovaného prášku objemu komory, t.j. aby bylo množstvím jednotkového dávkování, nadbytečný prach, který se nahromadil nad vrškem komory, je odstraňován. Volitelně může být provedeno dodatečné upravení množství zachyceného prášku odstraněním určitého prášku z komory ke snížení jednotkového dávkování. Pokud to bude žádoucí, prášek jenž byl odstraněn z komory při přizpůsobení dávky, může být recirkulován tak,

aby mohl být později znovu proset do dávkovací komory.

V dalším aspektu tohoto způsobu, je po upravení množství zachyceného prášku zajištěn krok detekování a snímání množství prášku zbývajícího uvnitř této komory. Zachycený prášek je pak vypuzen z komory. Volitelně může být zajištěn krok pro detekování či snímání toho, zda v podstatě všechen zachycený prášek byl úspěšně vypuzen z této komory k ujištění toho, že do dané obalové schránky bylo umístěno správné množství, například jednotková dávka. Jestliže nebude v podstatě všechen zachycený prášek vypuzen z komory, může být produkována chybová zpráva. V ještě další podobě může být na danou schránku použita mechanická energie jako je sonická či ultrazvuková energie, k pomoci ujištění toho, že prášek ve schránce je dostatečně nestlačen, takže může být po odstranění z obalu rozptýlen.

Vynález poskytuje příkladné zařízení pro přenášení jemného prášku majícího průměrnou velikost částic v rozpětí od asi 1 μm do 20 μm do alespoň jedné schránky. Toto zařízení obsahuje prostředek pro fluidizování jemného prášku a prostředek pro zachycování alespoň části fluidizovaného prášku. Dále je poskytnut prostředek pro vystřikování zachyceného prášku ze zachycovacích prostředků do příslušné obalové schránky. Prostředek pro zachycování prášku zahrnuje přednostně komoru, kontejner, pouzdro či podobně, a prostředek pro hnání vzduchu v přizpůsobené míře toku touto komorou k napomáhání zachycování fluidizovaného prášku v komoře.

Je zajištěn prostředek pro fluidizování jemného prášku, takže jemný prášek může být zachycován v dávkovací komoře bez vytváření podstatných prázdných prostorů a bez nadbytečného stlačení jemného prášku. Tímto způsobem může tato komora opakovaně měřit (dávkovat) množství zachyceného prášku při současném zajištění toho, že jemný prášek je dostatečně nestlačen, takže může být účinně rozptýlován, když ho to potřeba pro pulmonární dodávání.

V příkladném ztvárnění prostředek pro fluidizování

zahrnuje síto mající otvory s průměrnou velikostí v rozpětí od asi 0,05 mm do 6 mm, a přednostněji od asi 0,1 mm do asi 3 mm. Pro cyklický posunovací pohyb síta je poskytnut motor. Tento motor přednostně posunuje sítem ve frekvenci v rozmezí od asi 1 Hz do asi 500 Hz, a přednostněji od asi 10 Hz do 200 Hz. Alternativně může být prvním sítem mechanicky třepáno či vibrováno v pohybu nahoru a dolů, aby se prášek fluidizoval. Prostředek pro fluidizování prášku může dále volitelně obsahovat druhé síto, mající otvory s průměrnou velikostí v rozpětí od asi 0,2 mm do 10 mm, a přednostněji od asi 1 mm do 5 mm. Pro cyklický posunovací pohyb, či pohybování, druhého síta je poskytnut druhý motor, přednostně v rozmezí od asi 1 Hz do asi 500 Hz, a přednostněji od 10 Hz do 200 Hz. Alternativně může být druhým sítem ultrazvukově vibrováno způsobem podobně jako prvním sítem. První a druhé síto jsou přednostně pohybovatelně zadržovány uvnitř prosívacího zařízení, s druhým sítem umístěným nad prvním sítem. V jedné podobě mohou být síta rozmístěna od sebe ve vzdálenosti v rozmezí od asi 0,001 mm do asi 5 mm. Prosévačka má přednostně kónickou geometrii, jež se zužuje ve směru prvního síta. S takovou konfigurací může být jemný prášek umístěn na druhé síto, jež prosévá jemný prášek na první síto. Opět, jemný prášek na prvním sítu je proséván ven ze spodku prosévačky ve fluidizovaném stavu, kde je strháván proudem vzduchu a je zachytáván v dávkovací komoře. V alternativním ztvárnění prostředek pro fluidizaci zahrnuje zdroj stlačeného plynu pro dmýchání plynu do jemného prášku.

V jednom obzvláště přednostním ztvárnění komora obsahuje spodní část, mnohost bočních stěn a otevřenou vrchní část, s alespoň některými z těchto stěn zúženými od vršku ke spodku směrem dovnitř. Takové sestavení pomáhá v postupu stejnoměrného plnění komory fluidizovaným jemným práškem, stejně jako umožňuje zachycenému prášku aby byl snadněji z komory vypuzován. Na spodní části komory je zajištěn otvor, jenž je ve spojení se zdrojem vakua. Přes

tento otvor je přednostně uspořádán filtr mající otvory průměrné velikostí v rozmezí od asi $0,1\text{ }\mu\text{m}$ do $100\text{ }\mu\text{m}$, přednostněji od asi $0,2\text{ }\mu\text{m}$ a $5\text{ }\mu\text{m}$, a přednostněji v asi $0,8\text{ }\mu\text{m}$. Tímto způsobem je vzduch tažen skrze komoru a napomáhá při zachycování fluidizovaného jemného prášku. Alternativně je zdroj vakua měnivý, takže může být měněna rychlost proudu vzduchu komorou prostřednictvím měnění vakuového tlaku na stranu filtru po proudu. Měněním rychlosti proudu tímto způsobem může být řízena hustota a tudíž množství prášku zachyceného v daném kontejneru. Zdroj stlačeného plynu je rovněž ve spojení s daným otvorem k pomáhání vypuzování zachyceného prášku z komory.

Komora přednostně definuje objem jednotkové dávky a je zajištěn prostředek pro přizpůsobení množství zachyceného množství prášku v komoře k objemu komory tak, že v komoře bude zadržováno množství nějaké jednotkové dávky. Toto přizpůsobení je potřebné, protože komora je plněna jemným práškem k přetékání. Prostředek pro přizpůsobení přednostně zahrnuje hranu (okraj) pro odstraňování jemného prášku, protahujícího se nad stěny této komory. V ještě další podobě je poskytnut prostředek pro odstraňování dodatečného množství zachyceného prášku z komor, aby se v komoře upravilo množství jednotkové dávky. Prostředek pro odstraňování zachyceného prášku přednostně zahrnuje nějaký naběrák, použitý k přizpůsobení množství zachyceného prášku na menší množství jednotkové dávky. Alternativně může být množství zachyceného prášku upraveno přizpůsobením velikosti dané komory. Např. prostředek pro přizpůsobení množství zachyceného prášku může zahrnovat druhou komoru, jež je vzájemně zaměnitelná s první komorou, a tato druhá komora má objem odlišný od objemu první komory.

V dalším ztvárnění je poskytnut prostředek pro recyklování odstraňovaného prášku do fluidizujícího prostředku. V ještě další podobě je poskytnut prostředek pro detekování toho, zda je v podstatě všechen zachycený prášek

vystříknut z komory vstřikovacím prostředkem. V ještě dalším aspektu může být poskytnuta nálevka pro prosazování (lití) fluidizovaného prášku do komory.

Tento vynález poskytuje příkladný systém silmultánního plnění mnohosti obalových schránek jednotkovými dávkami medikamentu z jemného prášku. Systém obsahuje protaženou otáčitelnou součást, mající okolo svého obvodu mnohost komor. Je poskytnut prostředek pro fluidizování jemného prášku a prostředek pro tažení vzduchu komorami k pomáhání při zachycování fluidizovaného prášku v nich. Systém dále obsahuje prostředek pro vystřikování zachyceného prášku z komor a do obalových schránek. Je poskytnut ovladač pro řízení prostředku pro tažení vzduchu a vstřikovacího prostředku, a je poskytnut prostředek k vyrovnávání (v ose) komor s prostředkem fluidizace a příslušnými obalovými schránkami.

Takový systém je přednostní v rychlém plnění velkého množství obalových schránek jednotkovými dávkami daného léku. Systém je sestaven tak, že jemný prášek je fluidizován a pak zachycován v komorách, zatímco tyto komory jsou vyrovnány s fluidizujícími prostředky. Otáčivou součástí je potom otočeno k vyrovnání vybraných komor s vybranými obalovými schránkami, potom je zachycený prášek ve vybraných komorách vstříknut do vybraných obalových schránek.

Otáčitelná součást je přednostně válcovité geometrie. V jednom přednostním ztvárnění je poskytnut okraj (hrana) přilehle válcovité části, pro odstraňování nadbytečného prášku z komor, když je touto součástí otáčeno aby vyrovnala (v ose) určité komory s určitými obalovými schránkami.

V jednom zvláštním ztvárnění zahrnuje prostředek pro fluidizování síto mající otvory s průměrnou velikostí v rozpětí od 0,05 mm do 6 mm, a přednostněji od asi 0,1 mm do asi 3 mm. Pro cyklický postupný pohyb či posunování sítem je poskytnut motor. V další podobě může prostředek pro fluidizování prášku dále obsahovat druhé síto, mající otvory

s průměrnou velikostí v rozpětí od asi 0,2 mm do 10 mm, přednostněji od asi 1 mm do 5 mm. Pro cyklické posunování přemísťování druhého síta je poskytnut druhý motor. Je poskytnuto protáhlé prosívací zařízení, s prvním sítem posunovatelně zadržovaným uvnitř tohoto zařízení. Druhé síto je přednostně udržováno uvnitř násypky, jež je umístěna nad prosévačkou. Tímto způsobem může být jemný prášek umístěný uvnitř násypky proséván druhým sítem a do prosévačky a proséván prvním sítem a do daných komor.

V ještě další podobě je poskytnut držák pro obalovou schránku, k udržování mnohosti těchto schránek. Komory v otáčivé součásti jsou přednostně vyrovnány v řadách a je opatřen prostředek pro pohybování jedné z řad komor do vyrovnání s nějakou řadou obalových schránek. Některé z těchto komor mohou být vyprázdněny do řady obalových schránek. Prostředek pohybu potom posune řadu komor do vyrovnání s druhou řadou obalových schránek, bez otáčení či znovunaplňování komor v dané řadě. Zbytek naplněných komor je pak vyprázdněn do druhé řady schránek. Tímto způsobem může být uskupení obalových schránek rychle naplňováno, bez otáčení anebo znovunaplňování komor. V další podobě je poskytnut motor pro otáčení dané součásti a aktivace motoru je řízena ovládačem. Ovládačem jsou rovněž řízeny prostředky pro pohyb.

Přehled obrázků na výkresech

- Obr. 1 - znázorňuje perspektivní pohled na příkladné zařízení pro plnění obalových schránek jednotkovými dávkami jemného práškového léku podle přítomného vynálezu.
- Obr. 2 - znázorňuje půdorys zařízení z Obr. 1.
- Obr. 3 - znázorňuje pohled zepředu na zařízení z Obr. 1.
- Obr. 4 - znázorňuje perspektivní pohled na prosívací zařízení z Obr. 1, uvádějící podrobněji první a druhé

síto, jež jsou zadržovány uvnitř prosévačky.

- Obr. 5-8 - znázorňují seříznuté pohledy na zařízení z Obr. 1, s dávkovací komorou zachycující fluidizovaný lék, přizpůsobení zachyceného léku do množství jednotkové dávky, přizpůsobení množství jednotkové dávky na menší množství jednotkové dávky, a vypuzování léku do obalové schránky jednotkové dávky podle tohoto vynálezu.
- Obr. 9 - znázorňuje podrobnější boční pohled na dávkovací komoru zařízení z Obr. 1, znázorněné v poloze pro zachycování fluidizovaného jemného prášku.
- Obr. 10 - znázorňuje seříznutý boční pohled na dávkovací komoru z Obr. 9, uvádějící potrubí vakua/stlačeného plynu připojené k dávkovací komoře.
- Obr. 11 - znázorňuje bližší pohled na dávkovací komoru z Obr. 9.
- Obr. 12 - znázorňuje dávkovací komoru z Obr. 11, která je plněna fluidizovaným jemným práškem podle tohoto vynálezu.
- Obr. 13 - znázorňuje bližší pohled na dávkovací komoru z Obr. 8, uvádějící jemný prášek vystřikovaný z komory a do obalové schránky podle tohoto vynálezu.
- Obr. 14 - znázorňuje perspektivní pohled na příkladný systém pro plnění mnohosti obalových schránek jednotkovými dávkami léku z jemného prášku podle přítomného vynálezu.
- Obr. 15 - znázorňuje seříznutý boční pohled na prosévací zařízení a pár sít systému z Obr. 14, užitých při fluidizování léku z jemného prášku podle tohoto vynálezu.
- Obr. 16 - znázorňuje půdorysný pohled na prosévací zařízení a síta z Obr. 15.
- Obr. 17 - znázorňuje bokorys dalšího alternativního ztvárnění zařízení pro simultánní plnění vícenásobných obalových schránek jednotkovými dávkami jemného prášku.

- Obr. 18 - znázorňuje boční pohled na válcovitou otočnou součást, provedený podél čáry 18-18 z Obr. 17, a znázorňuje první soubor plněných obalových schránek.
- Obr. 19 - znázorňuje boční pohled na otočnou součást z Obr. 18, znázorňující druhý soubor plněných obalových schránek.
- Obr. 20 - znázorňuje seříznutý bokorys alternativního ztvárnění zařízení pro dávkování a přepravování jemného prášku do obalové schránky podle tohoto vynálezu.
- Obr. 21 - znázorňuje postupový diagram příkladného způsobu pro plnění obalových schránek jednotkovými dávkami jemného práškového léku podle přítomného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Tento vynález poskytuje způsoby, systémy a zařízení pro dávkovací přepravu jemných prášků do obalových schránek. Jemné prášky jsou velmi jemné, obvykle s průměrnou velikostí částic v rozpětí, jež je menší než asi 20 μm , obvykle menší než asi 10 μm a ještě obvykleji od asi 1 μm do 5 μm , ačkoli tento vynález může být v některých případech užitečný u větších částic, např. až do asi 50 μm nebo větších. Jemný prášek může být složen z rozmanitosti složek a přednostně zahrnuje nějaký lék jako jsou proteiny, nukleové kyseliny, karbohydráty, ústojné (či tlumivé) sůl, peptidy, jiné malé biomolekuly a podobně. Obalové schránky, s nimiž se počítá pro přijetí jemného prášku, přednostně obsahují jednotkové dávkovací obalové schránky. Tyto schránky se používají k přechovávání jednotkové dávky léku dokud není potřeba jeho plicního dodávání. K odběru tohoto léku ze schránek se používá inhalačního zařízení jak je popsáno ve spoluprojednávané patentové přihlášce US, poř. č. 08/309 691, dříve zde zapracované referencí. Avšak způsoby daného vynálezu

jsou rovněž užitečné při přípravě prášků k použití s jinými inhalačními zařízeními, jež se spoléhají na rozptylování jemného prášku.

Každá obalová schránka bude naplněna přesným množstvím jemného prášku k ujištění toho, že pacient dostane správnou dávku. Při odměřování (dávkování) a přepravě jemných prášků bude s jemnými prášky jemně zacházeno a nebudou stlačovány tak, aby množství jednotkové dávky dodané do schránky bylo dostatečně rozptylovatelné, aby byla užitečná když bude použita s existujícími inhalačními zařízeními. Jemné prášky připravené tímto vynálezem budou zejména užitečné s, ačkoli ne na ně omezeny, "nízkoenergetickými" inhalačními zařízeními, která spoléhají na manuální provoz anebo pouze na inhalaci k rozptylování daného prášku. U těchto inhalačních zařízení bude jemný prášek alespoň do 20% rozptylovatelný, přednostně alespoň do 60% rozptylovatelný a nejpřednostněji alespoň do 90% rozptylovatelný. Protože náklady výroby jemných práškových léků jsou dosti vysoké, tento lék bude přednostně odměřován a přepravován do obalových schránek s minimálním odpadem. Tyto schránky budou přednostně rychle plněny jednotkovými dávkovými množstvími, takže mohou být úsporně produkována velká množství obalových schránek obsahujících odměřené léky.

K poskytnutí těchto charakteristických rysů vynález zajišťuje fluidizování jemného prášku před jeho dávkováním. "Fluidizováním" se rozumí, že tento prášek je rozmělněn do malých shluků (aglomerátů) a/nebo zcela rozbit na své základní či jednotlivé částice. Toho se nejlépe dosáhne použitím energie na prášek za účelem překonání kohezních sil mezi částicemi. Jakmile jsou ve fluidizovaném stavu, tyto částice nebo malé shluky mohou být nezávisle ovlivňovány jinými silami jako je gravitační síla, setrvačnost, viskózní tah a podobnými. V takovém stavu může být prášek učiněn tekutým a zcela zaplnit zachycovací kontejner či komoru, bez formace podstatných dutin a bez nutnosti stlačování prášku,

dokud se nestane nerozptylovatelným, t.j. tento prášek je připraven tak, že se snadno řídí jeho hustota, takže je možno docílit přesného dávkování, při současném udržování rozptylovatelnosti daného prášku. Přednostním způsobem fluidizování je prosévání (t.j. prostřednictvím síta, kde je prášek droben do menších shluků a/nebo jednotlivých částic, s těmito aglomeráty či jednotlivými částicemi oddělenými tak, že se mohou pohybovat nezávisle na sobě navzájem. Tímto způsobem jsou tyto malé aglomeráty či jednotlivé částice provzdušněny a rozděleny tak, že se tyto malé shluky či jednotlivé částice mohou volně pohybovat (t.j. jako nějaké fluidum) a budou se stejnoměrně mezi sebou usazovat když budou umístěny uvnitř nějakého kontejneru nebo obalové schránky a vytvářet velmi stejnoměrně a volně zabalenou dávku prášku bez vytváření podstatných volných prostorů (dutin). Jiné způsoby fluidizování obsahují dmýchání plynu do jemných částic, vibrování nebo míchání jemnými částicemi apod.

Po fluidizaci jemných částic jsou jemné částice zachycovány v dávkovací komoře (jež má přednostně velikost definující objem nějaké jednotkové dávky). Přednostním způsobem zachycování je tažením vzduchu komorou tak, že síla tahu vzduchu působí na každý malý aglomerát či jednotlivou částici. Tímto způsobem jsou každý malý shluk anebo částice jednotlivě vedeny do přednostního umístění uvnitř kontejneru tak, že tento kontejner bude stejnoměrně naplněn. Konkrétněji, když se začínají tyto shluky shromažďovat uvnitř této komory, některá místa budou mít větší nahromadění prášku než ostatní. Vzduchový proud těmito místy s větším nahromaděním bude omezen, což povede k tomu, že více strhávaných aglomerátů bude směřováno do ploch s menším nahromaděním, kde je tok vzduchu větší. Tímto způsobem naplňuje fluidizovaný jemný prášek komoru bez podstatného stlačování (zhutnění) a bez podstatného formování prázdných prostorů. Dále, zachycování tímto způsobem umožňuje aby byl

jemný prášek přesně a opakovaně dávkován bez nepatřičného zmenšování rozptylovatelnosti jemného prášku. Tok vzduchu komorou může být měněn, aby se řídila hustota zachycovaného prášku.

Potom co je jemný prášek odměřen, je injektován do obalové schránky v množství jednotkové dávky, se vstříknutým jemným práškem, který je dostatečně rozptylovatelný tak, že může být strháván či aerosolován ve vířivém toku vzduchu, vytvářeném inhalačním či disperzním zařízením.

Obr. 1 popisuje příkladné ztvárnění zařízení 10 pro odměřování (dávkování) a přepravu jednotkových dávek jemného práškového medikamentu do mnohosti obalových schránek 12. Zařízení 10 obsahuje rám 14 držící otáčivé kolo 16 a prosévací zařízení 18 pro přijímání jemného prášku v jeho vyrobeném (t.j., čerstvém) stavu. Uvnitř prosévačky 18 je posunovatelně zadržováno první síto 20 (viz. Obr. 4) a druhé síto 22. Síta 20 a 22 jsou pro fluidizování čerstvého jemného prášku před odměřováním jak je to popsáno podrobněji dále. Pro cyklický posunovací pohyb prvního síta 20 je poskytnut první motor 24 a druhý motor 26 je opatřen pro cyklické pohybování druhým sítem 22.

Na Obr. 2-4 je popisován provoz sít 20, 22, k fluidizaci nějakého množství čerstvého jemného prášku 28. Jak je nejlépe vidět na Obr. 4, druhé síto 20 zahrnuje řešeto 30 mající celkově geometrii ve tvaru "V". Řešeto 30 je udržováno v prosévačce 18 rámem 32, majícím protažené zakončení 34, jež vzájemně spolupůsobí s motorem 26. Cyklický postupný pohyb druhého síta 22 je nejlépe znázorněn na Obr. 3. Motor 26 obsahuje rotační hřídel 36 (znázorněno v náznaku), mající vačku 38 (znázorněno v náznaku). Vačka 38 je přijímána do otvoru (neznázorněn) v proximálním zakončení 34 rámu 32. Po otočení hřídele 36 je rám 32 cyklicky posunován směrem dopředu a dozadu v kmitavém vzoru, jenž může být jednoduchou sinusoidou anebo může mít jiný přemísťovací pohyb. Motor 26 se přednostně otáčí dostatečnou

rychlostí, aby vyvolal cyklický translační pohyb druhého síta 22 ve frekvenci v rozpětí od asi 1 Hz do 500 Hz, přednostněji od 1 Hz do 500 Hz. Řešeto 30 je přednostně sestaveno z kovové sítě a má otvory s průměrnou velikostí v rozpětí od asi 0,1 mm do 10 mm, přednostněji od 1 mm do 5 mm.

Když je cyklicky pohybováno druhým sítem 22, čerstvý jemný prášek 28 je proséván řešetem 30 a padá na řešeto 38 druhého síta 20 (viz. Obr. 4). Řešeta 30 a 38 jsou od sebe přednostně vzdálena vzdáleností v rozmezí od 0,001 mm do 5 mm, s řešetem 30 umístěným nad sítem 38. Řešeto 38 je přednostně sestaveno z kovové sítě mající průměrnou velikost otvorů od asi 0,05 mm do 6 mm, a přednostněji od asi 0,1 mm do 3 mm. První síto 20 dále obsahuje proximální část 40 připojující první síto 20 k motoru 24. Jak je to nejlépe znázorněno na Obr. 3, druhý motor 24 obsahuje hřídel 42 (znázorněnou v náznaku), mající vačku 44 (znázorněno v náznaku). Vačka 38 je přijímána do otvoru (neznázorněn) v proximálním dílu 40 a slouží k cyklickému posunování prvního síta 20 způsobem podobným cyklickému pohybu druhého síta 22. Řešeto 38 je přednostně cyklicky pohybováno ve frekvenci v rozpětí od asi 1 Hz do 500 Hz, a přednostněji od asi 10 Hz do 200 Hz. Když je jemný prášek 28 proséván ze řešeta 30 na řešeto 38, cyklický posunovací pohyb prvního síta 20 dále prosévá jemný prášek 28 řešetem 38, kde padá prosévačkou 18 a otvorem 46 ve fluidizovaném stavu.

Jak je znázorněno na Obr. 4, prosévací zařízení 18 obsahuje dvě zúžené boční stěny 52 a 54, které jsou celkově přizpůsobeny tvaru řešeta 30. Tyto zúžené boční stěny 52 a 54 a zúžená geometrie řešeta 30 pomáhají ve směrování prášku 28 na řešeto 30 druhého síta 22, kde je celkově umístěn nad otvorem 46. Ačkoli je zařízení 10 znázorněno pouze s prvním a druhým sítem 20 a 22, toto zařízení může být rovněž provozováno pouze s prvním sítem 20 anebo alternativně s více než dvěma síty.

Ačkoli jsou řešeta 30 a 38 přednostně sestavena z perforované kovové sítě, mohou být použity alternativní materiály jako jsou plastické hmoty, kompozity a podobně. Prvními a druhými motory 24 a 26 mohou být servomotory na střídavý anebo stejnosměrný proud, obyčejné motory, elektromagnetické, piezoelektrické pohony a podobně.

Odkazuje nyní na Obr. 1 a 5-8, je na nich podrobně popsána dávkovací přeprava jemného prášku 28 do obalové schránky 12. Na počátku je čerstvý jemný prášek 28 umístěn v prosévačce 18. Prášek 28 může být do prosévačky 18 umístěn dávkou (například periodickým nasypáním předem stanoveného množství), nepřetržitým dodáváním používajícím proti proudu násypku, mající na své spodní části sítko (jako je to znázorněno, například, na Obr. 17), pomocí šneku či podobně. Po umístění prášku do prosévačky 18 jsou aktivovány motory 24 a 26 k cyklickému posunovacímu pohybu prvním a druhým sítím 20 a 22, jak bylo popsáno dříve. Jak je nejlépe vidět na Obr. 5, když je jemný prášek 28 proséván druhým sítím 22 a prvním sítím 20, jemný prášek 28 se stává fluidizovaným a propadává otvorem 46 a do odměřovací (dávkovací) komory 56 na kole 16. Volitelně může být poskytnuta nálevka 58, k napomáhání prosazování fluidizovaného prášku do dávkovací komory 56. K dávkovací komoře 56 je připojeno potrubí vakua/stlačeného plynu 60. Potrubí 60 je připojeno na svém protilehlém zakončení k hadici 62 (viz. Obr. 1), jež je opět ve spojení se zdrojem vakua a zdrojem stlačeného vzduchu. Pro sekvenční poskytování vedením vakua, stlačeného vzduchu nebo ničeho je zajištěn pneumatický spínač (není znázorněn).

Po fluidizaci jemného prášku 28 je do potrubí 60 aplikováno vakuum, zapříčiňující tok vzduchu dovnitř a skrze dávkovací komoru 56, což napomáhá při tažení fluidizovaného prášku do komory 56. Dávkovací komora 56 přednostně vymezuje objem jednotkové dávky tak, že když je komora 56 naplněna jemným práškem 64, množství jednotkové dávky zachyceného jemného prášku 64 je odměřeno. Obvykle bude komora 56 plněna

zachyceným práškem 64 k přetékání, k zajištění toho, že je tato odměřovací komora 56 patřičně naplněna.

Jak je nejlépe znázorněno na Obr. 6, vynález poskytuje odstraňování nadbytečného prášku 28, jestliže to je nutné, aby objem zachyceného prášku 64 odpovídal objemu dané komory, to jest, že v odměřovací komoře 56 zůstane pouze množství jednotkové dávky. Odstranění nadbytečného prášku 65 je dosaženo pootočením kola 16, dokud komora 56 neprojde okolo ostřihovací části 66, mající okraj 68, jenž seřízne jakýkoli nadbytečný zachycený prášek 65 protahující se nad stěny komory 56. Tímto způsobem je zbývající zachycený jemný prášek 64 ve vyrovnání s vnějším obvodem kola 16 a je to množství jednotkové dávky. Zatímco se kolo 16 otáčí, je přednostně aktivováno vakuum k napomáhání udržování zachyceného prášku 64 uvnitř komory 56. K ovládání otáčení kola 16 stejně jako provozu vakuu je poskytnut ovládač (není znázorněn). Seřezávací součást 66 je přednostně sestavena z nějakého tuhého materiálu jako je delrin, nerezavějící ocel a podobně, a seřezává nadbytečný prášek do recyklačního kontejneru 70. Během času, jestliže bude prášek odstraňován, tento se hromadí v recyklačním kontejneru 70 a může být recyklován odstraněním kontejneru 70 a nasypáním přebytečného prášku zpátky do prosévačky 18. Tímto způsobem se předchází šrádání a zmenšují se výrobní náklady. Při recyklování tohoto prášku může být žádoucí zajistit dodatečná síta tak, aby projitím čerstvého prášku vícenásobnými sítí byl účinek jednoho extra prosévání před jeho puštěním skrze první síto, před zachycením fluidizovaného prášku v komoře 64, nevýznamným.

Odkazuje na Obr. 7, někdy může být žádoucí dále upravit množství jednotkové dávky zachyceného jemného prášku 64 na menší množství jednotkové dávky. Zařízení 10 poskytuje takovéto přizpůsobení bez nutnosti rekonfigurovat velikost komor 56. Menšího množství jednotkové dávky se dosáhne dalším otočením kola 16, dokud není komora 56 vyrovnána

s naběrákem (lopatkou) 72. Poloha, velikost a geometrie tohoto prvku 72 může být upravena v závislosti na tom, jaké množství prášku je žádoucí z komory 56 odstranit. Když je tato komora 56 vyrovnána s naběrákem 72 naběrákem 72 je otočeno k odstranění obloukového segmentu zachyceného prášku 64. Odstraněný prášek padá do recyklačního kontejneru 70, kde může být recyklován jak bylo popsáno výše. Alternativně může dojít ke změně vybavení, aby se upravila velikost dané komory.

Když je množství jednotkové dávky zachyceného prášku 64 dosaženo, kolo 16 se otáčí dokud není komora 56 vyrovnána s jednou z obalových schránek 12, jak je to znázorněno na Obr. 8. V tomto bodě je práce vakua přerušena a potrubím 60 je směřován stlačený vzduch k vypuzení zachyceného jemného prášku 64 do obalové schránky 12. Ovládač rovněž přednostně řídí pohyb obalových schránek 12 tak, že každá prázdná schránka je vyrovnána s komorou 56, když je zachycený prášek 64 připraven k vypuzení. Jsou zajištěny dva snímače S1 a S2 k detekování toho, zdali množství jednotkové dávky zachyceného prášku 64 bylo vypuzeno do schránky 12. Senzor S1 detekuje, zdali v komoře 56 existuje množství jednotkové dávky zachyceného prášku 64 před vyrovnáním komory 56 se schránkou 12. Po vypuzení prášku 64 je kolem 16 otáčeno dokud komora 56 nemine senzor S2. Snímač S2 zaznamenává, zdali v podstatě všechn prášek 64 byl vypuzen do obalové schránky 12. Pokud jsou od obou snímačů S1 a S2 získány pozitivní výsledky, množství jednotkové dávky zachyceného prášku 64 bylo vypuzeno do schránky 12. Pokud jeden ze snímačů S1 nebo S2 produkuje zápornou hodnotu, je vyslán signál ovládači, kde může být vadná schránka označena anebo systém může být vypnut pro kontrolu nebo opravu. Sensory přednostně obsahují kapacitní čidla, jež mohou detekovat různé signály založené na různých dielektrických konstantách pro vzduch a pro prášek. Jiné snímače obsahují roentgenové paprsky a podobně, jež mohou být použity k pohledu dovnitř

obalové schránky.

Na Obr. 9 a 10 je podrobně popsáno sestavení otočného kola 16. Otočné kolo 16 může být sestaveno z rozmanitosti materiálů jako jsou kovy, kovové slitiny, polymery, kompozity a podobně. Komora 65 a potrubí 60 jsou přednostně zapracovány či vlisovány do kola 16. Mezi komorou 56 a potrubím 60 je zajištěn filtr 74 pro udržování zachyceného prášku v komoře, zatímco současně rovněž umožňuje plynům aby byly přenášeny do a z potrubí 60. Potrubí 60 obsahuje koleno 76 (viz. Obr. 10) k umožnění potrubí 60 aby bylo spojeno s hadicí 62. Pro připojení hadice 62 k potrubí 60 je poskytnut fitink 78.

Odkazuje nyní zpět na Obr. 1 a 2, kolo 16 je otáčeno motorem 80 jako je servomotor na střídavý proud. Alternativně může být použit pneumatický pootáčeč. Jsou poskytnuty dráty 82 pro dodávání elektrického proudu do motoru 80. Z motoru 80 se protahuje hřídel 84 (viz. Obr. 3), která je připojena k jednotce redukčního soukolí, jež otáčí kolem 16. Aktivace motoru 18 (zřejmě asi 80, pozn. překl.) otáčí hřídelí 84, jež zase otáčí kolem 16. Rychlost otáčení kola 16 se může měnit v závislosti na požadavcích na dobu cyklu. Kolo 16 může být během vydávání do komory 56 zastaveno, ačkoli v některých případech se může kolo 16 otáčet nepřetržitě. Kolo 16 může být volitelně opatřeno okolo svého obvodu mnohostí odměřovacích (dávkovacích) komor, takže během jednoho otočení kola 18 může být jednotkovými dávkami prášku naplněna mnohost obalových schránek. Motor 80 je přednostně ve spojení s ovládačem, takže kolo 16 je zastaveno, když se komora 56 dostane do vyrovnaní s nálevkou 58. Pokud není žádná nálevka obsažena, kolo 16 se zastaví když bude vyrovnáno s prosívadlem 18. Motor 80 je zastaven po dobu dostatečnou, aby se naplnila dávkovací komora 65. Po naplnění komory 56 je motor opět aktivován, dokud nevejde další komora 56 do vyrovnaní s nálevkou 58. Zatímco je komora 56 mimo vyrovnaní s nálevkou 58, může být použit

ovládač k zastavení provozu motorů 24 a 26 aby se zastavila dodávka fluidizovaného prášku.

Když je na kole 16 zajištěna více než jedna komora 56, naběrák (či lopatka) 72 bude přednostně umístěna ve vztahu ke kolu 16 tak, že když se kolo 16 zastaví k naplnění příští dávkovací komory 56, naběrák 72 je vyrovnán s naplněnou komorou 56. V kole 16 může být obsažena mnohost potrubí 60, takže každá dávkovací komora 56 je ve spojení se zdrojem vakua a stlačeného vzduchu. Pneumatický pootáčeč může být uspořádán tak aby řídil, zdali v každém potrubí 60 existuje vakuum nebo stlačený vzduch v závislosti na relativním umístění jeho sdružené dávkovací komory 56.

Odkazuje nyní na Obr. 11, tento znázorňuje podrobně odměřovací (dávkovací) komoru 56. Dávkovací komora 56 má přednostně zúženou válcovitou geometrii, s širším zakončením této komory na obvodě kola 16. Jak bylo dříve popsáno, komora 56 přednostně definuje objem jednotkové dávky a bude přednostně v rozmezí od asi 1 μ l do 50 μ l, ale může se měnit v závislosti na konkrétním prášku a aplikaci. Stěny komory 56 jsou přednostně sestaveny z leštěné nerezavějící oceli. Stěny mohou být volitelně pokryty materiálem s nízkým třením.

Mezi spodním zakončením 88 a potrubím 60 je filtr 74. Filtrem 74 je přednostně absolutní filtr s otvory v něm, jež mají takovou velikost, která brání prášku aby jím procházel. Když se zachycuje prášek mající průměrnou velikost částic v rozmezí od asi 1 μ m do 5 μ m, filtr bude mít přednostně otvory v rozpětí od asi 0,2 μ m do 5 μ m, a přednostně na asi 0,8 μ m či menší. Zejména přednostním filtrem je tenký, pružný filtr jako je například polykarbonátový 0,8 μ m filtr. Použití tenkého, flexibilního filtru je výhodné v tom, že filtr 72 (asi 74, pozn. překl.) se může vyhnout směrem ven při vypuzování zachyceného prášku. Filtr přitom napomáhá ve vytlačování zachyceného prášku z komory 56 a rovněž dovoluje aby se otvory filtru roztahovaly a dovoluje prášku v nich

zadržovanému aby byl vyfouknut. Podobně tak materiál filtru s póry, jež jsou zúžené směrem ke stejnému povrchu, může být orientován tak, že je dále zvýšeno odstraňování uvázlých částí. Tímto způsobem se tento filtr sám čistí pokaždé co je zachycený prášek vypuzován z dutiny. Pod filtrem 74 je umístěn tuhý zálohový filtr 75 k bránění vyklenutí směrem donitř filtru 74, což by změnilo objem komory a umožňovalo prášku aby se zachycoval mezi dolní lícni plochou komory a filtrem 74.

Odkazuje na Obr. 12, tento podrobně popisuje plnění komory 56 fluidizovaným práškem. Fluidizovaný prášek je tažen do komory 56 tahem vzduchu proudícího vedle prášku od vakua v potrubí 60. Prosévání jemného prášku 28 je výhodné v tom, že prášek je tažen do spodní části 88 a začíná se na sebe stejněměrně hromadit v komoře 56, bez formace prázdných prostorů (dutin) a bez hrudkování prášku, podobně tomu jako kdyby plnila komoru 56 voda. Jestliže začne jedna strana komory 56 hromadit více prášku než její druhá strana, vakuum v plochách menšího hromadění bude větší a potáhne více ze vstupujícího prášku do strany komory 56, která má menší nahromadění prášku. Eliminace prázdných dutin během postupu plnění je výhodná v tom, že prášek nemusí být během dávkovacího postupu zhutňován (stlačován), což by zvyšovalo hustotu a zmenšovalo rozptylovatelnost prášku, čímž se snižuje jeho schopnost být efektivně aerosolován anebo být strháván ve vzduchovém proudu. Dále, eliminováním dutých prostorů může být ujištěno, že pokaždé co je komora plněna, bude plněna v podstatě stejnou dávkou jemného prášku. Trvalé získávání stejněměrných dávek práškových léků může být kritickým, protože i malé výchyly mohou negativně postihnout léčení. Protože komora 56 může mít relativně malý objem, přítomnost dutin v jemném prášku může značně ovlivnit výslednou dávku. Aby se tyto problémy vyloučily, či značně omezily, je zajištěna fluidizace jemného prášku.

Jak bylo popsáno dříve, zachycenému prášku 64 je

umožněno aby se hromadil nad obvodem kola 16, aby se ujistilo, že komora 56 je úplně naplněna zachyceným práškem 64. Množství použitého vakua k pomoci tažené fluidizovaného prášku do komory 56 bude přednostně v rozpětí od asi 0,5 v Hg do 29 Hg anebo větší v dolním zakončení 60. Velikost vakua může být měněna aby se měnila hustota zachycovaného prášku.

Obr. 13 podrobně znázorňuje vypuzování zachyceného jemného prášku 64 do obalových schránek 12. Obalové schránky 12 jsou spolu spojeny v nepřetržitém pásu (viz. Obr. 1), jenž je posouván tak, aby byla nová schránka 12 vyrovnána s naplněnou dávkovací komorou 56 pokaždé, když je komora 56 otočena lícni plochou směrem dolů. Postupný pohyb schránek 12 bude přednostně řízen ovládačem tak, aby byla prázdná obalová schránka 12 vyrovnána v příslušném momentě s komorou 56. Když je komora 56 otočena lícni plochou směrem dolů, stlačený vzduch je tlačén potrubím 60 ve směru šipky 90. Tlak plynu bude záviset na povaze jemného prášku. Stlačený vzduch vytlačuje zachycený prášek 64 z komory 56 a do schránky 12. Zúžení komory 56 takové, že horní zakončení 86 je větší než spodní zakončení 88, je výhodné při umožnění zachycenému prášku 64 aby byl snadno vypuzen z komory 56. Jak bylo dříve popsáno, filtr 74 je uspořádán tak, že se prohýbá směrem ven když je použit stlačený vzduch k pomoci vytlačení zachyceného prášku 64. Vypuzení zachyceného prášku 64 tímto způsobem umožňuje aby byl prášek odstraněn z komory 64 bez nadbytečného stlačování. Tímto způsobem je prášek přijatý do obalové schránky 12 dostatečně nestlačený a rozptylovatelný, takže může být aerosolován, když to bude potřeba pro pulmonární aplikaci jak bylo popsáno dříve. Naplněná obalová schránka 12 může být, volitelně, podrobena vibrační či ultrazvukové energii aby se snížilo množství stlačení (hutnost) daného prášku.

Odkazuje na Obr. 14, tento znázorňuje alternativní ztvárnění zařízení 100 pro plnění jednotkových dávek jemného

prášku do mnohosti obalových schránek 12. Zařízení 100 je v podstatě totožné ze zařízením 10, s výjimkou toho, že zařízení 100 obsahuje mnohost otáčivých kol 16 a obsahuje větší fluidizující zařízení 102. Pro vhodnost pojednání bude zařízení 100 popsáno použitím stejných referenčních číslíc jako zařízení 10, s výjimkou fluidizujícího zařízení 102. Každé z kol 16 je opatřeno alespoň jednou odměřovací (dávkovací) komorou (neznázorněna) a přijímá a vypuzuje daný prášek v podstatě stejným způsobem jako zařízení 10. S každým kolem 16 je sdružena řada obalových schránek, do nichž je vypuzován zachycený prášek 64. V tomto způsobu může být uspořádán ovládač, jenž je v podstatě totožný s ovládačem popsaným ve spojení se zařízením 10. Hadice 62 poskytuje vakuum a stlačený vzduch do každé z komor 56 způsobem dříve popsaným.

Odkazuje nyní na Obr. 15 a 16, tyto podrobněji popisují provoz fluidizujícího zařízení 102. Fluidizující zařízení 102 obsahuje první síto 104 a může být volitelně opatřeno druhým sítem 106. První síto 104 a druhé síto 106 jsou pohybovatelně zadržovány uvnitř protaženého prosévacího zařízení 108. První síto 104 a druhé síto 106 jsou v podstatě totožné s prvním sítem 20 a druhým sítem 22, s výjimkou toho, že první síto 104 a druhé síto 106 jsou delší. Podobně je prosévačka 108 v podstatě totožná s prosévačkou 18, s výjimkou toho, že prosévačka 108 má delší geometrii a obsahuje mnohost otvorů 110 pro jednotlivou protaženou štěrbinu, pro umožnění fluidizovanému prášku aby simultánně vstupoval do vyrovnaných komor 56 každého kola 16. Motory 24 a 26 jsou použity k cyklickému postupnému pohybu prvního síta 104 a druhého síta a 106 v podstatě stejným způsobem tak jak bylo dříve popsáno u zařízení 10. Zařízení 100 je výhodné v tom, že umožňuje aby bylo ve stejném momentě plněno více obalových schránek 12, čímž se zvyšuje velikost příslušného provozu. Čerstvý, jemný prášek 28 může být přímo sypán do prosévačky 108 anebo může být

alternativně nabírán šnekem, vibrován nebo podobně, do prosévačky 18 aby se zabránilo předběžnému stlačování prášku 28 před proséváním. V ještě podobě může být jemný prášek 28 proséván do prosévačky 108 z horní násypky jak je to popsáno ve ztvárnění na Obr. 17.

Obr. 17 znázorňuje obzvláště přednostní ztvárnění zařízení 200 pro rychlé a simultánní naplňování mnohosti obalových schránek. Zařízení 200 obsahuje násypku 202 mající síto 204. Otvor 206 je zajištěn na spodní části násypky 202 tak, že jemný prášek 208 udržovaný v násypce 202 je proséván sítím 204 ven otvorem 206. S pomocí gravitační síly jemný prášek 208 padá do prosévačky 210, umístěné vertikálně pod násypkou 202. Prosévačka 210 obsahuje síto 212, jež prosévá jemný prášek 208. Na spodní části prosévačky 210 je zajištěn otvor 214. Otvorem 214 proséváný prášek 208 padá (s pomocí gravitace) směrem k protažené válcovité otočné součásti 216.

Síto 212 má přednostně otvory s průměrnou velikostí v rozpětí od asi 0,05 mm do 6 mm, a přednostněji od asi 0,2 mm do 3 mm, a je uváděno do posuvného pohybu ve frekvenci v rozpětí od asi 1 Hz do 500 Hz, a přednostněji od 10 Hz do 200 Hz.

Síto 212 má přednostně otvory s průměrnou velikostí v rozpětí od asi 0,05 mm do 6 m, a přednostněji od 0,2 mm do 3 mm, a je uváděno do postupného posunovacího pohybu ve frekvenci v rozpětí od asi 1 Hz do asi 500 Hz, přednostněji od 10 Hz do 200 Hz. Síto 204 přednostně obsahuje otvory s průměrnou velikostí v rozpětí od asi 0,2 mm do 10 mm, přednostněji od 1 mm do 5 mm. Druhé síto je přednostně uváděno do posunovacího pohybu ve frekvenci v rozpětí od asi 1 Hz do asi 500 Hz, přednostněji od 1 Hz do 100 Hz.

Pro detekování množství prášku uvnitř prosévačky 210 je opatřen senzor 218, jako je laserový senzor. Senzor 218 je ve spojení s ovládačem (neznázorněn) a je použit k řízení aktivace síta 204. Tímto způsobem může být aktivováno síto 204 k prosévání prášku 208 do prosévačky 210, dokud není

dosaženo předem stanoveného množství nahromadění prášku. V tomto bodě je síto 204 zastaveno, dokud není dostatečné množství proseto ven z prosévačky 210.

Jak je nejlépe znázorněno na Obr. 18, otáčivá součást 216 obsahuje mnohost osově vyrovnaných komor 220, 222, 224, 226, pro přijímání prášku 208 z prosévačky 210. Otáčivá součást 216 může být opatřena jakýmkoli množstvím komor podle potřeby a každá bude přednostně uspořádána podobně jako komora 56, jak je tato dříve popsána. Prášek 208 je natahován do a vypuzován z komor podobných zařízení 10 jak dříve popsáno. Konkrétně, vzduch je tažen každou komorou 220, 222, 224, 226, za účelem simultánního plnění obalových schránek práškem 208, když jsou komory vyrovnaný s otvorem 214. Množství zachyceného prášku bude přednostně nastaveno tak, aby odpovídalo objemu komory. Část 216 je otočena o 180 stupňů dokud není lící otočena k uskupení obalových schránek 228, jež jsou formovány do řad, např. řady 230 a 240. Stlačený vzduch je pak prosazován komorami a vypuzuje prášek do schránek 228.

Odkazuje na Obr. 18 a 19, tyto popisují způsob simultánního plnění uskupení obalových schránek 228 použitím zařízení 200. Potom co jsou komory 220, 222, 224, 226, naplněny, jsou vyrovnaný s řadou 230 (viz. Obr. 17) schránek 230a, 230b, 230c, 230d, s obalovými schránkami 230a a 230c vyrovnanými s komorami 220 a 224, jak je znázorněno na Obr. 18. Stlačený vzduch je pak dodáván potrubím 232 k vypuzování prášku z komor 220, 224, do obalových schránek 230a, 230c, v tomto pořadí. Otáčitelná součást 216 je potom posunuta k osovému vyrovnaní komor 222, 226, s obalovými schránkami 230b, 230d, v tomto pořadí, jak je znázorněno na Obr. 19. Stlačený vzduch je pak dodáván potrubím 236 k vypuzování prášku 208 do obalových schránek 230b, 230d, jak je to znázorněno. Alternativně může být uskupení schránek 228 udržováno v držáku obalových schránek, jímž může být opět postupně pohybováno za účelem vyrovnaní obalových schránek

s příslušnými komorami.

Potom co jsou obalové schránky řady 230 naplněny, jsou pak plněny schránky řady 240 prostřednictvím otočení součásti 216 o 180 stupňů k znovuplnění komor 220, 222, 224, 226, jak je dříve popsáno. Uskupení schránek 228 je posunuto k umístění řady 240 do stejného umístění co dříve zaujímal řada 230 a daný postup je opakován.

Obr. 20 znázorňuje alternativní ztvárnění zařízení 112 pro plnění obalových schránek jednotkovými dávkami jemného prášku 114. Zařízení 12 obsahuje přijímací násypku 116 pro přijímání jemného prášku 114. Násypka 116 je zúžena směrem dovnitř tak, že se jemný prášek 140 (zřejmě spíše 114, pozn. překl.) hromadí na spodní části násypky 116. Kolo 118 mající měřicí (dávkovací) komoru 120 se protahuje do násypky 116 tak, že dávkovací komora 120 je ve spojení s jemným práškem 114. Kolo 118 a dávkovací komora 120 mohou být sestaveny v podstatě identicky s kolem 16 a dávkovací komorou 56 zařízení 10. K fluidizaci jemného prášku 114, je poskytnuto potrubí 122 a protahuje se do spodní části 124 násypky 116. Stlačený vzduch je předáván potrubím 122, jak je to znázorněno šipkou 126. Stlačený vzduch dmýchá skrz a fluidizuje jemný prášek 114, jenž se hromadí na spodním zakončení 124. Zatímco je jemný prášek 114 fluidizován, v komoře 120 se vytváří vakuum prostřednictvím potrubí 128 podobným způsobem jaký byl dříve popsán u zařízení 10. Toto vakuum táhne dovnitř určitý fluidizovaný prášek 114 do komory 120 a plní komoru 12 (zřejmě spíše 120, pozn. překl.). Potom co je komora 120 naplněna, kolo 118 je otočeno okolo stíracího nože (neznázorněn), k seškrábnutí nadbytečného prášku. Kolo 118 je pak dále otáčeno dokud není otočeno lící směrem dolů v poloze 130. V tomto umístění může být stlačený vzduch směřován potrubím 128 aby vypuzoval zachycený prášek podobným, dříve popsaným způsobem.

Odkazuje na Obr. 21, bude podrobně popsán příkladný způsob pro plnění blisterových balení jemným práškovým medi-

kamentem. Na počátku je prášek získán ze zásobníku ve volně ložené podobě, jak je znázorněno v kroku 140. Prášek je poté přepravován (krok 142) do prášek plnicího zařízení prostřednictvím horní násypky jako je násypka zařízení 200, jak bylo dříve popsáno. V kroku 144 je daný prášek kondicionován fluidizováním prášku jak bylo dříve popsáno tak, že může být patřičně odměřován (dávkován). Jak je znázorněno v kroku 146, potom co je prášek patřičně kondicionován, je fluidizovaný prášek směřován do komory, dokud komora není naplněna (krok 148). Potom co je komora naplněna, je zachycený prášek stírán v kroku 150 k vytvoření množství jednotkové dávky zachyceného prášku.

Volitelně, v kroku 152, může být množství jednotkové dávky zmenšeno, aby se vytvořilo menší množství jednotkové dávky. Množství zbývajících jednotkové dávky je pak snímáno (krok 154), aby se určilo, zda komora skutečně obdržela množství daného prášku. V kroku 156 začíná formování blisterového balení dodáváním příslušného balicího materiálu do tradičního blister balicího zařízení. Blisterová balení jsou pak formována v kroku 158 a jsou snímána (krok 160), aby se určilo, zda byla tato balení přijatelně vyrobena. Blisterové balení je pak vyrovnáno s dávkovací komorou a zachycený prášek je v kroku 162 do tohoto blisterového balení vypuzen. V kroku 163 je použit snímač k ověření toho, zda byl do obalové schránky úspěšně vypuzen všechn prášek. Naplněné balení je potom v kroku 164 uzavřeno. Kroky 140 až 164 jsou přednostně všechny prováděny v prostředí s řízenou vlhkostí, takže obalové schránky jsou naplněny lékovým práškem bez vystavení nežádoucím proměnám vlhkosti. Volitelně a potom co bylo blisterové balení utěsněno (uzavřeno), může být balení v kroku 166 podrobena rozbití sbalků, k uvolnění a odhnutí daného prášku (pokud ke stlačení došlo) uvnitř blisterového balení. V kroku 168 je naplněné balení hodnoceno k určení toho zdali je přijatelné nebo by mělo být vyřazeno (zmetek). Jestliže je přijatelné,

balení je označeno nálepkou (krok 170) a zabaleno (krok 172).

Fluidizace jemného prášku jak je dříve popsána, může být rovněž užitečná při přípravě lože jemného prášku používaného tradičními dávkovači jako je dávkovač "Flexofill", v obchodě k dostání od firmy MG. Takové dávkovače obsahují kruhový žlab (nebo lůžko prášku), který je orientován v horizontální rovině a jenž může být otáčen okolo svého středu. Během otáčení je tento žlab naplněn nalitím dostatečného množství tekutého prášku do žlabu a v tomto žlabu je vytvořena specifická hloubka. Když se tento žlab a prášek otáčí, prášek prochází pod stíracím nožem, který stírá nadbytečný prášek a stlačuje ho. Tímto způsobem je prášek, který prochází pod stíracím nožem, udržován v konstantní hloubce a hustotě. Aby byl prášek odměřen (dávkován) je lože zastaveno a do prášku je v určité vzdálenosti od lože ponořena tenkostěnná trubice tak, že je v této trubici zachyceno válcovité jádro prášku. Objem příslušné dávky závisí na vnitřním průměru trubice a rozsahu, v němž je tato trubice umístěna do daného lože. Hubice je pak vyzvednuta z lože a posunuta do polohy přímo nad obalovou schránkou, do níž má být dodána určitá dávka. Píst uvnitř této hubice je pak hnán směrem dolů k vytlačování zachyceného prášku ze zakončení trubice, takže může padat do určité schránky.

Podle přítomného vynálezu je lože prášku naplněno jemným práškem tak, že tento prášek má stejnoměrnou hutnost, t.j. jemný prášek je zaváděn do lože takovým způsobem, že se dohromady nehrudkuje a neformuje uvnitř tohoto lože dutiny či plochy s lokální vysokou hustotou. Minimalizace dutých prostor a ploch s vysokou hustotou jsou důležité, protože dávkování je definováno volumetricky či objemově), obvykle je to asi 1 μ l až asi 100 μ l, typičtěji asi 3 μ l až asi 30 μ l. U takových malých dávek i malé dutinky mohou značně negativně postihnout objem zachycené dávky, zatímco regiony

s vysokou hustotou mohou zvyšovat hmotnost.

Stejnoměrného plnění lože prášku podle tohoto vynálezu je dosaženo fluidizováním jemného prášku před tím než je tento jemný prášek zaváděn do lože. Fluidizace může být dosaženo průchodem jemného prášku jedním anebo více sítí, podobně jako ve dříve popsanych ztvárněních. Když prášek opouští tato síta, stejnoměrně se ukládá v loži bez formování významných dutin. Alternativně může být fluidizace jemného prášku po naplnění lože provedena vibrováním tohoto lože, což napomáhá při "usazování" prášku a zmenšení nebo vyloučení jakýchkoli dutin. V dalším ztvárnění může být za účelem zmenšení či vyloučení jakýchkoli dutin ložem taženo vakuum.

Potom co bylo odebráno několik dávek z lože prášku, uvnitř lože zůstávají válcovité otvory. Aby se pokračovalo v dávkování, musí být znovuhomogenizována hustota tohoto lože. To je možno provést znovufuidizováním prášku tak, že může dohromady téci a zaplňovat tyto dutiny. Aby se lože osvěžilo, může být použito nějaké kypřidlo (jako je oscilující vertikální síto), či mohou být zavedeny do lože tlouky za účelem rozmělnění otvorů v jakémkoli zbývajícím prášku.

Volitelně by mohl být všechen prášek odstraněn a celé lože znovupřipraveno prostřednictvím znovuprosívání a spojením s novým práškem. Rovněž dodatečný prášek by měl být dodáván, jak dříve popsáno, aby byla úroveň prášku přivedena zpět do původní výšky. Žlabem je pak otáčeno aby se setřel jakýkoli nadbytečný prášek, takže zbývající prášek bude posílen (osvěžen) do své původní konsistence a hloubky. Je důležité, aby byl dodatečný prášek přidáván přes prosívačku tak, aby stav přicházejícího prášku byl stejný jako v loži existujícího prášku. Prosévací zařízení rovněž umožňuje stejnoměrné rozdělování přichozícího prášku přes velikou plochu, čímž se minimalizují regiony s vysokou hustotou, způsobované velkými kusy přicházejícího prášku.

12.02.99

- 34 -

Ačkoli byl předchozí vynález, pro účely jasnosti a pochopení, popisován do určitých podrobností prostřednictvím zobrazení a příkladu, bude zřejmé, že v rámci příslušných přiložených nároků mohou být prováděny určité změny a modifikace.

12.02.99

- 35 -

P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

1. Způsob pro přenášení jemného prášku, zahrnující:
fluidizování jemného prášku,
zachycování alespoň části fluidizovaného jemného prášku, a
přenášení zachyceného jemného prášku do obalové schránky, v níž je přenášený prášek dostatečně nestlačen, takže může být po odstranění z této schránky rozptýlován.
2. Způsob podle nároku 1, v němž jemný prášek zahrnuje nějaký lék, složený z jednotlivých částic majících průměrnou velikost v rozmezí od asi 1 μm do 100 μm .
3. Způsob podle nároku 1, v němž krok fluidizování zahrnuje prosévání jemného prášku.
4. Způsob podle nároku 3, v němž krok prosévání zahrnuje cyklicky posunování (postupný pohyb) síta k prosévání jemného prachu tímto sítem.
5. Způsob podle nároku 4, v němž má síto otvory mající průměrnou velikost v rozpětí od 0,05 mm do 6 mm, a v němž je síto posunováno ve frekvenci v rozmezí od 1 Hz do 500 Hz.
6. Způsob podle nároku 4, v němž krok fluidizování dále zahrnuje prosévání jemného prášku druhým sítem před jeho proséváním prvním sítem.
7. Způsob podle nároku 6, dále zahrnující cyklicky posunování druhého síta k prosévání jemného prášku druhým sítem.
8. Způsob podle nároku 7, v němž druhé síto má otvory mající průměrnou velikost v rozpětí od 0,2 mm do 10 mm, a v němž je druhé síto posunováno ve frekvenci od 1 Hz do 500 Hz.

9. Způsob podle nároku 7, v němž první a druhá síta jsou posunována v protilehlých směrech k sobě navzájem.
10. Způsob podle nároku 1, v němž krok fluidizování zahrnuje dmýchání plynu do jemného prášku.
11. Způsob podle nároku 1, v němž krok zachycování zahrnuje tažení vzduchu komorou, umístěnou blízko fluidizovaného prášku, v němž tažený vzduch pomáhá při tažení jemného prášku do této komory.
12. Způsob podle nároku 11, v němž je vzduch tažen komorou v měnící se rychlosti za účelem změny síly na prášek, čímž je měněna hustota zachycovaného prášku, aby se řídila hmotnost zachycovaného prášku.
13. Způsob podle nároku 11, v němž krok zachycování dále zahrnuje prosazování (nalévání) fluidizovaného prášku do komory.
14. Způsob podle nároku 11, v němž krok přenášení zahrnuje vypuzování zachyceného prášku z komory do obalové schránky.
15. Způsob podle nároku 13, dále zahrnující zavádění stlačeného vzduchu do komory k vypuzování zachyceného prášku.
16. Způsob podle nároku 1, dále zahrnující přizpůsobení velikosti (množství) zachyceného prášku na velikost nějaké jednotkové dávky.
17. Způsob podle nároku 15, dále zahrnující přizpůsobení velikosti jednotkové dávky na menší velikost jednotkové dávky.

18. Způsob podle nároku 11, v němž jemný prášek obsahuje nějaký lék, a dále zahrnuje odstraňování množství zachyceného prášku z komory tak, že v komoře zůstává jednotková dávka jemného prášku.
19. Způsob podle nároku 18, dále zahrnující odstraňování dodatečného množství zachyceného prášku z komory, za účelem přizpůsobení velikosti jednotkové dávky.
20. Způsob podle nároku 18, dále zahrnující recyklování množství odstraňovaného prášku.
21. Způsob podle nároku 14, dále zahrnující detekování toho, zda-li je z komory vypuzen v podstatě všechen zachycený prášek.
22. Způsob podle nároku 21, dále zahrnující vydání chybové zprávy, když z komory není vypuzen v podstatě všechen zachycený prášek.
23. Způsob podle nároku 1, dále zahrnující umístění zachyceného prášku do mnohosti obalových schránek.
24. Způsob podle nároku 1, dále zahrnující dodávání mechanické energie do obalových schránek po kroku přenášení.
25. Způsob pro přenášení léku z jemného prášku, majícího průměrnou velikost v rozpětí od 1 μm do 100 μm , tento způsob zahrnuje:
 - prosévání množství jemného prášku do komory,
 - přizpůsobení množství prášku v komoře na množství jednotkové dávky, a
 - přenášení množství jednotkové dávky jemného prášku do obalové schránky, v níž je přenášený prášek dostatečně nestlačen, takže může být po odstranění z této schránky rozptylován.

26. Zařízení pro přenášení jemného prášku do alespoň jedné obalové schránky, zařízení zahrnuje:
 prostředek pro fluidizování jemného prášku,
 prostředek pro zachycování alespoň části fluidizovaného prášku, a
 prostředek pro vypuzování zachyceného prášku ze zachycovacího prostředku a do příslušné obalové schránky.
27. Zařízení podle nároku 26, v němž prostředek pro zachycování zahrnuje komoru a prostředek pro tažení vzduchu touto komorou.
28. Zařízení podle nároku 26, v němž jemný prášek má průměrnou velikost částic v rozpětí od asi 1 μm do 100 μm .
29. Zařízení podle nároku 28, v němž prostředek pro fluidizování zahrnuje síto mající otvory s průměrnou velikostí v rozpětí od asi 0,05 mm do 6 mm.
30. Zařízení podle nároku 29, dále zahrnující motor pro cyklické posunování sítím, a v němž tento motor posunuje tímto sítím ve frekvenci v rozmezí od 1 Hz do 500 Hz.
31. Zařízení podle nároku 29, v němž prostředek pro fluidizování prášku dále obsahuje druhé síto, mající otvory s průměrnou velikostí v rozpětí od 0,2 mm do 10 mm.
32. Zařízení podle nároku 31, dále zahrnující druhý motor pro cyklické posunování druhým sítím.
33. Zařízení podle nároku 32, v němž tento druhý motor posunuje druhým sítím ve frekvenci v rozmezí od 1 Hz do 500 Hz.
34. Zařízení podle nároku 31, dále zahrnující prosévací zařízení, v němž je posunovatelně zadržováno první a druhé síto.

35. Zařízení podle nároku 34, v němž jsou první a druhé síto od sebe vzájemně rozmístěna ve vzdáleností v rozmezí od 0,001 mm do 5 mm, a v němž druhé síto je nad prvním sítem.
36. Zařízení podle nároku 35, v němž má prosévací zařízení zužující se geometrii.
37. Zařízení podle nároku 26, v němž prostředek pro fluidizaci obsahuje zdroj stlačeného plynu pro dmýchání plynu do jemného prášku.
38. Zařízení podle nároku 27, v němž komora obsahuje spodní část, mnohost bočních stěn a otevřenou vrchní část, a v němž jsou alespoň některé z řečených stěn od vršku ke spodku sešikmeny směrem dovnitř.
39. Zařízení podle nároku 38, v němž komora vymezuje objem nějaké jednotkové dávky.
40. Zařízení podle nároku 38, dále zahrnující otvor ve spodní části komory, a v němž prostředek pro tažení vzduchu obsahuje zdroj vakua ve spojení s tímto otvorem.
41. Zařízení podle nároku 40, dále zahrnující filtr uspořádaný přes řečený otvor.
42. Zařízení podle nároku 41, v němž filtr má otvory s průměrnou velikostí v rozmezí od asi 0,1 μm do 100 μm .
43. Zařízení podle nároku 41, v němž je zdroj vakua měnivý, takže může být měněna rychlost proudu vzduchu komorou.
44. Zařízení podle nároku 43, v němž je měněna rychlost proudu vzduchu prostřednictvím měnění vakuového tlaku na stranu filtru po proudu.

45. Zařízení podle nároku 40, v němž prostředek pro vypuzování zachyceného prášku zahrnuje zdroj stlačeného plynu ve spojení s řečeným otvorem.
46. Zařízení podle nároku 38, dále zahrnující prostředek pro přizpůsobení množství zachyceného množství prášku v komoře k objemu komory, pomocí čehož je v komoře zadržováno množství jednotkové dávky.
47. Zařízení podle nároku 46, v němž prostředek pro přizpůsobení zahrnuje hranu pro odstraňování jemného prášku, protahujícího se nad stěnami komory.
48. Zařízení podle nároku 47, dále zahrnující prostředek pro recyklování odstraněného prášku do fluidizujícího prostředku.
49. Zařízení podle nároku 46, dále zahrnující prostředek pro odstraňování zachyceného prášku z množství jednotkové dávky v komoře.
50. Zařízení podle nároku 49, v němž prostředek pro odstraňování obsahuje naběrák (lopatku).
51. Zařízení podle nároku 46, v němž prostředek pro přizpůsobení množství zachyceného prášku zahrnuje druhou komoru, jež je vzájemně zaměnitelná s první komorou, druhá komora má objem odlišný od objemu první komory.
52. Zařízení podle nároku 27, dále zahrnující prostředek pro detekování toho, zda je v podstatě všechen zachycený prášek vystříknut z komory vstřikovacím prostředkem.
53. Zařízení podle nároku 27, dále zahrnující nálevku pro prosazování (nalévání) fluidizovaného prášku do komory.

54. Systém pro plnění obalových schránek jednotkovými dávkami léku z jemného prášku, tento systém zahrnuje:
- protaženou otáčitelnou část mající okolo svého obvodu mnohost komor,
 - prostředek pro fluidizování jemného prášku,
 - prostředek pro tažení vzduchu komorami k pomáhání při zachycování fluidizovaného prášku v komorách,
 - prostředek pro vypuzování zachyceného prášku z komor a do obalových schránek,
 - ovladač pro řízení prostředku pro tažení vzduchu a prostředku vypuzování, a
 - prostředek pro (osové) vyrovnávání daných komor s prostředkem fluidizace a obalovými schránkami.
55. Systém podle nároku 54, v němž má otáčivá součást válcovitou geometrii.
56. Systém podle nároku 55, dále zahrnující hranu přilehlou k této součásti pro odstraňování nadbytečného prášku z komor, když je touto součástí otáčeno.
57. Systém podle nároku 55, v němž prostředek pro fluidizování zahrnuje síto mající otvory s průměrnou velikostí v rozpětí od 0,05 mm do 6 mm.
58. Systém podle nároku 57, dále zahrnující motor pro cyklické posunování prvního síta.
59. Systém podle nároku 57, v němž prostředek pro fluidizování prášku dále zahrnuje druhé síto, mající otvory s průměrnou velikostí v rozpětí od asi 0,2 mm do 10 mm.
60. Systém podle nároku 59, dále zahrnující druhý motor pro cyklické posunování druhého síta.

61. Systém podle nároku 60, dále zahrnující protažené prosévací zařízení, uvnitř kterého je posunovatelně zadržováno první síto.
62. Systém podle nároku 61, v němž je druhé síto zadržováno uvnitř násypky, a v němž je tato násypka umístěna nad prosévacím zařízením.
63. Systém podle nároku 55, dále zahrnující držák obalových schránek udržující tyto schránky pod otáčitelnou částí.
64. Systém podle nároku 63, v němž jsou komory vyrovnány v řadách, a dále zahrnující prostředek pro pohybování otáčitelnou součástí tak, že určité z komor jsou ve vyrovnání s řadou obalových schránek.
65. Systém podle nároku 64, v němž hnací prostředek pohybuje otáčitelnou součástí k posunutí určitých dalších z komor do vyrovnání s druhou řadou obalových schránek, v němž první a druhé řady obalových schránek mohou být plněny bez otáčení či znovunaplňování komor.
66. Systém podle nároku 64, dále zahrnující motor pro otáčení danou součástí, a v němž je aktivace tohoto motoru řízena ovládačem.

1/20

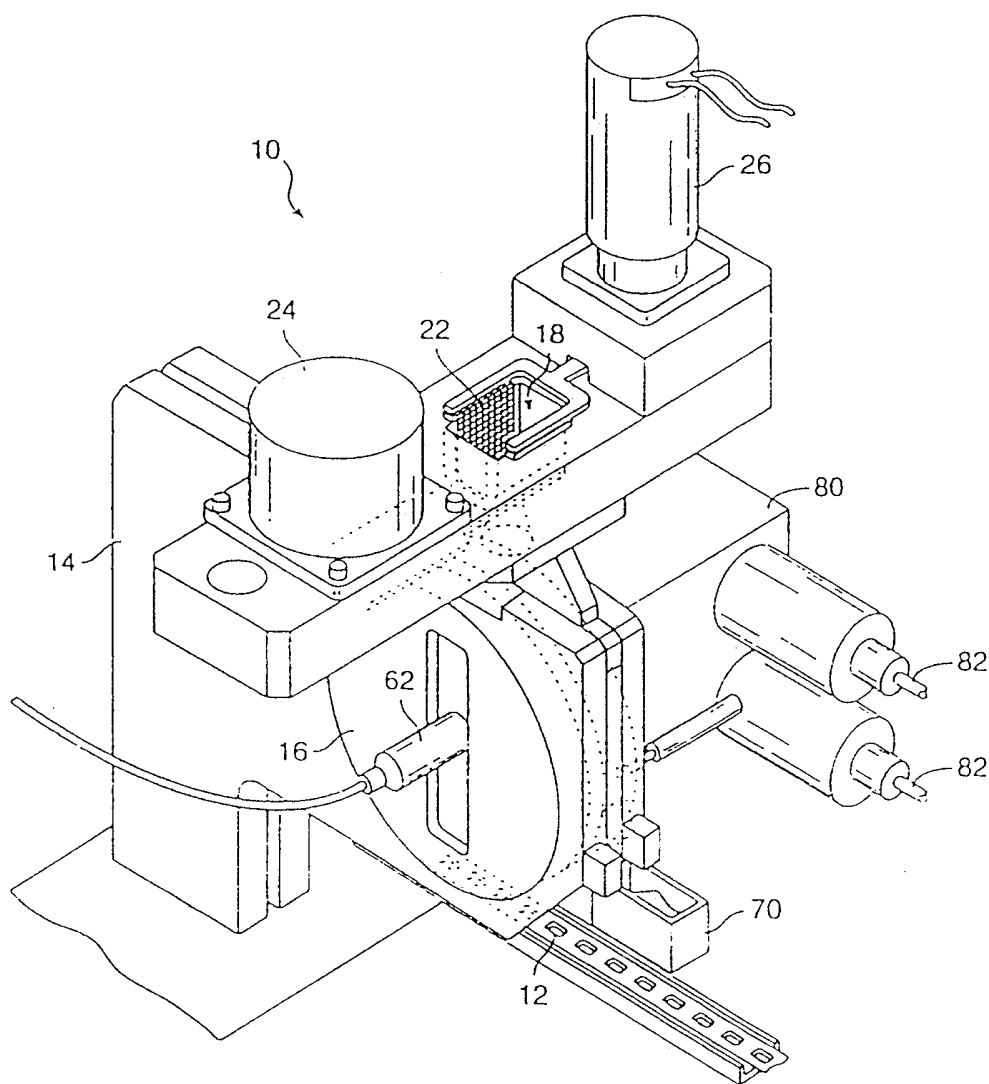


FIG. 1

2/20

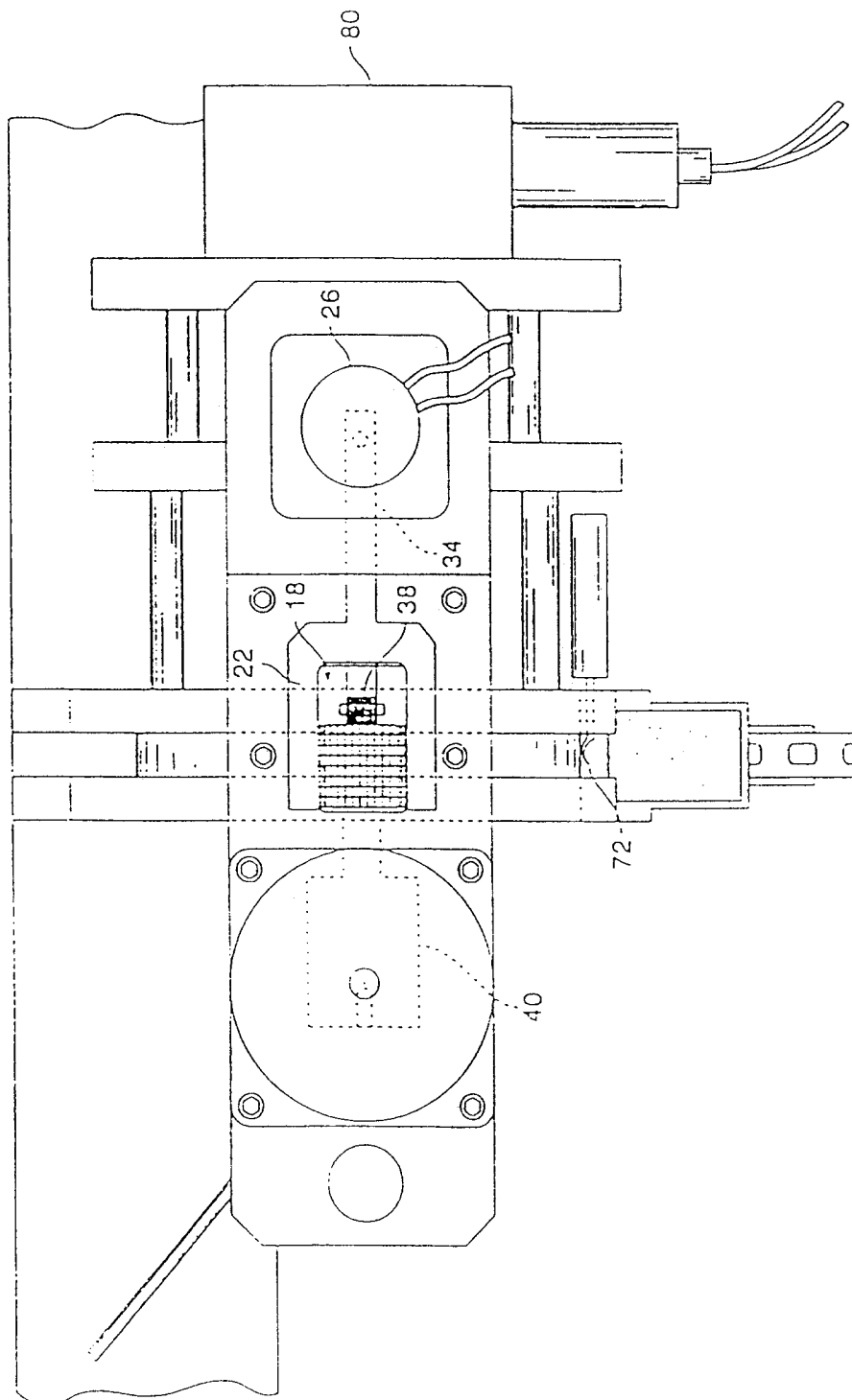


FIG. 2

3/20

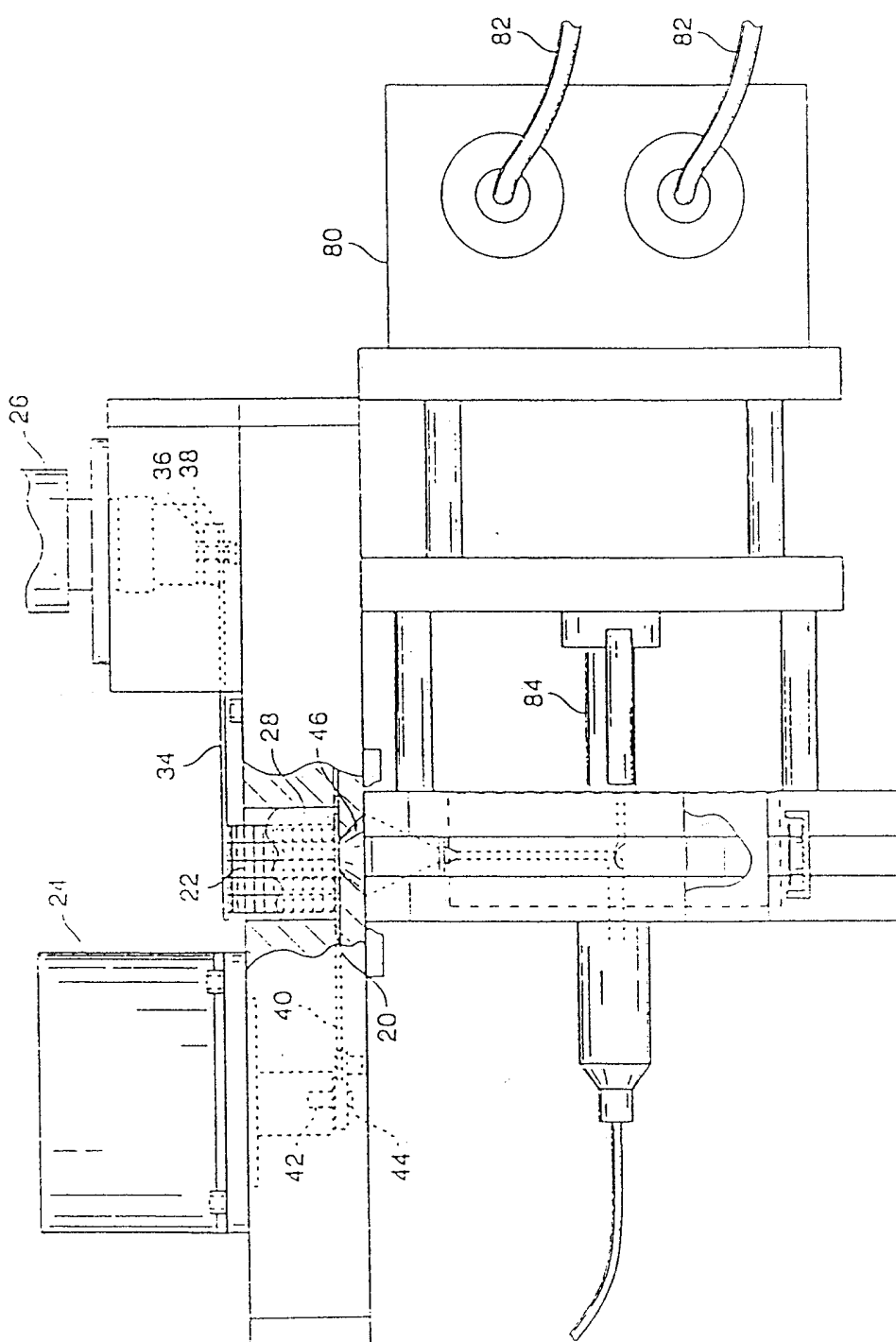


FIG. 3

4/20

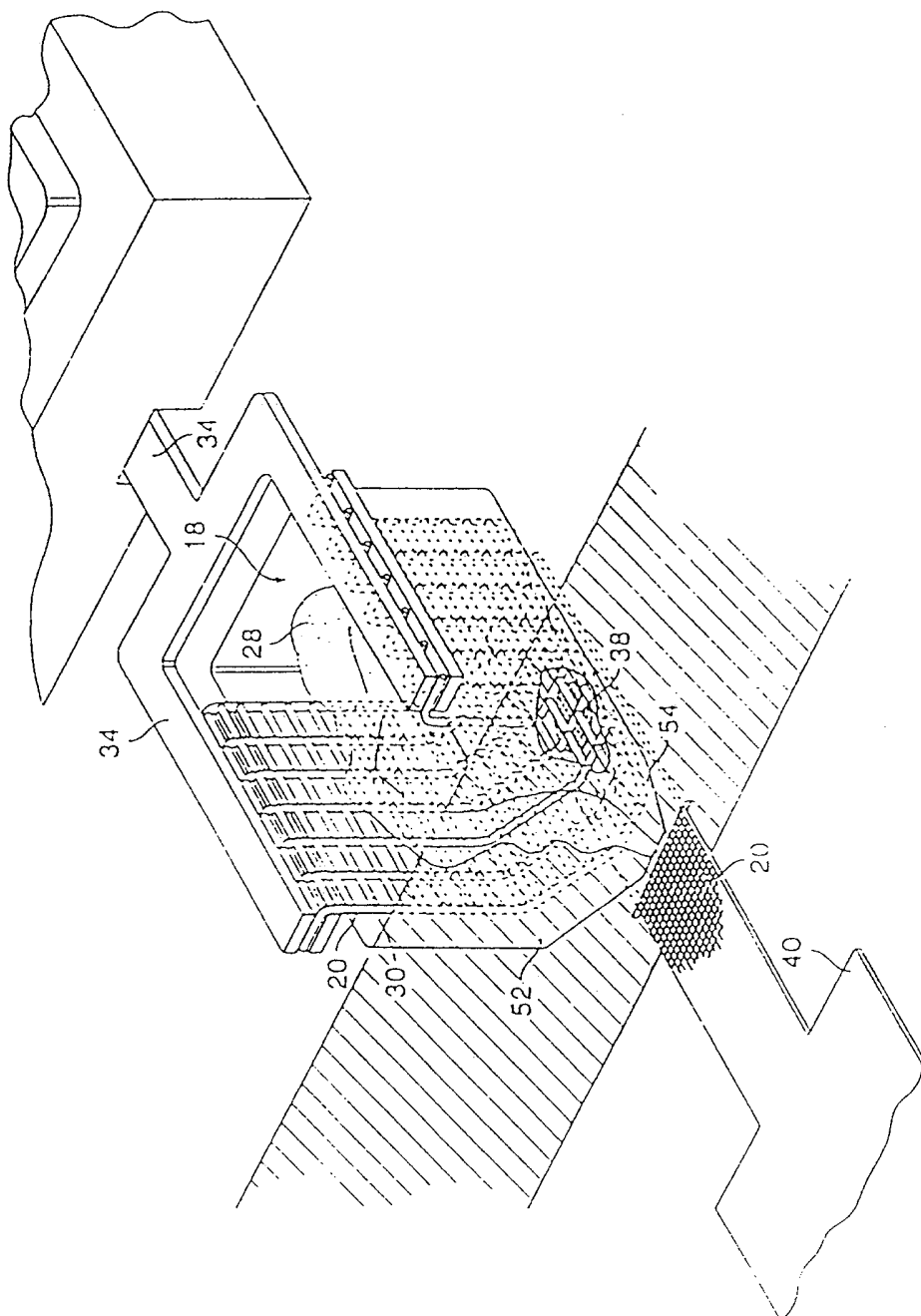


FIG. 4

5/20

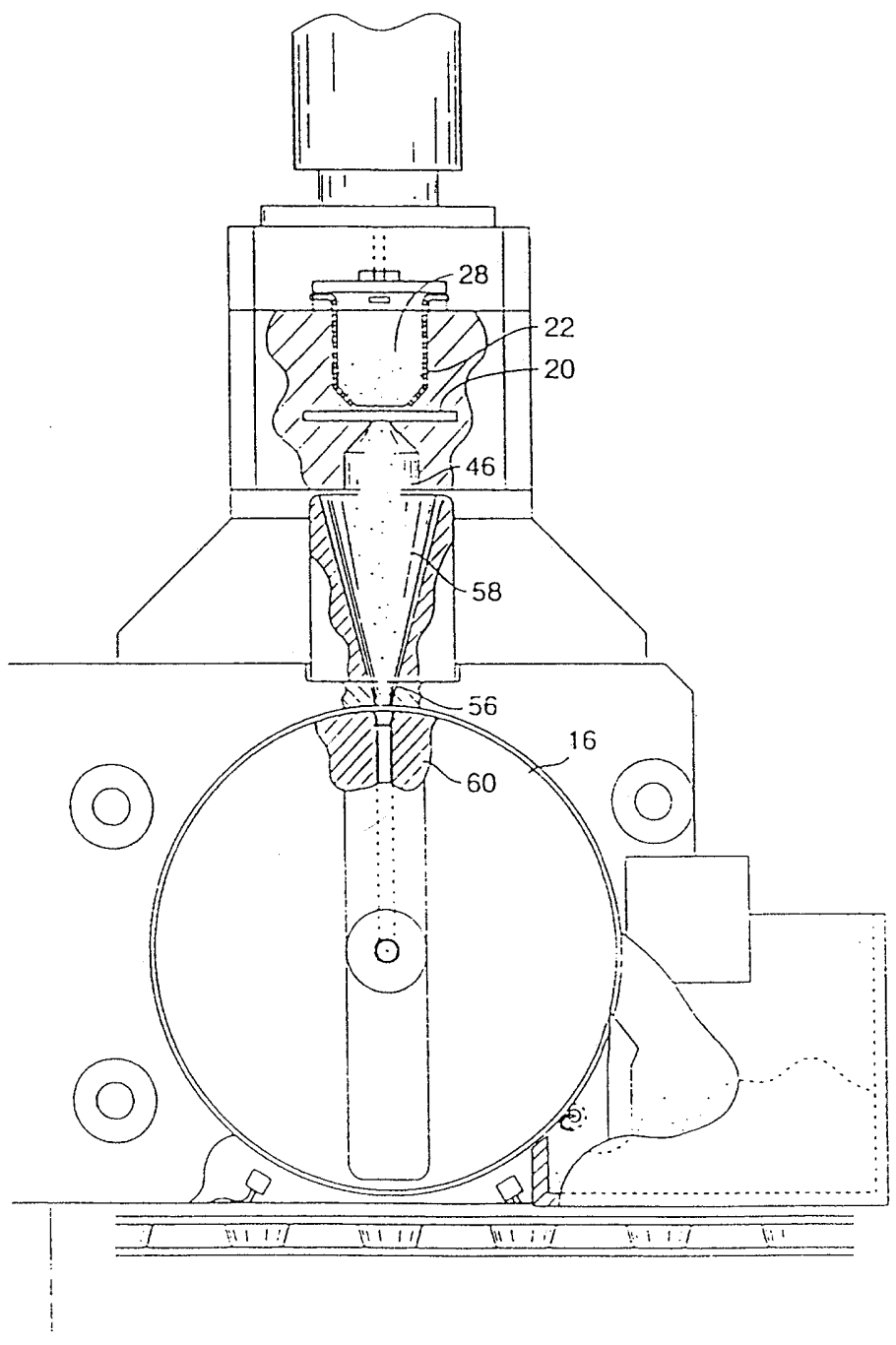


FIG. 5

6/20

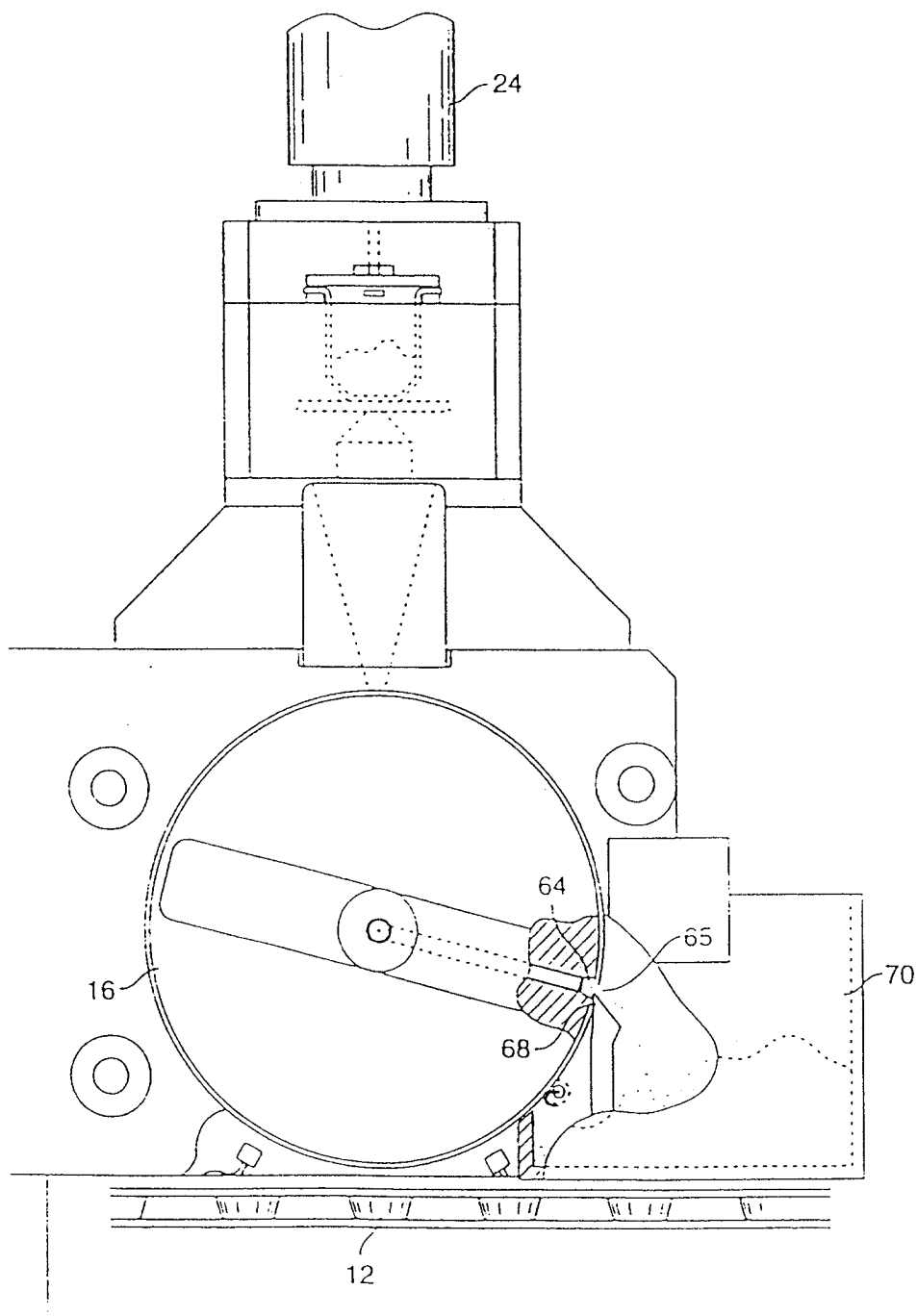


FIG. 6

7/20

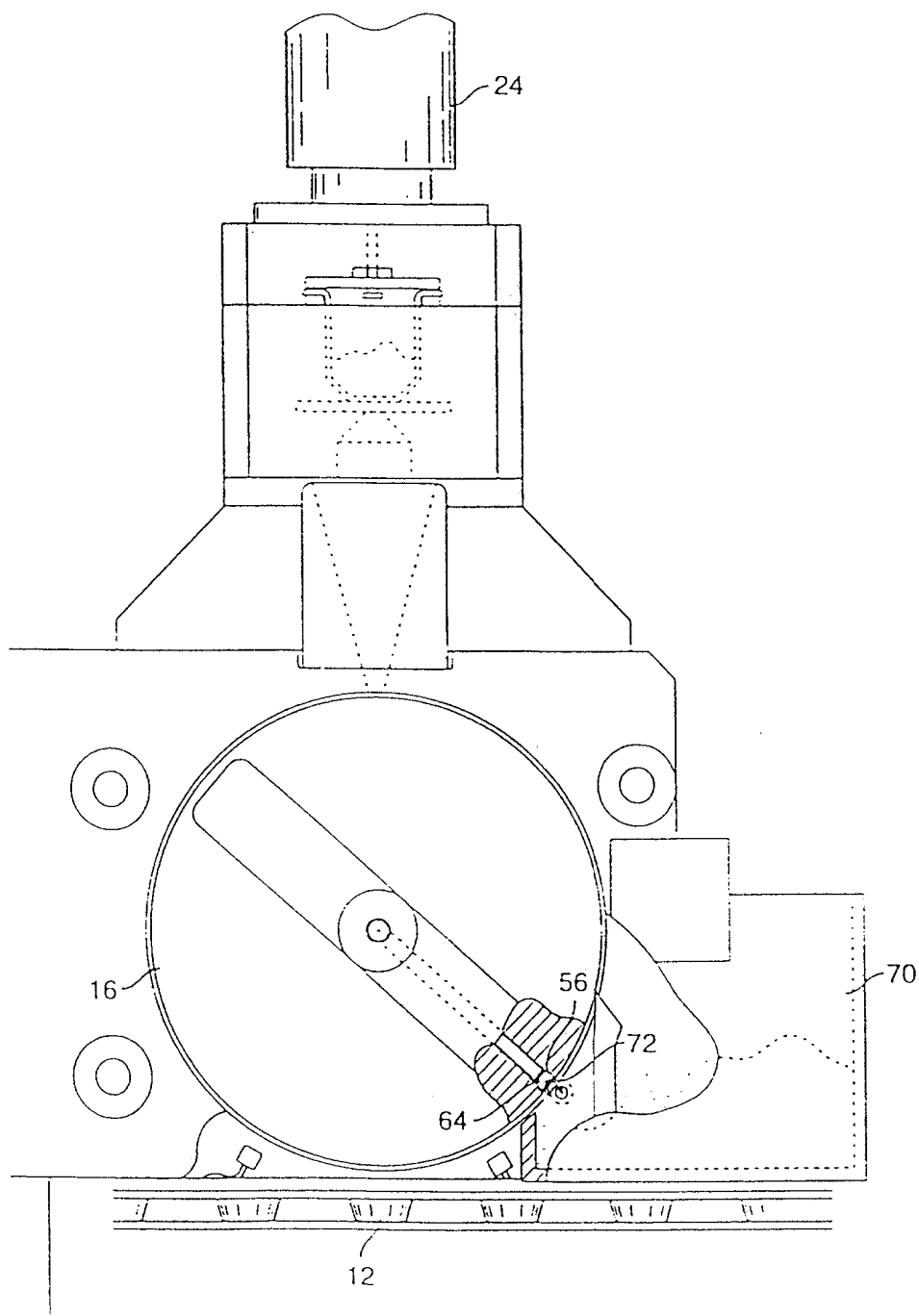


FIG. 7

8/20

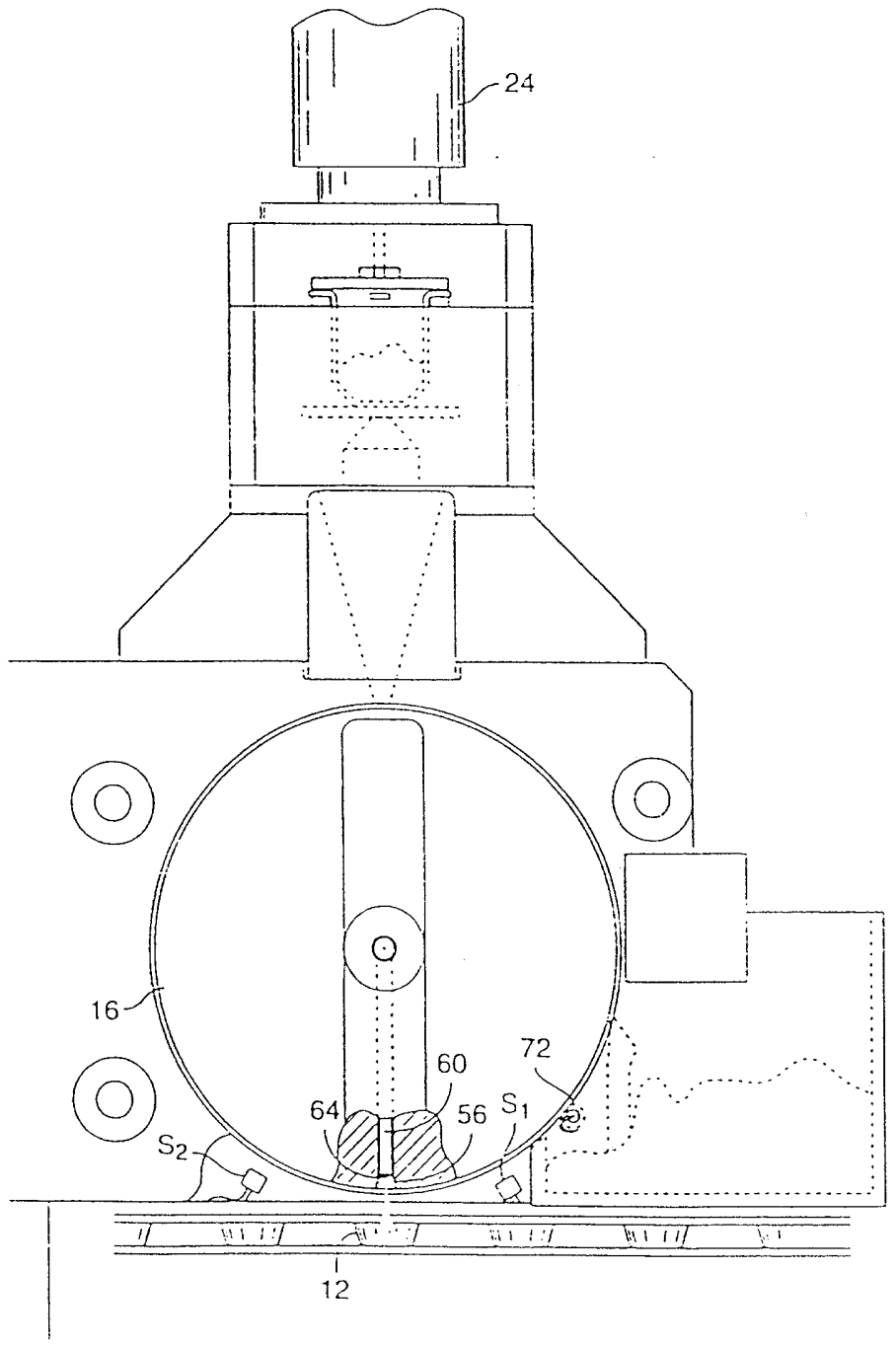


FIG. 8

9/20

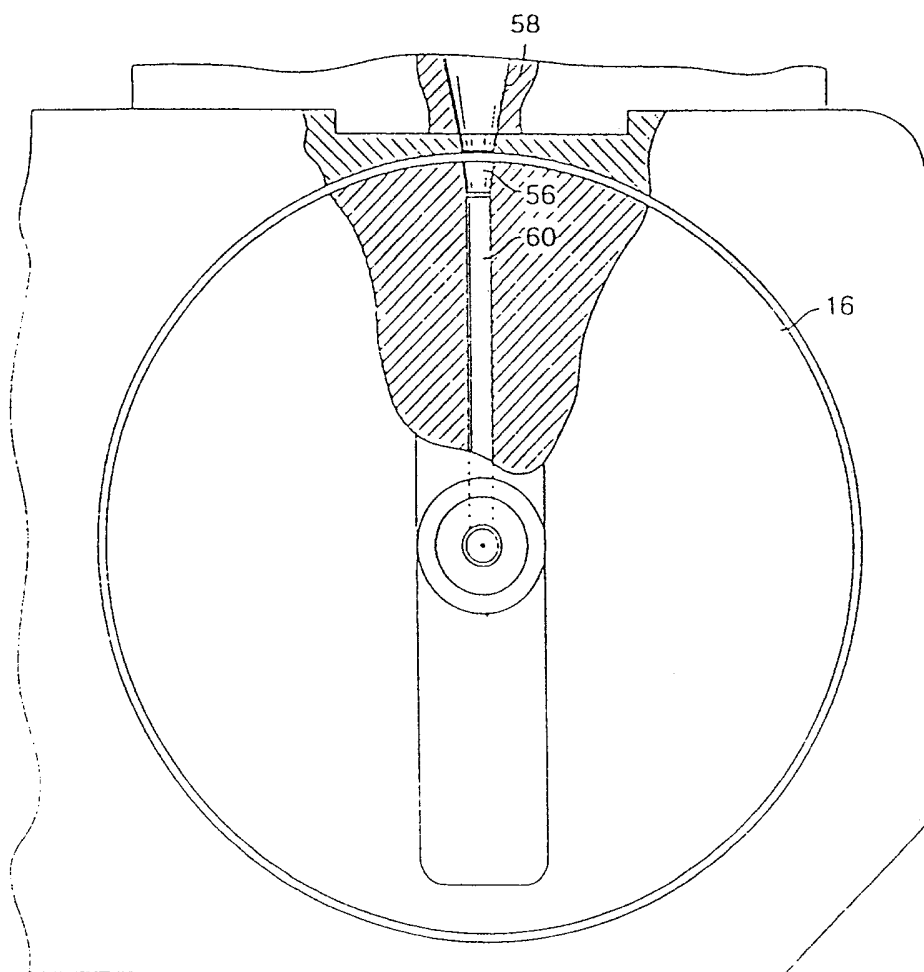


FIG. 9

10/20

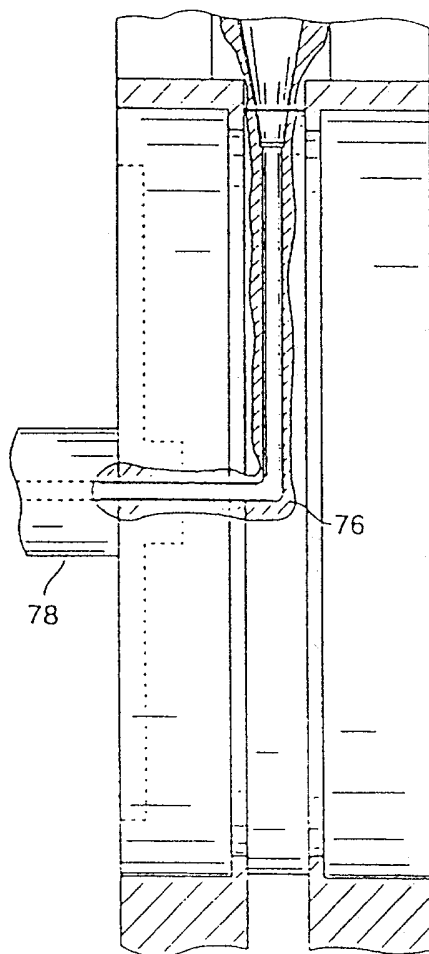


FIG. 10

11/20

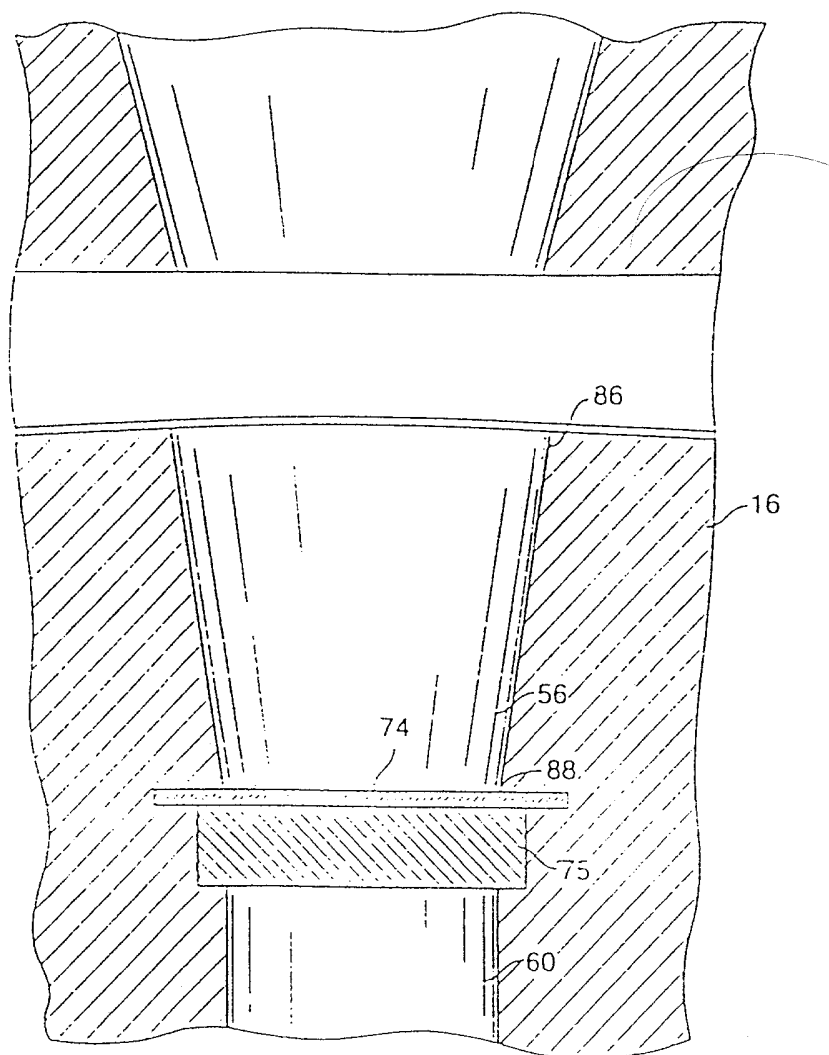


FIG. 11

12/20

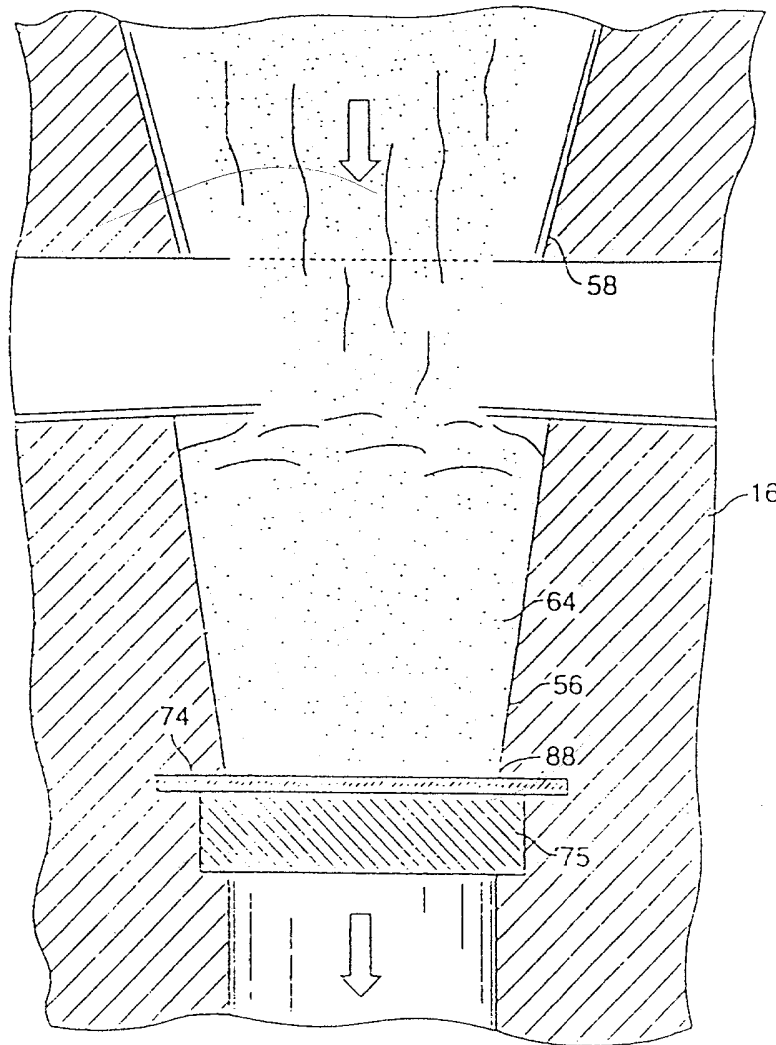


FIG. 12

13/20

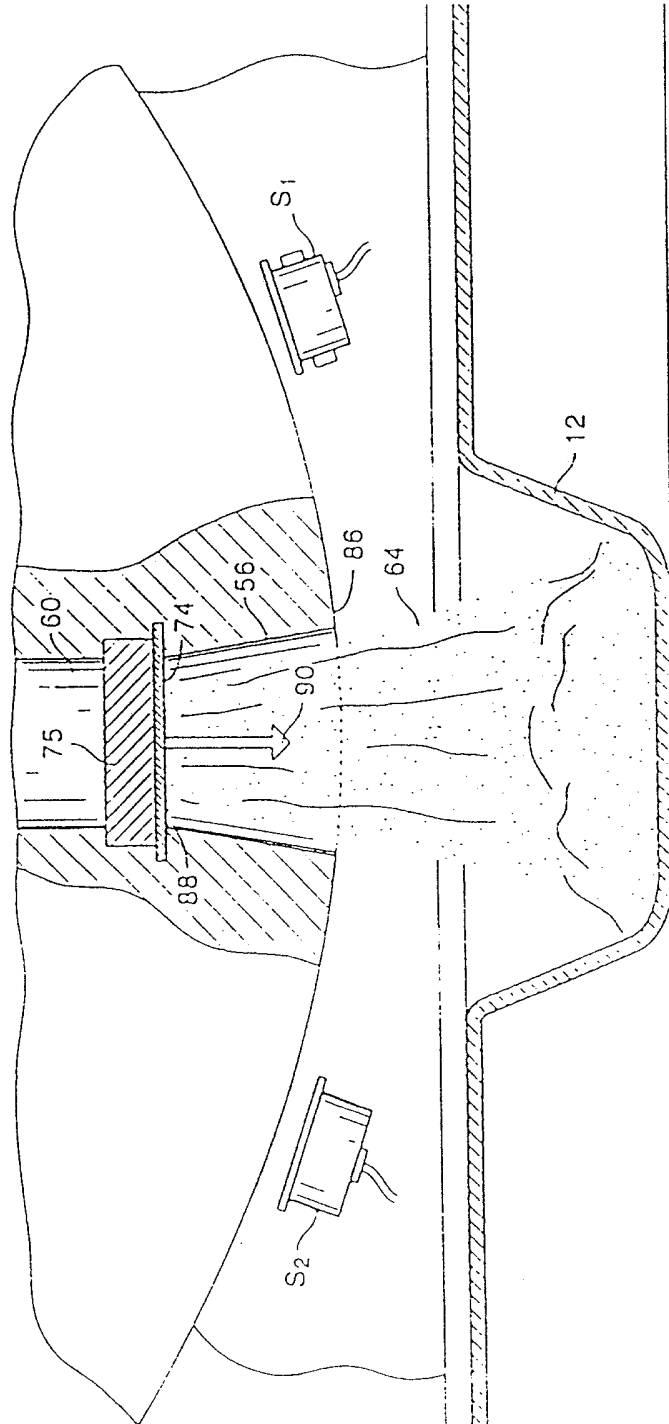


FIG. 13

14/20

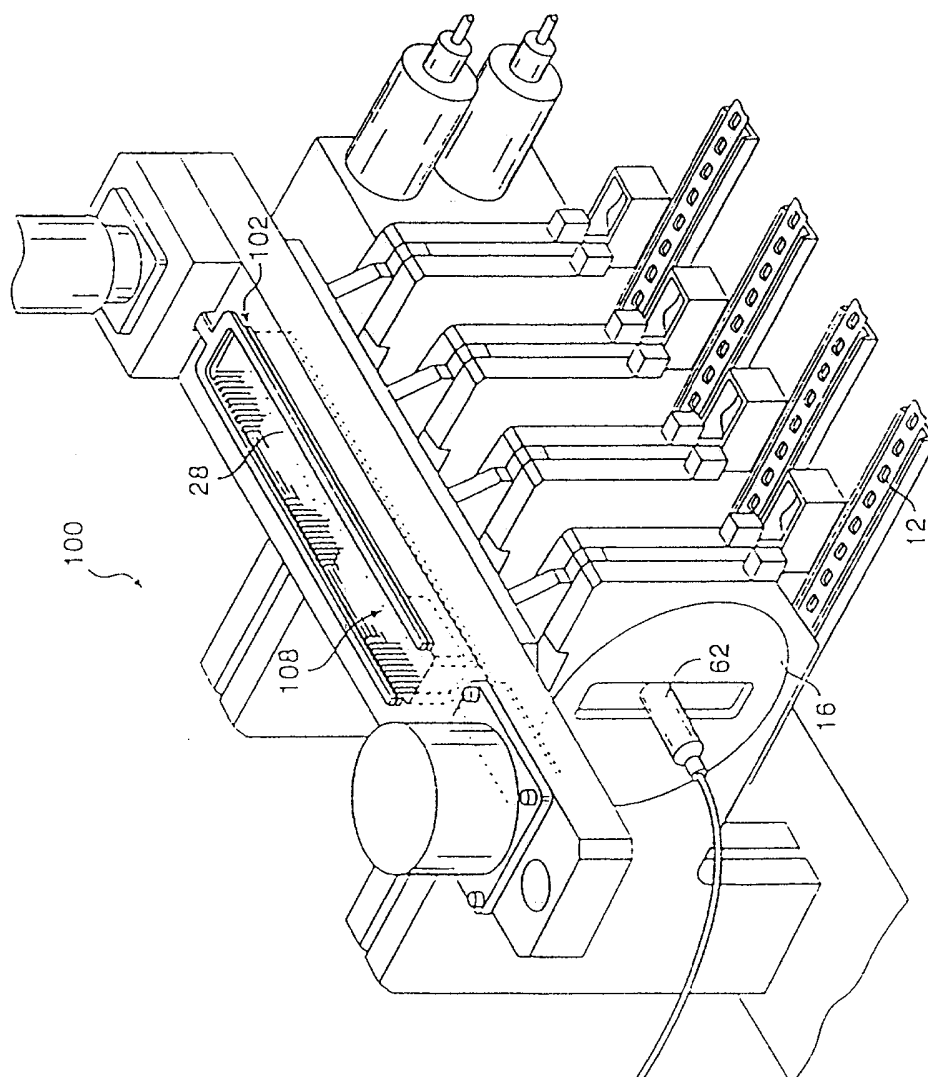


FIG. 14

15/20

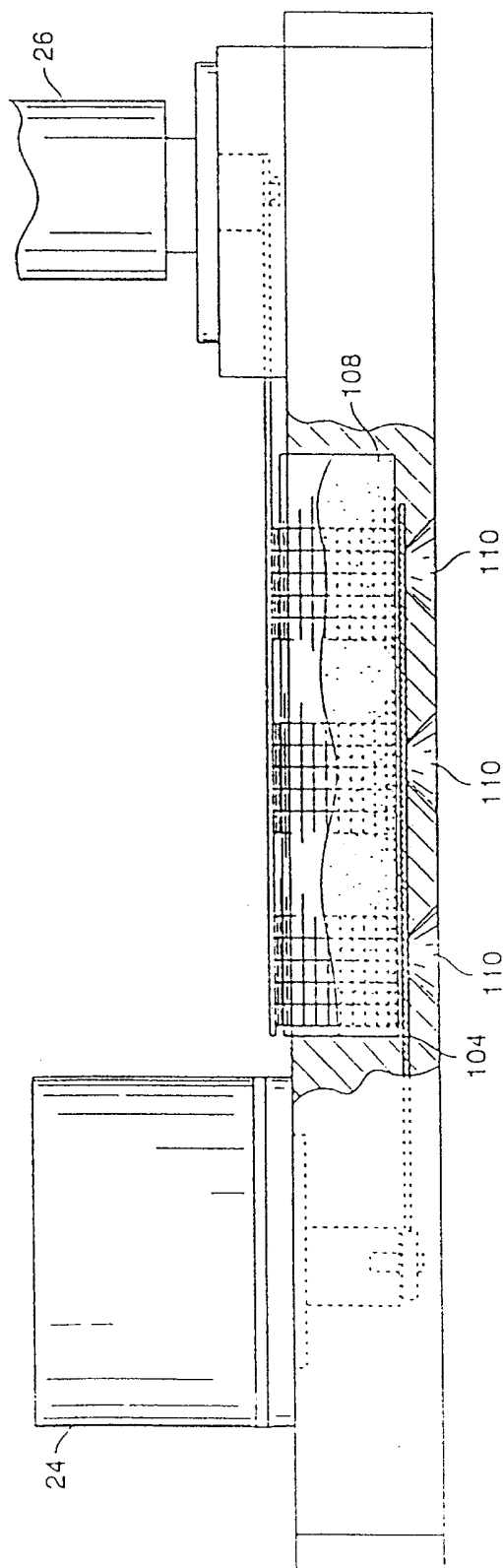


FIG. 15

16/20

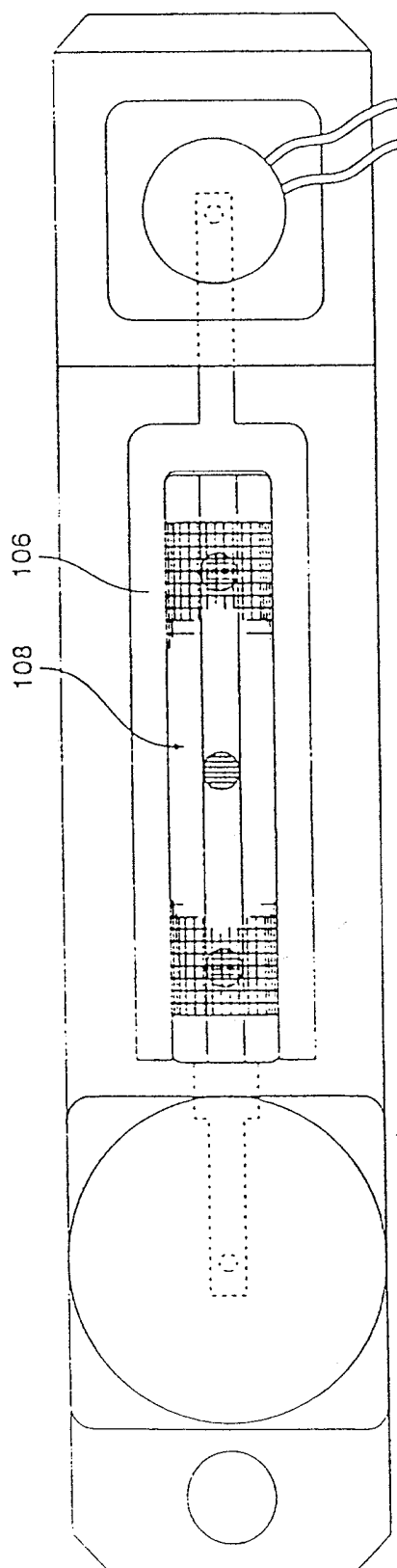


FIG. 16

17/20

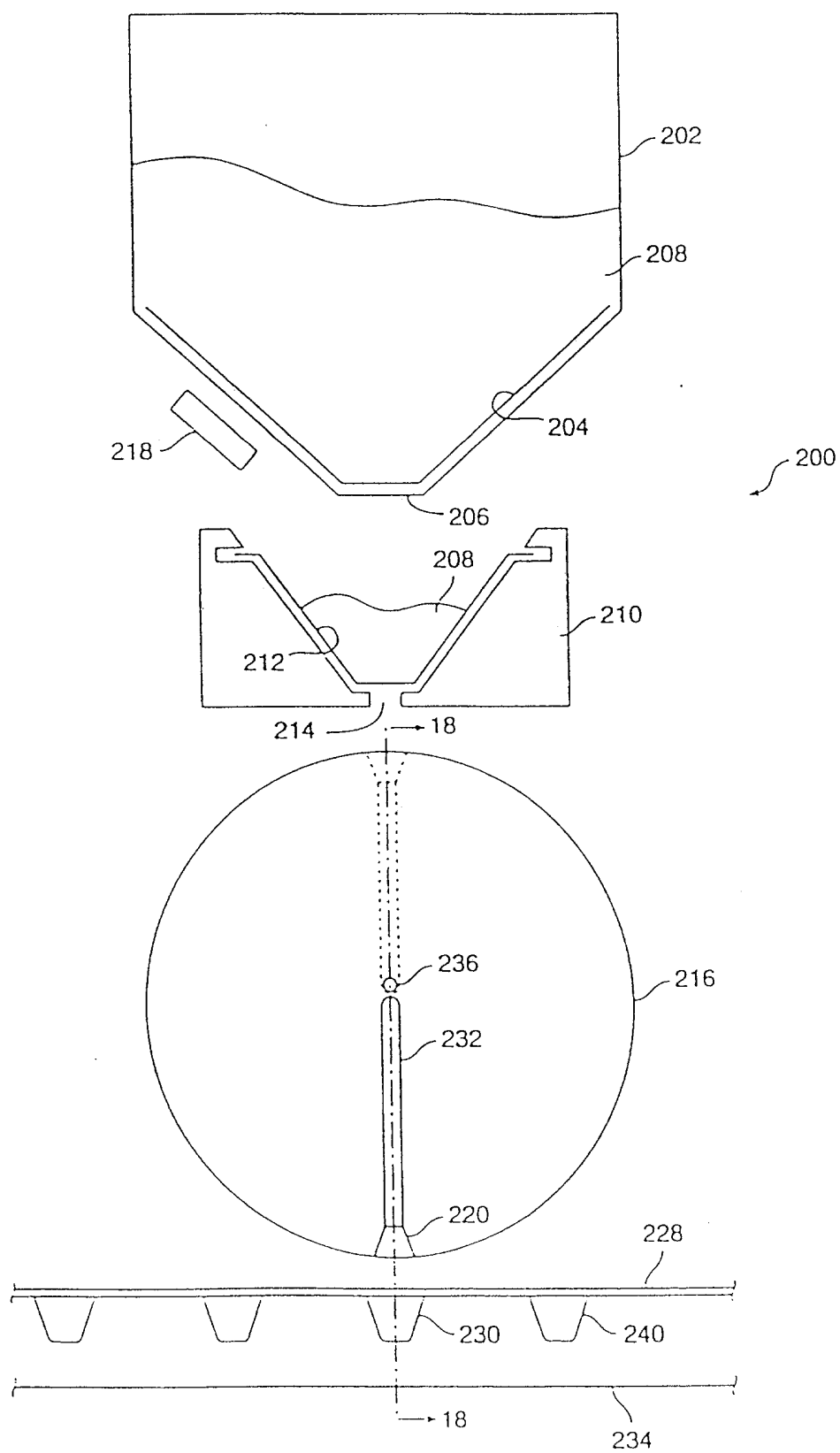


FIG. 17

18/20

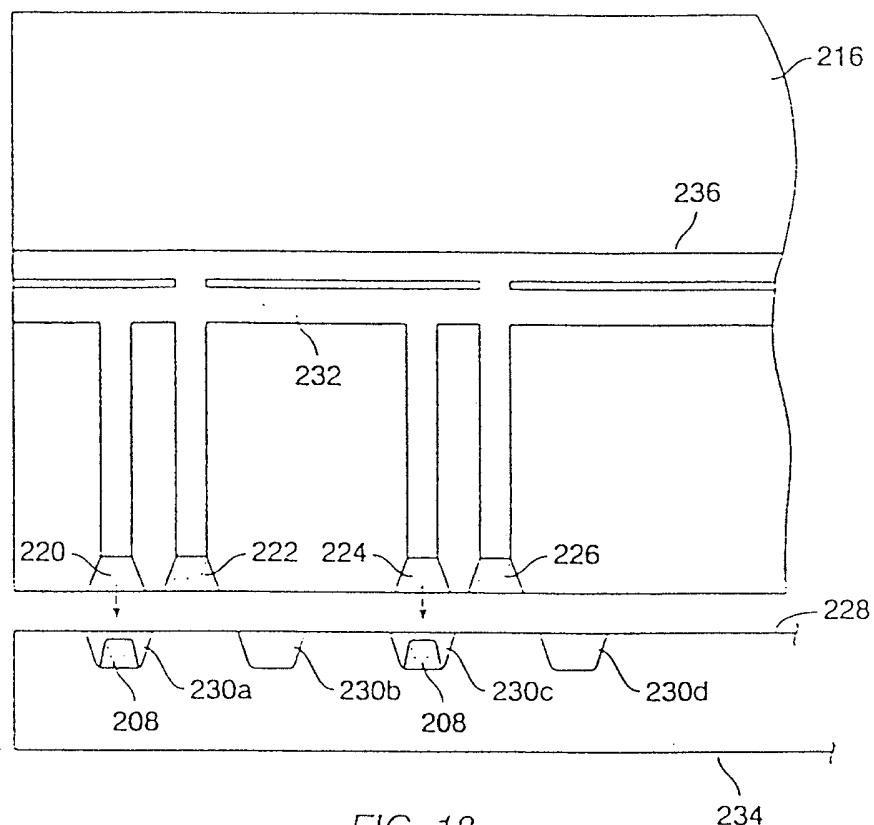


FIG. 18

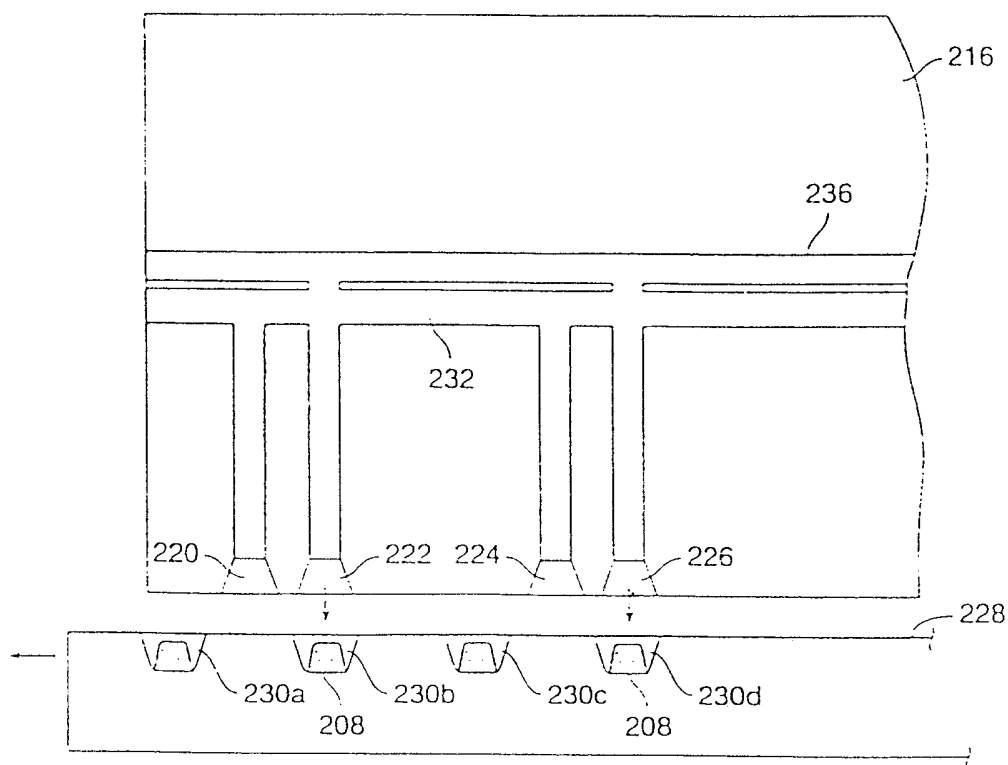


FIG. 19

19/20

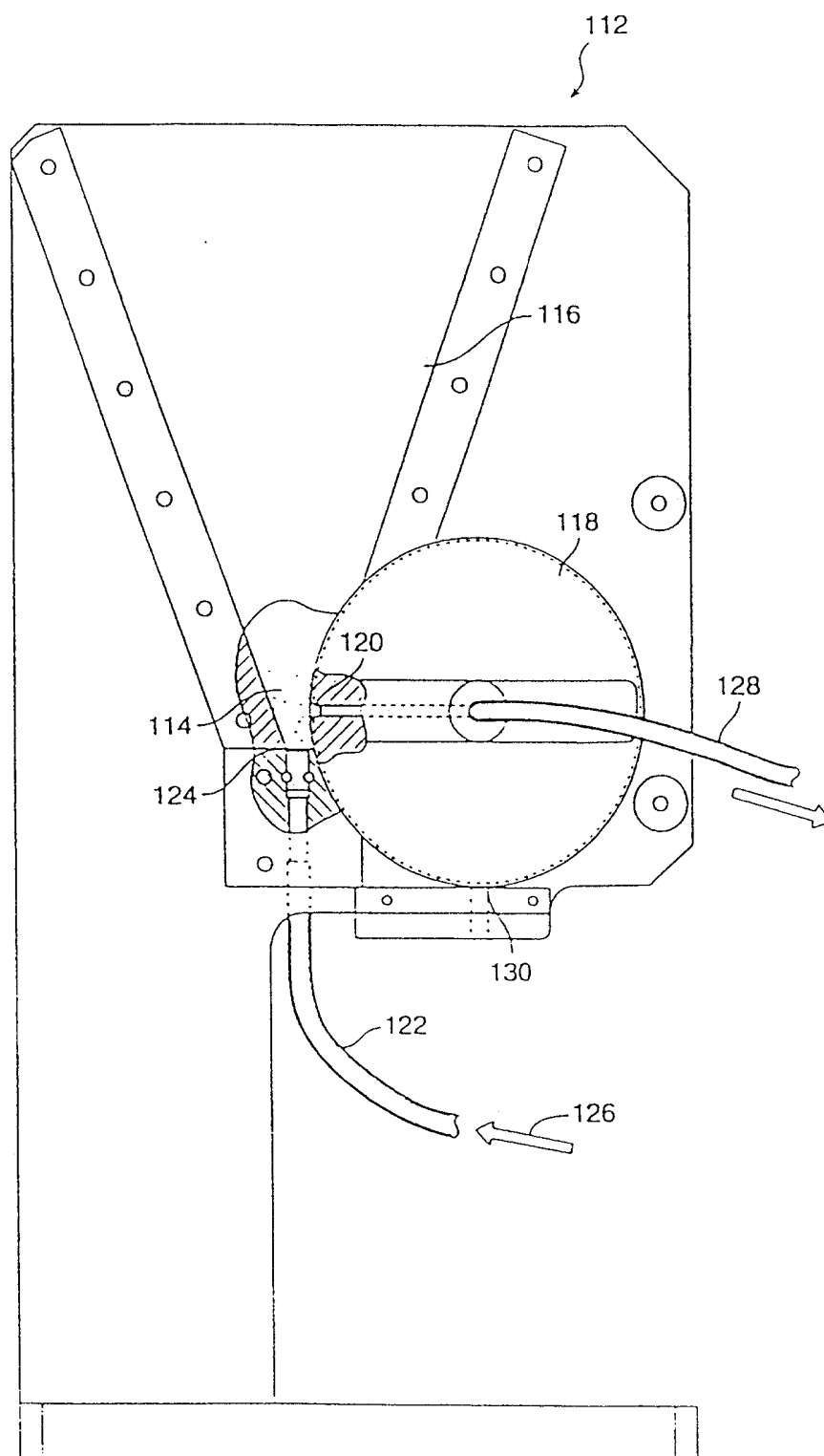


FIG. 20

20/20

