



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 77784

C
(45) Patentti jätetty
Patent beviljat 10 05 1989

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ A 61 M 15/00

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	864505
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	06.11.86
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	06.11.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	07.05.88
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.01.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	

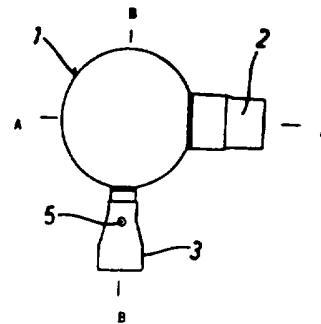
(71) Huhtamäki Oy, Kärsämäentie 35, 20100 Turku, Suomi-Finland(FI)
(72) Matti Jarmo Kalevi Lehtinen, Piispanristi, Suomi-Finland(FI)
(74) Leitzinger Oy
(54) Inhalointilaite - Inhaleringsanordning

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on inhalointilaite, jossa on inhalointikammio (1) ja siihen liittyvä inhaloitavaa ainesta sisältävä sumutinta (6) vastaanottava syöttökanava (2) sekä suukappale (3). Inhalointikammio (1) on oleellisesti pallon tai kytkettyjen pallojen muotoinen.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser en inhaleringsanordning med en inhaleringskammare (1) och en därtill ansluten, det inhalerbara ämnet innehållande, en spridare (6) mottagande matningskanal (2) samt ett munstycke (3). Inhaleringskammaren (1) har väsentligen formen av en kula eller hopkopplade kulor.



Inhalointilaitte - Inhaleringsanordning

Hengitystiesairauksiin inhaloitavat lääkeaineet annostellaan useimmiten annosaerosolina tuotteeseen kuuluvan suukappaleen kautta potilaan sisäänhengityksen alkuvaiheessa. Vaikkakin annosaerosolilla on merkittäviä etuja jauheannosteliin ja systeemiseen lääkehoitoon nähden, niin aerosolin käytössä on havaittu eräitä vaikeuksia.

Aerosoli purkautuu suuttimesta pisaroina, joiden sisällä on lääkeainepartikkeli ja pinnalla höyrystymätöntä ponneainetta. Pisan koko ja nopeus saattavat olla niin suuret, että pisara lääkeaineineen ei pysy sisäänhengitysvirtauksessa, vaan osuu ylimpiin hengitysteihin ja jää sinne, ts. lääkeaine ei pääse vaikutuspaikkaansa. Nämä väärään paikkaan tarttuneet lääkeainehiukkaset saattavat aiheuttaa sivuvaikutuksia.

Useissa tutkimuksissa on myös havaittu, että suuri osa potilaista ei osaa laukaista aerosoliannostinta oikeassa sisäänhengitysvaiheessa, taikka he lopettavat sisäänhengityksen, kun viilleä aerosolisuihke osuu kurkunpään. Myös tästä on seurauksena lääkejäämät joko suuhun tai ylempiin hengitysteihin, jossa ne saattavat aiheuttaa sivuvaikutuksia.

Edellä kuvattuja haittoja on pyritty poistamaan annosaerosoliin liitetyillä kammioilla, joiden tarkoituksena on pidentää aerosolisuihkeen kulkemaa matkaa ennen kuin suihke joutuu potilaan hengitysteihin. Pidempi matka hidastaa aerosolipisaroiden nopeutta ja samalla ponneaineella on enemmän aikaa höyrystyä ennen sisäänhengitystä. Em. laitteet ovat yleensä putken tai päärynän muotoisia ja niissä aerosoli suihkutetaan sisään laitteen toisesta päästä sisäänhengityksen tapahtuessa vastakkaisesta päästä. On myös olemassa laitteita, joissa aerosoli suihkutetaan taaksepäin kammioon ja sisäänhengitys

tapahtuu samasta päästä kammiota kuin aerosolisuihkeen laukaisu. Käytetyt laitteet ovat kuitenkin joko kooltaan kömpelöitä tai muotoilultaan sellaisia, että suuri osa aerosolisuihkeen sisältämästä lääkeaineesta jää inhalointilaitteeseen.

Esillä oleva keksintö kohdistuu inhalointilaitteeseen, jossa on inhalointikammio ja siihen liittyvä inhaloitavaa ainesta sisältävää sumutinta vastaanottava syöttökanava sekä suukappale. Laite on muotoiltu siten, että em. haittoja voidaan huomattavasti vähentää. Laite on lisäksi helppokäyttöinen ja sillä saadaan inhaloitava lääkeaine tehokkaasti sisäänhengitetyksi.

Keksinnön päämäärä saavutetaan laitteella, jolle on tunnusomaista se, että inhalointikammio on oleellisesti pallon tai kytkettyjen pallojen muotoinen.

Mikäli sisäänhengityksen ei haluta tapahtuvan samasta kanavasta, johon aerosolitölkki tai annossumutin on kiinnitetty (syöttökanava), liitetään kammioon erillinen suukappale. Tällöin on tunnusomaista se, että syöttökanavan ja suukappaleen akselit eivät sijaitse samalla suoralla, vaan muodostavat keskenään kulman, joka edullisimmillaan on 90°. Suukappale voidaan varustaa yksitieveventtiilillä, joka estää potilasta uloshengittämästä kammiosta.

Keksintöä selitetään tarkemmin viittaamalla oheisiin kuviin, joista

kuva 1a esittää erästä keksinnön mukaista laitetta,

kuva 1b ja 1c sen eri poikkileikkauksia, ja

kuvat 2 ja 3 esittävät tämän laitteen erilaisia muunnoksia.

Kuvissa 1a-c esitetty laite muodostuu pallomaisesta kammioista 1, josta työntyy ulos syöttökanava 2, joka on muotoiltu siten, että siihen voidaan helposti liittää annossumutin. Pallosta 1 työntyy esiin myös suukappale 3, joka sisältää yksitieveventtiilin 4. Mainittu venttiili 4 avautuu vain sisäänhengitysvaiheessa. Uloshengitysvaiheessa yksitieveventtiili 4 on kiinni ja ilma purkautuu reiän 5 kautta. Syöttökanavan 2 ja suukappaleen 3 ajatellut akselit muodostavat keskenään 90° kulman. Laitteen käyttö on seuraava. Potilas liittää annossumuttimen syöttökanavaan 2, asettaa suukappaleen 3 huuliensa väliin ja laukaisee aerosoliannoksen kammioon 1. Potilas suorittaa uloshengityksen suukappaleen 3 kautta, jolloin yksitieveventtiili 4 on kiinni estäen uloshengitysilman pääsyn kammioon 1. Uloshengitysilma purkautuu suukappaleessa 3 olevan reiän 5 kautta. Potilas suorittaa hyvän, hitaan sisäänhengityksen, jolloin yksitieveventtiili 4 avautuu ja kammiossa leijuneet lääkeainepartikkelit kulkeutuvat sisäänhengitysilman mukana potilaan keuhkoihin. Näin lääkkeen inhalointi sykronoituu automaattisesti sisäänhengitysvaiheeseen.

Kuvassa 2 esitetty laite muodostuu pallomaisesta kammioista 1, josta työntyy ulos suukappale 3, jossa on inhaloitavaa lääkeainetta sisältävää aerosolisäiliötä 6 varten tarkoitettu holkki 7, jonka pohjalla on säiliön venttiilin keilaputken 8 vastaanottava kammioon päin avautuva suutin 9. Suukappaleessa 3 on myös yksitieveventtiili 4 ja reikä 5. Kammion pohjalla on toinen yksitieveventtiili 10, jonka kautta sisäänhengityksen vaatima ilma virtaa kammioon. Kuvan 2 laitteen käyttö on samanlainen kuin kuvan 1 laitteella paitsi, että nyt laitteeseen kiinnitetään pelkkä aerosolitölkki.

Kuvan 3 laite muodostuu kammioista, joka koostuu peräkkäin

kytketyistä pienemmistä pallomaisista kammioista. Kammio sisältää myös syöttökanavan 3, joka on muotoiltu siten, että siihen voidaan helposti liittää annossumutin. Suukappale 2 sijaitsee vastakkaisessa päässä kammiota 1 kuin syöttökanava 3. Suukappaleen 2 ja syöttökanavan 3 ajatellut akselit muodostavat keskenään 90° kulman.

Laitteen käyttö on seuraava. Potilas liittää annossumuttimen syöttökanavaan 2, suorittaa syvän uloshengityksen, asettaa suukappaleen 3 huuliensa väliin, laukaisee aerosolin ja suorittaa syvän sisäänhengityksen.

Kuvassa 3 esiintyvän laitteen suukappaleeseen voidaan tarvittaessa liittää kuvan 1 mukainen yksitieventtiili, jolloin aerosolin laukaisun ja sisäänhengityksen synkronointia ei tarvita.

Keksinnön mukaisten prototyyppien ominaisuuksia tutkittiin impaktorin avulla. Mittauksiin käytettiin n. 1 l:n esikammioilla varustettuna, kalibroitua impaktoria (Andersen 1 AFCM Cascade Impactor), joka lajittelee aerosolipartikkelit niiden aerodynaamisen halkaisijan mukaan kahdeksaan eri fraktioon. Aerosolina käytettiin tuotetta, jossa annostilavuus oli 50 μ ja vaikuttavan aineen määrä 0,1 mg/annos. Pienemmällä prototyyppillä aerosolin annostilavuus oli 25 μ , vaikuttavan aineen määrän ollessa sama, 0,1 mg/annos.

Tutkittava inhalaatiokammio liitettiin impaktorin esikammioon. Aerosolisuihke laukaistiin inhalaatiokammioon, odotettiin 5 s ja käynnistettiin imu (28 l/min) 10 s ajaksi. Menettely toistettiin 40 kertaa. Impaktori purettiin ja eri fraktioiden suuruudet määritettiin HPLC-menetelmällä.

Useat tutkimukset tukevat käsitystä, että ollakseen kliini-

sesti tehokas, on inhalaatioaerosolin hiukkaskoon oltava välillä 1 - 6 μm . Taulukossa on esitetty mittauksista saatu alle 5,8 μm :n hiukkasten prosenttinen osuus ja kammion likimääräinen tilavuus. Vertailun vuoksi on taulukossa esitetty myös vastaavat mittaustulokset muutamille markkinoilla oleville inhalaatiokammioille.

Inhalaatiokammio	Alle 5,8 μm hiukkasia (%)	Kammion likimääräinen tilavuus (ml)
Prototyyppi (kuva 1)	56,1	250
Prototyyppi (kuva 3)	39,7	75
Nebulator ^R	38,9	750
Volumatic ^R	29,9	750
Spira	26,7	135

Yllä kuvatuissa kokeissa käytetyt vertailuinhaloattorit muodostuvat inhalointikammioista, jonka toisessa päädyssä on aerosolisäiliö ja vastakkaisessa päädyssä on suutin lääkeaineen sisäänhengittämistä varten. Inhalointikammio on "Nebulator"-laitteessa päärynämuotoinen, "Volumatic"-laitteessa kaksoiskartionmuotoinen ja "Spira"-laitteessa putkimainen.

Pallo on edullinen inhalointikammion muoto, sillä kun ensimmäiset aerosolipisarat osuvat syöttökanavan vastakkaisella puolella olevaan seinämään, niin ne höyrystyvät ja kammion muodosta johtuen ilma virtaa kammion sisäseinämää pitkin taaksepäin kohti syöttökanavaa. Tällöin kammion sisäseinämää pitkin tapahtuva virtaus estää suihkeen myöhemmin tulevia aerosolipartikkeleita tarttumasta kammion seiniin, jolloin lääkeainejäämät kammioon ovat pienet. Pyörteisessä virtauksessa aerosolipisara höyrystyy, jolloin pisaran massa pienenee. Tästä seuraa, että inhaloinnin alkaessa hiukkasten massa on

pieni ja alkunopeus lähes olematon. Kun sisäänhengitys tehdään hitaasti on hiukkasten liikemäärä (= massa x nopeus) pieni. Tällöin lääkeainepartikkelit seuraavat paremmin sisäänhengitysvirtausta, eivätkä törmää ylempien hengitysteiden seinämiin, vaan pääsevät helpommin vaikutuspaikkaansa, jossa ne voivat sedimentoitua kudosten pinnalle. Kammion muodostavan pallon optimaalinen koko riippuu mm. suuttimesta, annostilavuudesta ja aerosolisuihkeen nopeudesta.

Keksinnön mukaisella laitteella poistetaan inhalaatioaerosolien käyttöön liittyvä aerosolin laukaisuun ja sisäänhengityksen synkronointiin liittyvä vaikeus, parannetaan lääkeainepartikkelien mahdollisuutta tunkeutua vaikutuspaikkaansa ja vähennetään lääkejäämiä ylempiin hengitysteihin, jossa ne saattaisivat aiheuttaa sivuvaikutuksia.

Patenttivaatimukset

1. Inhalointilaitte, jossa on inhalointikammio (1) ja siihen liittyvä annosaerosolisumutinta (6) vastaanottava syöttökanava (2) sekä suukappale (3), t u n n e t t u siitä, että inhalointikammio (1) on oleellisesti pallon tai kytkettyjen pallojen muotoinen.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että kammion seinämästä työntyy esiin syöttökanava (2) ja/tai suukappale (3).
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että syöttökanava (2) ja suukappale (3) ovat sama osa.
4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että syöttökanavan (2) ja suukappaleen (3) akselit muodostavat kulman keskenään.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että kulma on edullisesti 90°.
6. Patenttivaatimuksen 1 tai 3 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että suukappaleeseen (3) on inhaloitavaa ainetta sisältävää annosaerosolisäiliötä (6) varten tarkoitettu holkki (7), jonka pohjalla on säiliön venttiilikaran (8) vastaanottava kammioon (1) päin avautuva suutin (9).
7. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että inhalointikammio (1) on varustettu painovoiman avulla sulkeutuvalla yksitieveventtiilillä (10) ilman ohjaamiseksi kammioon (1).

8. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että suukappale (3) on varustettu yksitieveventtiilillä (4), joka estää uloshengitysilman pääsyn kammioon (1).

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että yksitieveventtiili (4) sulkeutuu painovoiman avulla.

Patentkrav

1. Inhaleringsanordning med en inhaleringskammare (1) och en därtill ansluten matningskanal (2) för mottagning av en dosaerosolspridare (6) samt ett munstycke (3), k ä n n e t e c k n a d därav, att inhaleringskammaren (1) väsentligen har formen av en kula eller hopkopplade kulor.
2. Anordning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att från kammarens vägg framskjuter en matningskanal (2) och/eller ett munstycke (3).
3. Anordning enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att matningskanalen (2) och munstycket (3) bildar en enda del.
4. Anordning enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att matningskanalens (2) och munstyckets (3) axlar bildar en vinkel sinsemellan.
5. Anordning enligt patentkrav 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att vinkeln företrädesvis är 90° .
6. Anordning enligt patentkrav 1 eller 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att till munstycket (3) går en för den inhaleringsämne innehållande dosaerosolbehållaren (6) avsedd hylsa (7), i vars botten finns ett behållarventilspindeln (8) mottagande, i riktning mot kammaren (1) utmynnande munstycke (9).
7. Anordning enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att inhaleringskammaren (1) är försedd med en sig med tyngdkraftens tillhjälp slutande ventil (10) för att leda luft till kammaren (1).

8. Anordning enligt något av föregående patentkrav, k ä n -
n e t e c k n a d därav, att munstycket (3) är försett med
en envägsventil (4), som hindrar tillträde av utandningsluft
i kammaren (1).

9. Anordning enligt patentkrav 8, k ä n n e t e c k n a d
därav, att envägsventilen (4) sluter sig med tillhjälp av
tyngdkraften.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: EP 170715 (A 61 M 11/06).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 64 512 (A 61 M 15/00).

77784

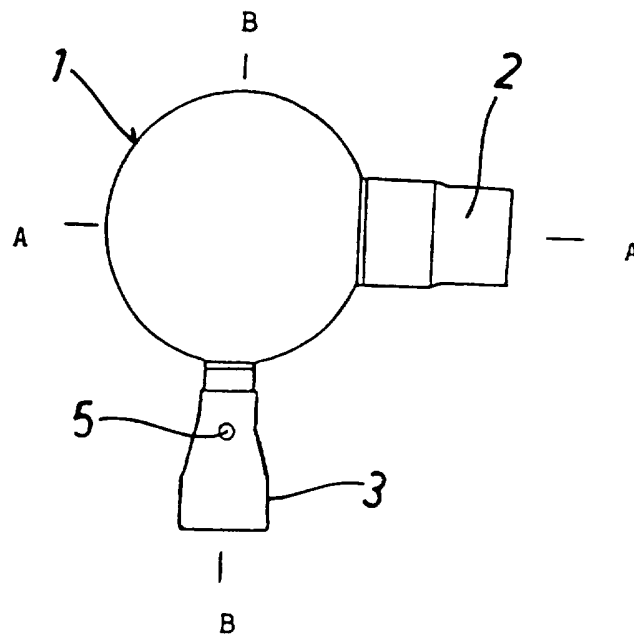


Fig. 1a

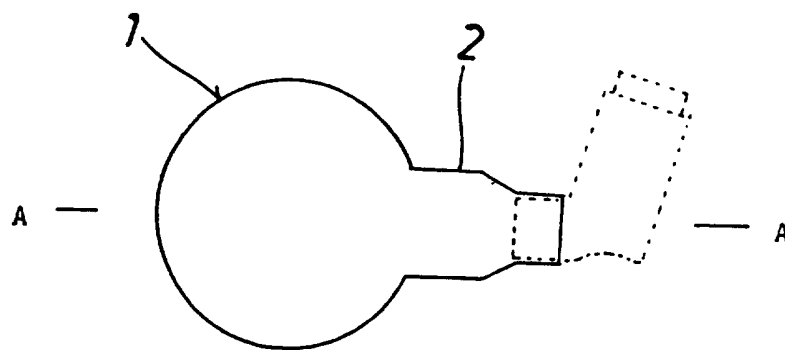


Fig. 1b

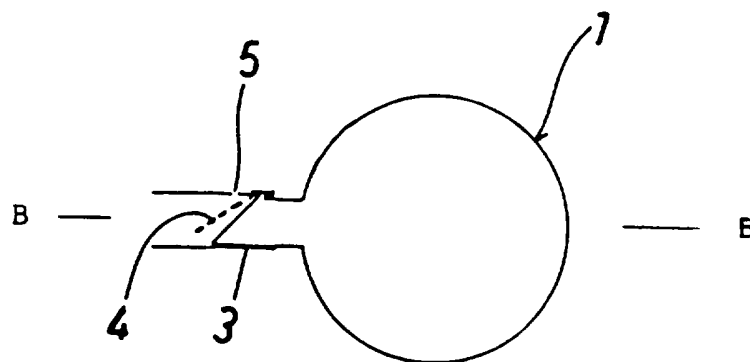


Fig. 1c

77784

