



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **303528**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ A 61 M 15/00

Patentstyret

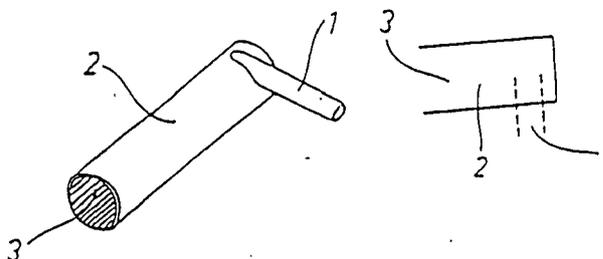
(21) Søknadsnr	19914805	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	13.06.1990, PCT/FI90/00159
(22) Inng. dag	06.12.1991	(85) Videreføringdag	06.12.1991
(24) Løpedag	13.06.1990	(30) Prioritet	16.06.1989, FI, 892956
(41) Alm. tilgj.	30.01.1992		
(45) Meddelt dato	27.07.1998		
(73) Patenthaver	Leiras OY, Pansiontie 45-47, SF-20210 Åbo, FI		
(72) Oppfinner	Tapio Lankinen, Åbo, FI		
(74) Fullmektig	AS Bergen Patentkontor, 5001 Bergen		

(54) **Benevnelse** **Anordning for pulverisering av et pulverformet inhaleringsmedikament**

(56) **Anførte publikasjoner** NO 135303, NO 164001, EP 5585, FI 71488, FR 1445520

(57) **Sammendrag**

Anordning for mer effektiv pulverisering av partikler og/eller agglomerater av inhaleringsmedikament i pulverform, omfattende et kammer (2) som skal oppta medikament og som er stort sett lukket i en ende og utstyrt med minst en luftinnløpskanal og en utløpskanal for pulvermedikament. Kammeret (2) som er stort sett lukket i en ende, er av rotasjonssymmetrisk form, eller kammerets tverrsnitt perpendikulært mot kammerets midtakse er praktisk talt sirkelformet og uten vesentlige strømningshindringer. Innløps- og utløpskanalene er innbyrdes atskilt i kammerets (2) midtakseretning. Innløpskanalen (1) er utformet for å lede luftstrømmen inn i virvelkammeret stort sett parallelt med tangenten til kammeret.



Foreliggende oppfinnelsen vedrører en anordning for effektiv pulverisering av agglomerater i en enkeltdose av et inhaleringsmedikament i pulverform, idet anordningen omfatter et virvelkammer med en senterakse som er lukket i den ene enden, idet tverrsnittet av virvelkammeret som er vinkelrett på senteraksen har en i hovedsak sirkulær form, og at virvelkammeret er utstyrt med minst en inngang for luft og medikament som dirigerer luft og medikamentpartikler inneholdt i denne inn til luftstrømmen av brukeren av anordningen. En mer effektiv pulverisering av et pulverformet inhaleringsmedikament medfører at medikamentets inntrengning i lungene forbedres og vedheftingen til de øvre åndedrettskanaler reduseres, slik at de oppstående bivirkninger dempes.

Det er vanlig kjent at medikamentpartikler bør ha en størrelse av 1-5 mikron og fortrinnsvis 2-3 mikron, for best mulig inntregning på det ønskede sted, dvs. dypt inn i lungene. Den vanligste målinnretning er en såkalt inhaleringsaerosol som relativt lett kan gi den optimale partikkelstørrelse. I tillegg til inhaleringsaerosoler er et økende antall pulverinhalatorer for tiden i bruk, da disse medfører visse fordeler, idet de eksempelvis ikke har behov for osonødeleggende drivmidler. Flere kliniske studier har indikert at med samme medikamentmengde vil pulverinhalatorene ikke ha samme virkning som inhaleringsaerosoler, idet det behøves opptil 2-3 ganger større doser

for å oppnå samme resultater. Dette antas å skyldes den kjensgjerning at et pulvermedikament som utsendes fra pulverinhalatorer, har for stor partikkelstørrelse.

Følgelig vil størstedelen av medisindosen fra inhalatorer

5 tilbakeholdes i de øvre åndedrettskanaler og dette kan, i forbindelse med visse medisiner, medføre alvorlige bivirkninger. Medisindosene som kreves for ulike inhaleringsmedikamenter, kan variere betraktelig mellom et

10 minimum av 0,01 mg og et maksimum av 20 mg. Ved oppmåling av små medisinmengder i pulverform er det vanligvis nødvendig å benytte ett eller annet hjelpe- eller bærestoff, for at den tilstrekkelig nøyaktige tilmåling av en dose skal kunne gjennomføres med dagens teknologi. Uansett

15 hvorvidt dosen bare inneholder medisin eller er sammenblandet med et bærestoff, vil medisindosen stort sett

bestå av sammenhengende partikler, og største delen av disse agglomerater er for store til å kunne trenge inn i lungene. Når agglomeratene i en pulverinhalator frigjøres

20 til en luftstrøm som passerer inn i en pasients lunger, vil det forekomme en viss spredning av disse partikkel-

avleiringer grunnet sammensetningen av et pulvermedikament og inhalatorens konstruksjon. Det er kjent at konstruksjoner som forårsaker sterk turbulens, kan forårsake en mer effektiv pulverisering.

25 I praksis har imidlertid ingen kjent pulverinhalator-konstruksjon og/eller medisinsammensetning gitt resultater som kan jevnføres med dem som oppnås med en vanlig inhaleringsaerosol. Det har vært foreslått som en del-løsning, at inhaleringen bør foregå med størst mulig

30 kraft, hvorved turbulensen og partikkelpulveriseringen følgelig vil bli mest effektiv. Hurtig inhalering er imidlertid vanskelig for en person som eksempelvis lider av alvorlig astma, og kan også øke restavsetningen i de øvre luftveier. Forsøk har vist at pulveriseringen av

35 agglomerater i realiteten intensiveres, men totalgevinsten er marginal. Den beste lunge-inntregning i forhold til

medikamentets vedhefting til de øvre luftveier er oppnådd ved langsom inhalering, tilsvarende en strømningsmengde av ca. 30 l/min eller 0,5 l/sek.

En pulverinhalator er beskrevet i Finsk patentsøknad nr. 871000, og denne er konstruert i et forsøk på å oppnå en klart definert turbulens for pulverisering av medisinagglomerater. De innvendige, midtrettete ledeplater i anordningen eller den skrueformede renne hevdes å påføre luftstrømmen en virvelbevegelse, hvorved medisinpartiklene i luftstrømmen løsriveres som følge av sentrifugalkraften mot konstruksjonsveggene, og støter mot hverandre med derav følgende pulverisering. Innretningen som er beskrevet i nevnte patentsøknad er markedsført under varemerket Turbuhaler^R (Draco, Sverige) og inneholder en pulverisator i form av en skrueformet renne eller et spor. Laboratorieforsøk har indikert at denne anordning vil gi en relativt god pulverisering av medisinagglomerater, som imidlertid kan intensiveres meget markert ved anvendelse av en anordning ifølge foreliggende oppfinnelse. Med henblikk på pulveriseringen av agglomerater eller sammenhopninger av medisin har innretningen enkelte mangler. Det skrueformede spor har i midtpartiet et åpent rom hvori luftmotstanden er mindre enn i sporet. Følgelig blir luftstrømhastigheten og sentrifugalkraften mot sporperiferien mindre enn beregnet. Fordi partiklene fremføres i sporet under påvirkning av en kraft som forårsakes av luftmotstand, og da sentrifugalkraften vil skyve partiklene vinkelrett mot periferitangenten, blir den faktiske kraft som overføres til partiklene en resultant av disse krefter som virker diagonalt i forhold til periferitangenten. Sentrifugalkraften grunnet virvelbevegelsen kan følgelig ikke utnytted fullt ut for pulverisering av partikkeloppnopninger. I samtlige ledeplatekonstruksjoner ifølge nevnte patentsøknad vil partiklene unngå fra innretningen i løpet av få tusendeler av et sekund ved vanlig inhaleringstempo av 30-60 l/min, og dette er et meget kort tidsrom for effektiv

pulverisering. Oppholdstiden kan forlenges, f.eks. ved øking av antallet skrueformede partier i sporseksjonene, eller av antallet separate ledeplatekonstruksjoner eller av lengden av de sikksakkforløpende luftstrømkkanaler, med dette vil komplisere fremstillingen og rengjøringen, foruten at mengden av gjenværende medisinrester i den angjeldende innretning vil øke. Rengjøring av de konstruksjoner som er beskrevet i nevnte patentsøknad, er i alle fall vanskelig nok i seg selv.

10 Europeisk patentsøknad nr. 215559 beskriver en pulverinhalator, hvor én eller flere kuler vil bevegese under påvirkning av en luftstrøm langs et stort sett sirkelformet periferiparti. Luftstrømmen ledes tangentialt mot periferien. Medisinen vil vedhefte enten til kule-
15 ytterflaten eller til ytterflaten av sirkulasjonsperiferipartiet, hvorfra den fjernes og pulveriseres grunnet kulenes rullebevegelse. I innretningen utnyttes en sentrifugalkraft for fraksjonering av løse partikler på slik måte, at luftstrømmen ledes sentralt i forhold til
20 sirkuleringsbanen. Medisinpulveriseringen er følgelig et resultat av en mekanisk kontakt mellom kulene og ytterflaten.

I den ovennevnte konstruksjon vil kulene stenge største delen av sirkuleringsbanen, og kulene eller
25 medisinpartiklene kan derfor ikke oppnå høye sirkulasjonshastigheter, og det vil følgelig ikke utvikles store sentrifugalkrefter. Det er åpenbart vanskelig å anvende innretningen for gjentatt utmåling av nøyaktige medisindoser.

30 Britisk patentskrift 1485163 omtaler en innretning hvor en avlang kapsel med perforerte ender og inneholdende et pulvermedikament påføres en rotasjonsbevegelse inne i et sylindrisk blandekammer grunnet bevegelsen ved inhalering av luft. Kapselen gjennomtrenges i et kapsel-
35 formet kammer som står i åpen forbindelse med blandekammeret og hvorfra kapselen utstøtes sammen med luftstrømmen til blandekammeret, for å rotere om sin vertikale-

akse. Gjennom endene av kapselen utslynges medikamentet til blandekammeret og videre til en inhaleringskanal. Innretningen ifølge nevnte patentskrift forhandles under varemerket Inalatore I.S.F. Laboratorieforsøk har vist at
5 innretningen gir en rimelig pulveriseringsvirkning for medisinopphopninger, men har en markert dårligere virkningsgrad enn en anordning ifølge foreliggende oppfinnelse.

10 Pulveriseringsvirkningen hos anordningen ifølge ovennevnte patentskrift ville forbedres, dersom rotasjons- hastigheten av en kapsel og luft i blandekammeret kunne økes og sentrifugalkraften utnyttes mer effektivt for pulverisering. Dette er umulig ved den ovennevnte konstruksjon, fordi det forhindres av en kapsels egenmasse
15 og av friksjonen som følge av kapselens dreiebevegelse. Rommet som er tilknyttet blandekammeret og bestemt for gjennomtregning av kapselen, er dessuten asymmetrisk plassert i forhold til rotasjonsretningen, og vil forårsake en bremsende turbulens.

20 Fra britisk patentskrift 1331216 er det kjent en innretning for styring av kapselperforeringsmekanismen hvorved kapselen, etter å være gjennomtrengt, innføres i et sylindrisk blandekammer på grunn av inhaleringsvirkningen. Luften som innstrømmer i dette kammer gjennom
25 et antall rør som er rettet tangentialt mot sirkulasjonsperiferien, påfører kapselen en dreiebevegelse hvorved medisinen overføres fra kapselen til inhaleringsluften. På grunn av kapselmassen, dreiebevegelsesfriksjonen og luftmotstanden kan heller ikke denne konstruksjon frembringe
30 tilstrekkelige sentrifugalkrefter for pulverisering av medisinopphopninger.

Britisk patentskrift 1472650 beskriver en innretning for inhalering av et pulvermedikament som inneholdes i en kapsel. Kapselen utblåses på slik måte at en del av in-
35 haleringsluften passerer gjennom et perforert kapselparti, mens største delen av luften strømmer forbi kapselen. Kapselen gjennomtrenges imidlertid i midtpartiet mot sin

lengdeakse og det vil derfor ikke, innvendig i kapselen, oppstå en turbulent strøm som ville frembringe en stor sentrifugalkraft. Laboratorieforsøk har vist at innretningen ifølge ovennevnte patentskrift (Boehringer
5 Ingelheim) ikke kan frembringe en kraftig turbulens innvendig i kapselen. Innretningens pulveriseringsvirkning for medisinnopphopninger var dessuten konvensjonell.

Britisk patentskrift 1118341 beskriver en innretning for utblåsing til inhaleringsluft av medisinnholdet i en
10 åpen beholder. Som alternativ til innsuging av luften i et kammer inneholdende en medisinnbeholder, er det beskrevet en konstruksjon med ledeplater som skal påføre luftstrømmen i kammeret en rotasjonsbevegelse. Det fremgår av nevnte patentskrift at et formål er å bringe luftstrømmen
15 i rotasjonsbevegelse hurtigst mulig, i stedet for å frembringe uregelmessig turbulens og ledning av luftstrømmer mot ledeplatene. Den innvendige plassering av ledeplatene i kammeret vil derfor i stor grad begrense dreiebevegelsen men effektivt fremkalle annen turbulens.

20 Fra tidligere er det også kjent flere konstruksjoner hvor en medikament-inneholdende kapsel gjennomhulles før dosering, påføres en dreiebevegelse i sin holder under påvirkning av inhaleringsluft, eller oppskjæres. Det er videre kjent konstruksjoner hvori et medikament overføres
25 til inhaleringsluft fra en kapsel, ved tilføring av trykkluft. Dessuten er det kjent konstruksjoner hvori et pulvermedikament overføres for inhalering fra en plate eller en separat drevet medikamentbeholder inneholdende flere medisindoser. US-patentskrift 4046146, 4116195,
30 4117844 og 4210140, GB-patentskrift 1182779, 1396258, 1404338, 1457352, 1459426, 1502150 og 1521000, finsk patentpublikasjon 76258, finsk patentsøknad 863094 og 883767 samt dansk publikasjon 153631 B.

35 Ingen av de ovennevnte og granskede publikasjoner beskriver en konstruksjon hvori et pulvermedikament vil bli pulverisert under inhalering eller av et ytre

gasstrykk ved overføring av en sentrifugalkraft som hovedsakelig skyldes en kraftfull dreiebevegelse med en konstruksjon som beskrevet i det etterfølgende.

Anordningen ifølge foreliggende oppfinnelse er
5 kjennetegnet ved at anordningens virvelkammer har en inngang tilgrensende til den lukkede enden derav, og at utgangen er i en avstand fra inngangen i retning senteraksen ved den andre enden av virvelkammeret, idet virvelkammeret ikke inneholder vesentlige flythindringer
10 og at virvelkammeret har en diameter på mindre enn 20 millimeter.

Med en anordning ifølge oppfinnelsen kan tidsrommet for pulverisering av store, tungtdelte partikler økes, og når dreiebevegelsen er avsluttet, kan størstedelen av
15 hovedpartiene, f.eks. bærestoffet, tilbakeholdes i kammeret og derved forhindres i å innstrømme i en pasients luftveier. En anordning ifølge oppfinnelsen er avgjort mer effektiv enn de hittil kjente innretninger, og av den grunn, og som følge av anordningens evne til å tilbake-
20 holde store partikler, er det mulig å forbedre virkningen av medisiner, og minske bivirkningene av en medikamentrest i de øvre luftveier.

Det bør bemerkes at ved anvendelse av denne an-
ordning for inhalering som foretas av en pasient, vil den
25 beste inntregning av medisinpartikler i lungene oppnås ved langsom inhalering med en varighet av ca. 5 sek. Inhaleringsmengden vil derved utgjøre 20-30 l/min. For å lette slik ubesværet bruk, eksempelvis for en pasient med
30 alvorlig astma, kan inhaleringsmotstanden som fremkalles av selve anordningen, ikke være for høy. Alle avvik fra en laminær luftstrøm vil imidlertid øke inhaleringsmotstanden i pulverinhalatorer, uansett hvor effektivt slikt avvik eller turbulens pulveriserer medisinopphopninger. En pasients inhaleringsevne setter imidlertid en praktisk
35 grense for den kraft som kan benyttes i en inhalator for pulverisering av medisinopphopninger, og den optimale utnyttelse av denne kraft er derfor av stor betydning med

henblikk på anordningens korrekte virkemåte. Under utvikling av denne anordning er ulike turbulenser og partikkel-kollisjonsmønstre blitt jevntført med sentrifugalkraft, og sistnevnte har vist seg å være helt overlegen.

Hvis det til en sylinder med en massiv ende tilføres en luftstrøm tangentialt fra siden ved den massive ende, vil luftstrømmen først bringes i en dreiebevegelse, bestemt av dens innføringshastighet, som fremkaller en sentrifugalkraft. Størrelsen av denne kraft kan beregnes av ligningen:

$$a = \frac{v^2}{r},$$

hvor a = akselerasjon
 v = luftstrømhastighet
 r = cylinderradius

Når en masse under tyngdekraftpåvirkning får en akselerasjon av $9,91 \text{ m/s}^2$, vil $a: 9,91 \text{ m/s}^2$ angi hvor meget massen (tyngden) av en partikkel som er innfanget i en luftstrøm og sirkulerer langs innerveggen av en sylinder, øker på grunn av sentrifugalkraften.

Hvis innløpsrøret i en slik velfungerende anordning (fig. 1) har en radius av 3 mm og radien av en virvelsylinder er 6 mm, vil en innsugingsmengde av 30 l/min, motsvarende en langsom inhalering, gi en maksimal luftsirkulasjonshastighet av 17,68 m/s i sylindere og en akselerasjon av $52,1 \times 10^3 \text{ m/s}^2$, tilsvarende 5310 ganger tyngdekraftens akselerasjon. Følgelig må medisinpikkeltyngden multipliseres med mere enn 5000, hvilket fullt ut forklarer anordningens kraft. Ved måling av det negative trykk som oppstår ved inhalering med en innsugingsmengde av 0,5 l/s, ble det avlest -15 mbar, men ved inhalering i motsatt retning var avlesningen bare -4,5

mbar. Forskjellen er et uttrykk for den energi som behøves for frembringelse av en sentrifugalkraft, fordi det, ved inhalering i den motsatte retning, ikke vil oppstå noen turbulent strøm og luftmotstanden er stort sett den samme som ved en laminærstrøm. Forsøk på pasienter har vist at inhaleringsmotstanden ikke bør overstige avlesningen motsvarende et negativt trykk av 15-20 mbar. På den annen side kan en passende inhaleringsmotstand utnyttes til å forhindre en for hurtig inhalering som vil øke medisinavsetningen i de øvre luftveier. Ved en anordning ifølge oppfinnelsen er det derfor mulig å innstille en inhaleringsmotstand spesielt ved justering av diameteren både av et innløpsrør og av sylindere, slik at inhaleringskraften fremdeles kan utnyttes effektivt for pulverisering av medisinopphopninger. Hvis sentrifugalkraften fremkalles ved tilføring av en trykk-gass, eksempelvis trykkluft, vil en pasients fysiologi ikke lenger være bestemmende for kraften i anordningen. Diameteren av sylindere og innløpsrør kan følgelig reduseres. Ved en anordning hvor innløpsrøret hadde en diameter av 1 mm og sylindere en diameter av 4 mm, hadde luft med et overtrykk av 1,2 bar en målt luftstrømmengde gjennom anordningen av 4,5 l/min. Luftstrømhastigheten i innløpsrøret og langs sylindereperiferien var følgelig 95,5 m/s hvilket, ifølge den ovenstående formel, tilsvarer 465 000 ganger tyngdekraftens akselerasjon ved en rotasjonshastighet av 7600 omdr./s. Det bør i denne forbindelse bemerkes at partiklenes sirkulasjonshastighet er betydelig lavere enn de beregnede avlesninger, f.eks. grunnet luftmotstand og gnidningsfriksjon, men beregningene gir et inntrykk av størrelsen av de krefter som opptrer når anordningen er i funksjon. Et øyeblikkelig, positivt trykk av ca. 1 bar kan endog oppnås med en manuelt betjent pumpe, og høyere trykk kan oppnås, f.eks. ved bruk av en manuelt eller elektrisk gjenoppladbar trykkbeholder.

Av hensyn til anordningens funksjonsprinsipp må syl-
inderen ikke inneholde noen konstruksjonsdeler som i
vesentlig grad vil hindre fri luftsirkulasjon, såsom lede-
plater, spor eller kapsler eller kapseldeler som vil be-
veges virvlende sammen med luftstrømmen, bortsett fra
5 bærestoffer som inneholder medisinprikler eller en til-
beredning. Også de relativt store mengder av bærestoffer
som inngår i visse medisintilberedninger, kan selvsagt
hemme og nedsette rotasjonshastigheten. Sylindertverr-
10 snittet må være stort sett sirkelformet i hele dets ut-
strekning. Av den grunn kan imidlertid sylinderen ha et
tverrsnitt som er eksempelvis konisk eller symmetrisk
flerformet, for utnyttelse av en sentrifugalkraft for
partikkelfraksjonering ved anvendelse av generelt kjente
15 sentrifugeringsprinsipper. En rotasjonssymmetrisk aksel
eller akseldel som strekker seg i samme retning som et
virvelkammers lengdeakse, vil ikke innvirke forstyrrende.

Utførelsesformen ifølge oppfinnelsen er beskrevet i
det etterfølgende.

20 Fig. 1 viser en sylindrisk anordning med et tverr-
snitt som i alle deler tilsvareer formen av en sirkel med
konstant radius.

Fig. 2 viser en sylinder som er massiv i begge ender
og hvor luft vil såvel innstrømme som utstrømme tangen-
25 tialt.

I fig. 3 har den viste sylinder et koniskt tverr-
snitt og i fig. 4 et kvadratisk tverrsnitt, og ut-
strømningen foregår sentralt gjennom sylindergavlen. Under
en sirkuleringsbevegelse vil det i disse konstruksjoner
30 foregå partikkelfraksjonering på slik måte, at større
partikler vil sirkulere kontinuerlig langs sylindere-
ns største periferi, uten å kunne unnvike gjennom den midtre
utløpsåpning før partiklene er pulverisert til ønsket
finhetsgrad.

35 Forsøk har vist at tidsrommet for pulveriseringen av
større partikler kan økes ytterligere, hvis konstruksjonen
ifølge fig. 3 eller 4 er anordnet langs innløpsrøret og

utstyrt med en fast kammerforlengelse. Ved enden av luftstrømmen vil størstedelen av de upulveriserte partikler tilbakeholdes i dette rom, og kan ikke finne veien til pasientens svelg. Fig. 5 viser et mer detaljert riss av et slikt virvelkammer. Medisinagglomeratene fremføres sammen med en luftstrøm fra et rør 1 til et kammer som er anordnet i en forsnevring 2, for å forhindre øyeblikkelig utstrømning av større partikler fra kammeret under påvirkning av en sentrifugalkraft. De store partikler kan rotere og omvirvles i en lukket kammerseksjon 4 og kan, etter tilstrekkelig pulverisering, videreføres til et inhaleringsrør 3. Den lukkede kammerseksjon er forsynt med en fjernbar plugg 5 som skal lette rengjøringen av kammeret. Et virvelkammer som drives under innvirkning av inhalering, har en optimal diameter 10-20 mm. Pulveriseringsvirkningen er utmerket og den stort sett tangentielle retning av et innløpsrør er mulig, så lenge luftmotstanden er av rimelig størrelse. Hvis diameteren økes, vil pulveriseringsvirkningen forringes på slik måte at den, ved en diameter av mer enn 30 mm, blir uten betydning.

Det bør bemerkes, at med passende endringer kan en konvensjonell pulvermedikamentkapsel også anvendes som et virvelkammer. Fig. 6a, b og c viser et eksempel på en slik anordning som drives av en luftstrøm som frembringes ved inhalering. Fig. 6a viser et aksialsnitt, langs linjen A-A, av en kapsel, og fig. 6b og c viser snitt, vinkelrett mot det foregående, langs linjene B-B og C-C. En medisin-kapsel 8 er innplassert i et sylindrisk rom 7. Anordningen er derfor hengslet ved 16, og åpnes langs en linje 9. En rigel (ikke vist) som er angitt ved 10, tjener for sammenlåsning av delene, slik at kapselen holdes i ro ved stramming ved 11. Ved hjelp av en nagleinnretning 12 gjennombores kapselen i begge ender på slik måte, at luftinnstrømningen gjennom et rør 13 rettes tangentialt inn i et hull 14. Størstedelen av luften strømmer forbi hullet 14 og til et rom 15 som er utstyrt med et hull 17 med en

forsnevring som fremkaller en Venturi-virkning. Det er derfor et positivt trykk ved hullet 14 og et negativt trykk ved hullet 17, hvilket intensiverer frembringelsen av en turbulent strøm inne i kapselen. Anordningen kan
5 forbindes med et virvelkammer, som vist i fig. 1-5, hvorved det fremkommer en fullstendig pulverinhalator med et dobbelt virvelkammer.

Når en anordning som vist i fig. 6 skal bringes i funksjon ved å styres av åndedrettsbevegelsen, må hullene
10 14 og 17 være store nok til å gi tilstrekkelig turbulens innvendig i kapselen. Kapselen må derfor være fremstilt av et seigt materiale som ikke vil påføres brudd når det gjennomhulles. Kapselens størrelse og form er også viktige faktorer. En kapsel med plane ender vil tjene formålet
15 bedre enn en vanlig, rundhodet kapsel.

Det er åpenbart at pulveriseringsvirkningen i en anordning som vist i fig. 6, kan forbedres ved frembringelse av en mer intens luftstrøm. Dette kan oppnås, f.eks. ved anvendelse av en håndpumpe for innføring av en
20 liten trykkluftmengde i hullet 17. Inhaleringen må i så fall foregå samtidig med at det trykkes på pumpen, med mindre det benyttes en eller annen konstruksjon som vil tilbakeholde de pulveriserte partikler, for senere inhalering.

Anordningene som er vist i fig. 1-5, kan sammenkoples med alle tilgjengelige pulverinhalatorer. Ifølge fig. 7 er en anordning som vist i fig. 5, forbundet med en pulverinhalator (Turbuhaler^R, Draco, Sverige) som beskrevet i finsk patentsøknad nr. 871000, på slik måte at
30 anordningen erstatter det skrueformede spor som inngår i Turbuhaler^R.

Ifølge fig. 8 er en versjon av anordningen som er vist i fig. 2 og forsynt med to utløpsrør, forbundet med en pulverinhalator som beskrevet i finsk patentsøknad nr.
35 883767, hvorved en medisinkapsel tømmes ved hjelp av

trykkluft som frembringes med en håndpumpe. Ved en kombinasjon av denne type må inhaleringen foregå samtidig med at det trykkes på pumpen. Inhaleringsluft innsuges fra sonen langs virvelkammer-utløpsrørene.

5 Funksjonsevnen til en anordning ifølge oppfinnelsen er i høy grad avhengig av egenskapene ved det i øyeblikket anvendte medikament med eventuelle tilsetninger. For å oppnå det best mulige resultat, vil forskjellige medikamenttilberedninger kreve bruk av virvelkammer av ulike
10 utforminger. Materialet for fremstilling av et virvelkammer må dessuten velges slik at et medikaments vedhefting til kammeret blir minst mulig og at kammeret får en innerside som vil motstå de store slipende krefter, uten å påføres overdreven slitasje.

15 Kraften i en anordning ifølge oppfinnelsen er undersøkt ved anvendelse av en metode som er vanlig benyttet for dette formål, og hvorved en pasients inhalering simuleres for innsuging av et pulvermedikament i en partikkelseparator (kaskadestøter). Hensikten med dette er
20 å fastslå antallet og middelpartikkelstørrelsen (under 5,8 mikron) av de medisinprikler som kan passere til sin forutbestemte lungesone.

 Den etterfølgende tabell viser ytelsene av en anordning ifølge oppfinnelsen, gjevnført med ytelsene av
25 kjente pulverinhalatorer.

	Pulvermedikament	Inhalator	%-del av partikler under 5,8 mikron i en dose	Middel partikkel-størrelse (mikron)	Patentskrift-henvisning vedr. inhalator
5	1.1 Ventoline 0,2 mg Rotacaps	Rotahaler ^R	22,7	7,6	Dansk publ. nr. 153631 B
10	1.2 Ventoline 0,2 mg Rotacaps	Inalatore I.S.F.	30,3	5,8	GB 1485163
15	1.3 Ventodisks 0,2 mg	Diskhaler ^R	26,0	5,8	Finsk pat. søkn. nr. 863094
	1.4 Ventoline 0,2 mg Rotacaps	Fig. 5 Prototyp	61,6	2,4	
20	2.1 Lomudal 20 mg kapsel	Spinnhaler ^R	14,0	9	GB 1182779
	2.2 Lomudal 20 mg kapsel	Fig. 5 Prototyp	38,2	2,3	
25	3.1 Bricanyl 0,5 mg	Turbyhaler ^R	35,5	4,1	Finsk pat. søkn. nr. 871000
30	3.2 Bricanyl 0,5 mg	Fig. 4 Prototyp	58,3	2,4	

For å oppnå jevnførbare resultater er det i samtlige referansegrupper anvendt de samme farmasøytiske tilberedninger:

- 5 1.1 - 1.4 salbutamol som farmasøytisk middel og laktose
som bærestoff (Glaxo, GB)
2.1 - 2.2 Na-kromokligat som farmasøytisk middel uten
bærestoff (Fisons, GB)
3.1 - 3.2 terbutalin som farmasøytisk middel og intet
10 bærestoff (Draco, S)

I prototyper ifølge oppfinnelsen ble doseringen av et pulvermedikament gjennomført ved hjelp av målerenheten i en pulverinhalator ifølge US-patentskrift 4046146 som,
15 anvendt for seg selv, ikke har en markert partikkel-
pulveriseringseffekt, idet de samme resultater ble oppnådd ved manuell pulverinnmating. Andre inhalatorer som inngår i jevnføringen, er kommersielt tilgjengelige. I resultatene er det også tatt hensyn til gjenværende medikament
20 i målerenheten og inhalatorene.

Ved bedømming av resultatene bør et formål ved pulverinhalatorer også taes i betraktning, nemlig å tildele mest mulig av en medisindose i en pasients åndedrett, som partikler av størrelse 1-5 mikron og fortrinnsvis 2-3
25 mikron, for mest sannsynlig inntregning i lungene.

I samtlige referansegrupper var en prototyp ifølge oppfinnelsen klart den beste. Antallet farmasøytiske partikler av riktig størrelsesorden var 1,6-2,7 ganger større enn antallet referansepartikler, og førstnevnte partikler hadde nøyaktig den optimale middelstørrelse.
30

En anordning ifølge oppfinnelsen vil derfor i betydelig grad forbedre inntrengingen av en medisin i lungene og derved redusere den gjenværende rest i de øvre luftveier og derved lindre de dermed forbundne bivirkninger. De foreliggende konstruksjoner kan lettvis rengjøres, f.eks. med en liten børste. Konstruksjonene kan
35 lett fremstilles, eksempelvis ved trykkstøping av plast.

En anordning ifølge oppfinnelsen kan forbindes med samtlige hittil kjente pulverinhalatorer. Anordningen kan anvendes både med separate medisinkapsler og i tilknytning til en pulverbeholder inneholdende flere doser. Anordningen vil fungere både ved inhalering og ved tilføring av en trykkgass, f.eks. luft.

P A T E N T K R A V.

1. Anordning for effektiv pulverisering av agglomerater i en enkeltdose av et innhaleringsmedikament i pulverform, idet anordningen omfatter et virvelkammer (2) med en senterakse som er lukket i den ene enden, idet tverrsnittet av virvelkammeret (2) som er vinkelrett på senteraksen har en i hovedsak sirkulær form, og at virvelkammeret (2) er utstyrt med minst en inngang (1) for luft og medikament som dirigerer luft og medikamentpartikler inneholdt i denne inn til luftstrømmen av brukeren av anordningen, k a r a k t e r i s e r t v e d at virvelkammeret (2) har en inngang (1) tilgrensende til den lukkede enden derav, og at utgangen (3) er i en avstand fra inngangen (1) i retning senteraksen ved den andre enden av virvelkammeret (2), idet virvelkammeret (2) ikke inneholder vesentlige flythindringer og at virvelkammeret (2) har en diameter på mindre enn 20 millimeter.
2. Anordning i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at virvelkammeret (2) er sylindrisk.
3. Anordning i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at diameteren i virvelkammeret (2) varierer på en trinnløs og/eller trinnvis måte.
4. Anordning i samsvar med krav 3, k a r a k t e r i s e r t ved at virvelkammeret (2) har en traktlignende eller konisk form.
5. Anordning i samsvar med krav 1-4, k a r a k t e r i s e r t ved at virvelkammeret (2) er lukket i begge dets ender.
6. Anordning i samsvar med et av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d at det mellom virvel-

kammeret (2) og utgangen (3) er tilpasset en sammensnøring (6) for å holde tilbake større partikler.

5 7. Anordning i samsvar med 1,2,3 eller 5, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at den lukkede enden av virvel-
kammeret (2) er et roterbart symmetrisk rom (4) som består
av en fjernbar propp (5).

10 8. Anordning i samsvar med krav 1-7, k a r a k t e -
r i s e r t v e d at virvelkammeret (2) er konstruert
av et materiale som oppviser ubetydelig fastklebing til
medikamentet.

15 9. Anordning i samsvar med krav 1-8, k a r a k t e -
r i s e r t v e d at den indre overflate av virvel-
kammeret (2) er konstruert av et materiale som motstår
vesentlige slipekrefter uten betydelig slitasje.

20

25

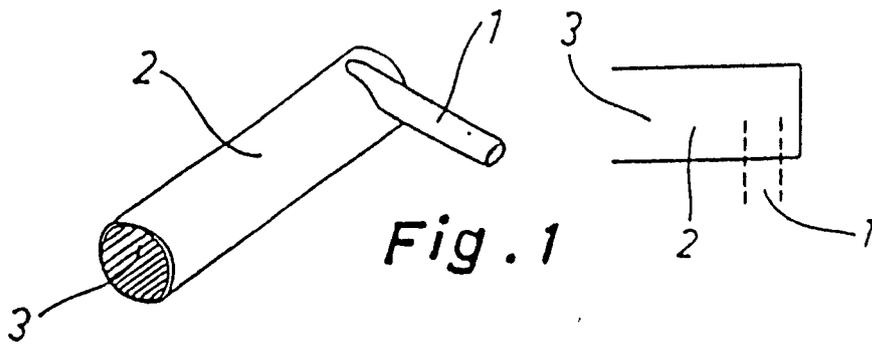


Fig. 1

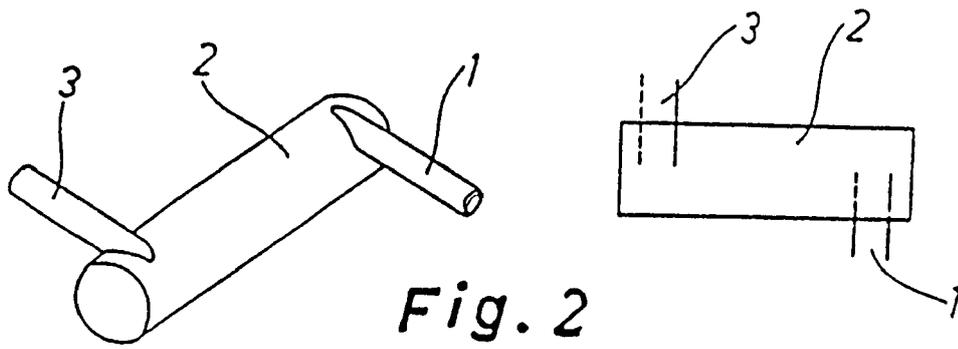


Fig. 2

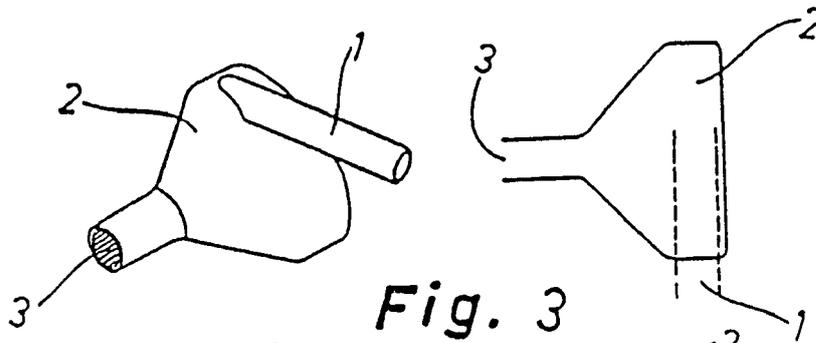


Fig. 3

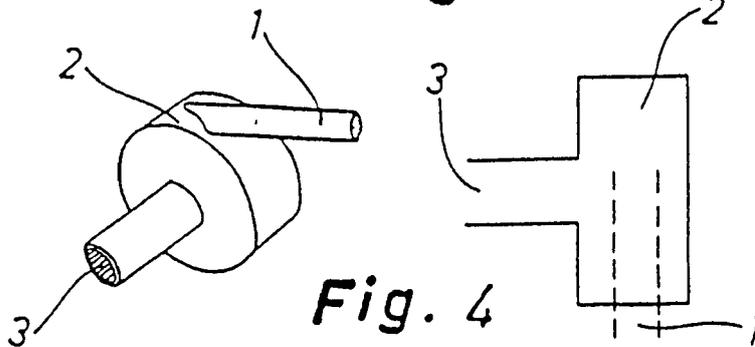


Fig. 4

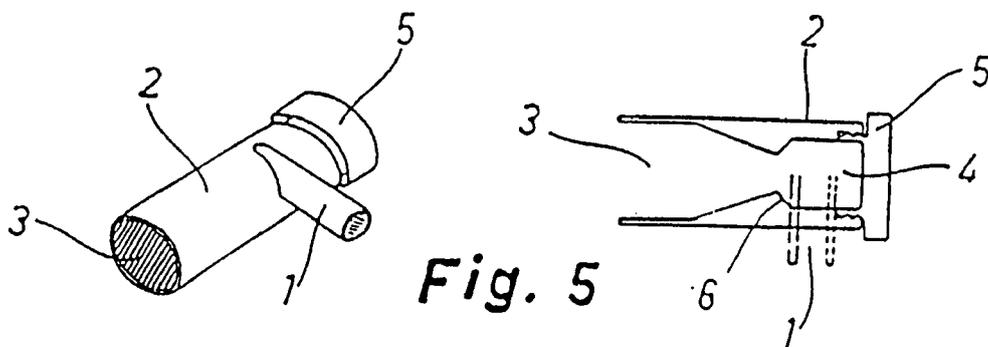


Fig. 5

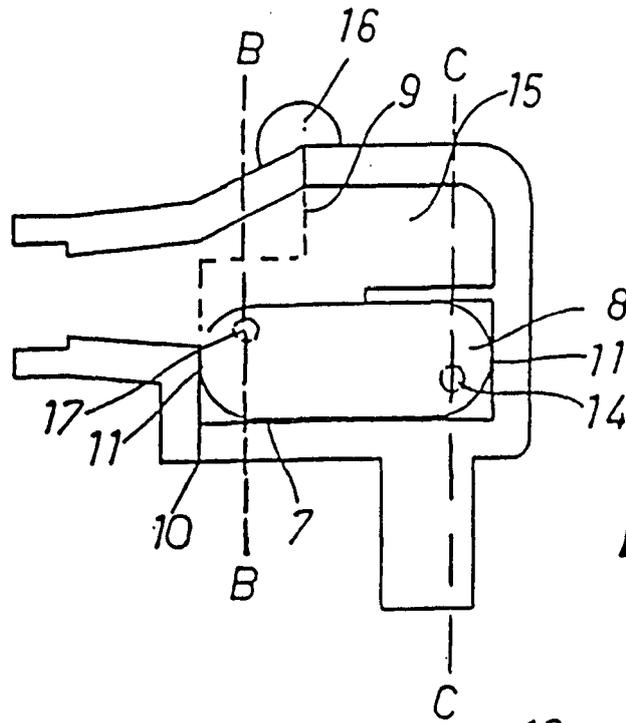
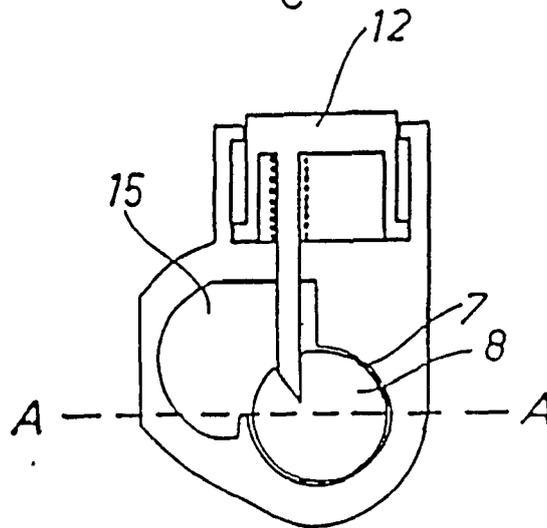
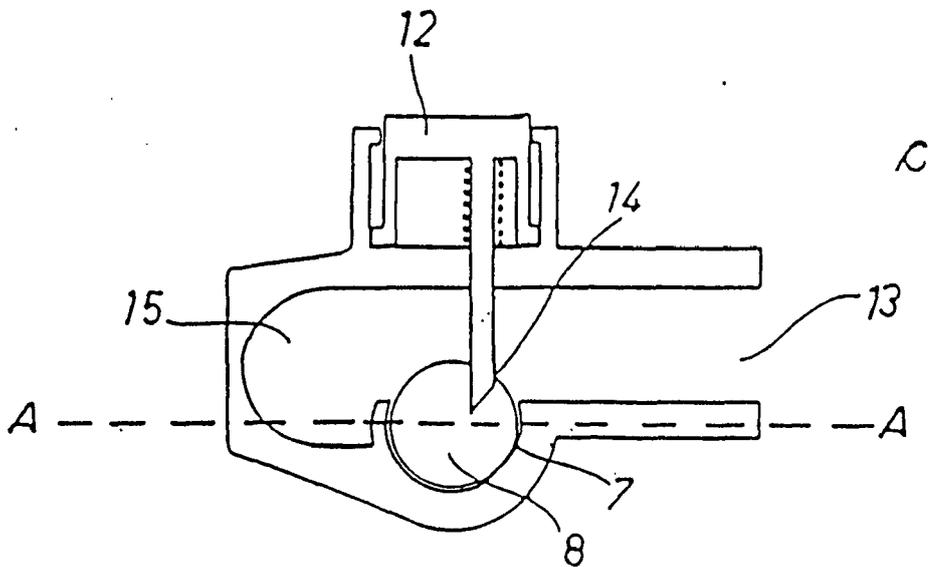


Fig. 6a



b



c

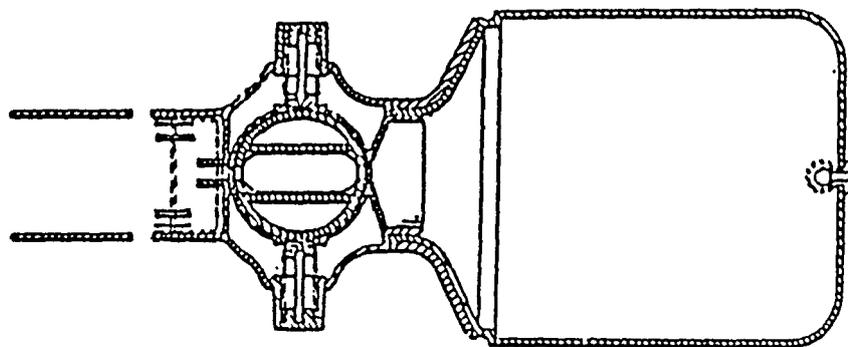


Fig. 8

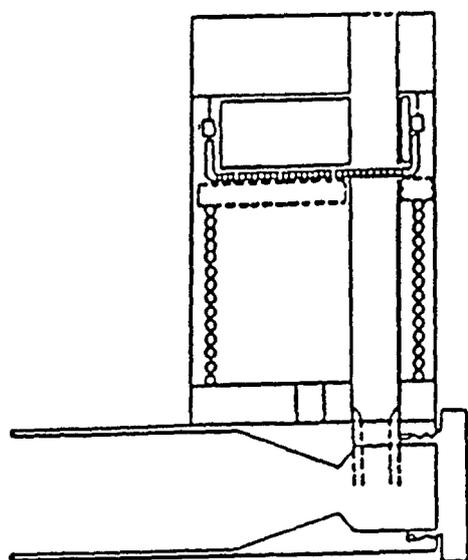


Fig. 7