



EE 02998 B1



EESTI VABARIIK
RIIGI PATENDIAMET

(11) EE 02998 B1

(51) Int. Cl.⁶: A61M 15/00

(12) PATENDIKIRJELDUS

(21) Patenditaotluse number: P 9400230

(22) Patenditaotluse esitamise kuupäev: 23.11.1994

(30) Prioriteediandmed: 29.11.1990
GB 9026025.8

(24) Patendi kehtivuse alguse kuupäev: 23.11.1994

(41) Patenditaotluse avaldamise kuupäev: 17.06.1996

(45) Patendikirjelduse avaldamise kuupäev: 16.06.1997

(73) Patendiomanikud:
Boehringer Ingelheim KG
Binger Straße 173, 55216 Ingelheim/Rhein, DE
Orion Corporation
Orionitie 1, SF-02200 Espoo, FI

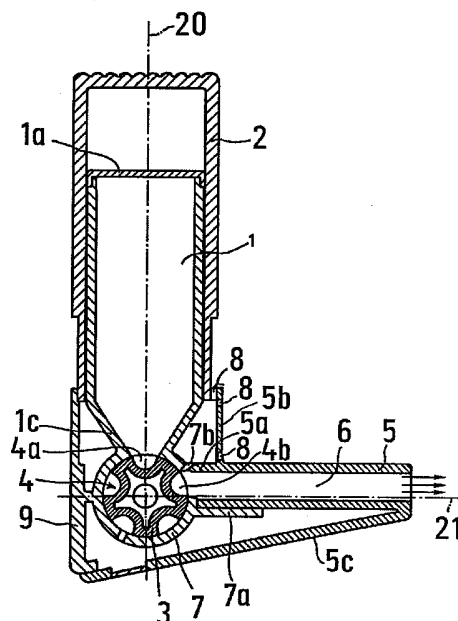
(72) Leiutise autorid:
Arun Rajaram Gupte
Oestricher Straße 17, W-6507 Ingelheim, DE
Heinrich Kladders
Ulmenstraße 3, W-6507 Ingelheim, DE
Hans Dieter Ruthemann
Im Herzenacker 3, W-6535 Gau-Algesheim, DE
Bernd Zierenberg
Goethestraße 1, W-6530 Bingen, DE
Raimo Kusti Antero Auvinen
Muurainpolku 8, 70280 Kuopio, FI
Kauko Pekka Juhani Karttunen
Sotkankatu 3, 78850 Varkaus, FI
Mika Tapio Vidgren
Petosennotko 1 as 4, 70820 Kuopio, FI

(74) Patendivolinik:
Toom Pungas, AS Innovatsioonifirma Synest
pk 977, EE0034 Tallinn, EE

(54) Propellendivaba inhalatsiooniseade

(57) Leiutus on seotud propellendivaba inhalatsiooniseadmega, millel on varukambris pihustatud ravimi varu, pöörlev doseerimisvahend ühe või enama doseerimiskambriga, mis ühes määratud asendis võtavad vastu inhaleeritava ravimi doosi varukambrist ja teises asendis lasevad doosil välja voolata. Inhalatsiooniseade varustatakse lisaks huulikuga aktiivseks inhalatsiooniks ja õhukanaliga, et jaotada doseerimiskambrist väljavoolanud doos hingatava õhu voolus.

(57) The invention relates to a propellant-free inhalation device with a supply of pulverized medical substance in a supply chamber, which has a rotatable dosing means with one or more dosing chambers to receive in one defined position the dose of the medical substance to be inhaled from the supply chamber and to discharge the dose in another position. The inhalation device further is provided with a mouthpiece for active inhalation and an air channel to distribute the dose discharged from the dosing chamber in the flow of breathing air.



EE 02998 B1

PROPELLENDIVABA INHALATSIOONISEADE

Leiutis kujutab endast propellendivaba inhalatsiooniseadet. Seade koosneb pulbrilise raviainega täidetud varukambrist, käsitsi pööratavast dosaatorist, mille pinnal on üks või rohkem perifeerset õõnsust (doseerimiskambrit), et ühes asendis vastu võtta inhaleeritav ravimidoos varukambrist ja teises asendis lasta sellel välja voolata, huulik aktiivseks inhalatsiooniks inhalatsiooniseadme korpuse küljel, õhukanal väljavoolanud doosi jaotamiseks hingatava õhu voolus ja vähemalt üks õhu sisselaskeava korpuses (kirj. DE 35 35 561).

Senituntud inhalatsiooniseadmes on huulik paigutatud selliselt, et tema telg on doseerimisvahendi teljega paralleelne. Selle õhukanal juhitakse korpuse vastasküljele doseerimisvahendist allapoole, kus asuvad õhu sisselaskeavad, mis moodustavad doseerimiskambri tasemel süvendi. Kui doseerimisvahendi pöörelemisest tingitult täidetud õõnsus (doseerimiskamber) on pööratud huuliku õhukanali poole, siis varukambrist eelnevalt välja voolanud pulbridoos langeb raskusjõu tõttu ja soovi korral ka vibratsioonimehhanismi kaasabil doseerimiskambrist õhukanali süvendisse ja inhaleeritakse sealt aktiivse inhalatsiooni käigus patsiendi kopsudesse. Õhukanalil on ahendusala soodustamaks õhu ja ravimi segunemist turbulentsuse abil.

Senituntud inhalatsiooniseadmel on kaks olulist puudust. Ühest küljest ei ole inhaleeritava pulbri doseerimise ja doseerimiskambri tühjendamise täpsus piisavalt hea, teisest küljest ei ole tagatud pulbri usaldusväärne dispersioon sissehingatavasse õhku. Seadme õigeaks käsitsemiseks on vajalikud mõlemad käed. Doseerimiskambri tühjenemine ja kogu pulbri huulikust välja tulemine ei ole garanteeritud.

Käesoleva leiutise eesmärk on konstrueerida inhalatsiooniseade, lähtudes ülalmainitud propellendivabast inhalatsiooniseadmest, milles inhaleeritav kogus oleks suure täpsusega reprodutseeritav ja kus ravimi täielik dispersioon sissehingatavasse õhku on teostatav.

See eesmärk saavutatakse leiutises järgmiste tunnuste abil: huuliku peatelg ja doseerimisvahendi telg moodustavad nurga 70-110°, eelistatult 90°. Õhukanal juhatakse doseerimisvahendi tasemel otse doseerimisvahendi perifeeriasse, mitte kohakuti varukambri väljalaskeavaga. Õhu sisselaskeavad moodustatakse huuliku kinnitusallas ja pikendatakse kuni doseerimisvahendi perifeeriani õhukanali suudmealas.

Propellendivabas inhalatsiooniseadmes paigutatakse õhu sisselaskeavad sellisel viisil ja õhu liikumistee valitakse nii seetõttu, et kohe inhalatsiooniprotsessi alguses juhatakse õhk otse doseerimisvahendi täidetud doseerimiskambrisse ja seesama õhk puhutakse sissevoolava õhu poolt intensiivselt välja. Järelikult puhub sisseimetud õhk doseerimiskambri puhtaks. Õhu suhteliselt lühikese liikumistee tõttu doseerimiskambri ja huuliku suudme vahel saab patsient väljapuhutud doosi kätte peaaegu täielikult. Seepärast on tegelikult inhaleeritud doos leiutatud propellendivabas inhalatsiooniseadmes suure täpsusega reprodutseeritav; samuti saavutatakse õhujoas raviaine täielik dispersioon.

Tehnilises lahenduses mahutatakse doseerimisvahend fikseeritud õõnsasse silindrilisse korpusesse, milles on avad, mis vastavad doseerimiskambrite laiusele ja on asetatud ruumiliselt eraldi doseerimisvahendi piirjoonel vastavalt doseerimiskambrite nurkkaugusele, mainitud avadest üks asub varukambri piirkonnas ja teine piirkonnas, kus huuliku õhukanal ja õhu sisselaskeava suubuvad silindrilisse korpusesse.

Selline paigutus eraldab selgelt varukambri väljuva ja dosaatorist huuliku õhukanalisse suubuva annuse.

Eelistatavalt moodustatakse huulikuga ühendatud õõnsuse ja huuliku õhukanali vaheseina vahele avaus, et sissetõmmatud õhk pääseks otse doseerimisvahendi pinnale. Avauses ees asuva doseerimiskambri puhastamiseks tekib eriti intensiivne õhuvool siis, kui avaus on düüsikujuline.

Inhaleeritavad ravimid koosnevad sageli ülipeeneks jahvatatud ravimist ja vähempeenestatud kandjast, mis koos moodustavad aglomeraate (DE-A-1792207). Aglomeraadid moodustuvad siiski ka siis, kui preparaati koosneb ainult ühtlaselt

peenestatud osakestest. Ainult üksikud ravimiosakesed jõuavad patsiendi kopsude sügavamatesse piirkondadesse. Seepärast peaks juba seadme huulikus toimuma kandja ja ravimiosakeste lahutamine ja desaglomeratsioon (dispersioon). Selleks peaksid aglomeraatidele mõjuma võimalikult suured nihkejõud, mis aitavad niiviisi disperseerida üksteise külge kleepunud osakesi. Seega kohandatakse vastavalt teisele tehnilisele lahendusele huuliku õhukanali ristlõike kuju tekitama suuri nihkejõude.

Selle võib näiteks saavutada, kui õhukanalil on põhiliselt konstantne ristlõikepindala.

Leiutise teised tunnused ja eelised tulevad ilmsiks joonistel toodud näidete kirjeldusest.

Joon. 1 on käesolevale leiutisele vastava inhalatsiooniseadme ühe teostuse pikiläbilõige;

Joon. 2 on joonisele 1 vastava inhalatsiooniseadme ehituse koostejoonis seotult seadme osade teiste variantidega;

Joon. 3 on inhalatsiooniseadme modifitseeritud doseerimisvahendi ristlõige;

Joon. 4 on teise modifitseeritud doseerimisvahendi ristlõige.

Joon.1 on propellendivaba inhalatsiooniseade koos varukambriga 1, mis on täidetud kindla koguse pihustatud inhaleeritava ravimi varuga. Reeglina vastab see kogus 300 üksikdoosile.

Varukamber on ristlõikes ruudukujuline (joon. 2) ja kaas 1a läheb alt kitsamaks. Varukamber on üleni kaetud kattega 2.

Varukambri koonilise osa 1c lõpus on käsitsi pööratav dosaator 3, millel on viis perifeerset õõnsust 4, mida nimetatakse doseerimiskambriteks. Joon. 1 näidatud dosaatori asendis on ülemine doseerimiskamber 4a vahetult täidetud inhaleeritava ravimi doosiga varukambrist 1, samal ajal on varem täidetud doseerimiskamber 4b valmis tühjendamiseks.

Inhalatsiooniseadme ühel küljel on huulik 5, mille kaudu saab ravimit aktiivselt inhaleerida ja kus asub õhukanal 6 doseerimiskambrist 4b väljavoolanud doosi jaotamiseks hingatava õhu voolus. Selgitataval näitel moodustab huuliku 5 peatelg 21 doseerimisvahendi 3 teljega ligikaudu 90° nurga. Leiutise tehniline lahendus ei ole siiski piiratud selle kujuga; telgedevaheline nurk võib olla vahemikus 70-110°. Mainitud õhukanali pikitelg on näites risti dosaatori pikiteljega. Dosaatori lähedal juhitakse õhukanal dosaatori tasemel otse selle perifeeriasse. Vastavalt joon. 1 näidatud asendile on õhukanal niisiis kohakuti dosaatoriga, siin doseerimiskambriga 4b.

Dosaator on paigutatud liikumatusse õõnsasse silindrilisse korpusesse 7, milles on doseerimiskambri 4 laiusele vastavad avad, ja mis on dosaatorist eraldatud doseerimiskambrite 4a ja 4b nurkkauguse võrra. Üks ava paigutatakse varukambri koonilise osa 1c piirkonda ja teine piirkonda, kuhu huuliku 5 õhukanal 6 suubub.

Piirkonda, kuhu kinnitatakse huulik, valmistatakse õhu sisselaskeavad. Sissetõmmatud õhk juhitakse avani 7b, mis on õõnsa silindrilise korpuse huulikuga kohakuti oleva ava ja huuliku vaheseina 5a vahel. Avast jõuab õhk joana doseerimiskambrisse 4b ja puhub selles oleva pulbri huuliku 5 õhukanalisse 6, jätmata kambrisse mingeid jääke. Et tekitada tugevalt tsentreeritud õhuvoolu eelistatakse mainitud õhuga varustamise ava 7b vormida düüsikujulisena.

Joonisel 2 selgitatakse joon. 1 vastava inhalatsiooniseadme ehitust koostejoonise abil.

Kate 2 koos hõlmaga 2a, mille funktsiooni selgitatakse edaspidi, kohandatakse katma varukambrit 1 ja selle kaant 1a. Mainitud kaas sulgeb varukambri ülevalt.

Varukambri 1 ja õõnsa silindrilise korpuse vahel on mittelahtivõetav ühendus, mis kohandatakse hoidma doseerimiskambritega 4 dosaatorit 3. Koos varukambriga on valatud ka seadme tagasein 9, samuti kinnitus 7a, kuhu kinnitub huulik 5 koos seinaga 5b, õhu sisselaskeavadega 8, õhukanaliga 6 ja seadme põhjaga 5c (joon. 1).

Lisaks doseerimiskambritele 4 on dosaatoril 3 ka hambad 3a, mis haarduvad hõlma 2a nii, et pöörlemine saab toimuda ainult sammukaupa vastavalt perifeersele kaugusele

doseerimiskambrite 4 ja korpuses 7 olevate avade vahel (joon. 1). Dosaatori ajam tsentreerib automaatselt doseerimiskambri ühelt poolt varukambri väljalaskeavaga ja teiselt poolt huuliku õhukanaliga. Järelikult kindlustatakse doseerimiskambri hea täitmine ja tühjendamine. Pealegi, varukambri 1 on takistusotsik 1b, mis haardub doseerimisvahendi õõnsuste või sälkudega 3b selliselt, et analoogiliselt pörkmehhanismiga on pöörlemine võimalik ainult ühes suunas. Järelikult on seadet võimalik tööle panna nagu tavalist määratud doosiga inhalaatorit, mis sisaldab propellente.

Et vähendada hõõrdumist dosaatori 3 ja silindrilise korpuse 7 vahel, võib moodustada erineva suuruse ja kujuga pilusid 7c.

Huuliku võib sulgeda kattega 10, millel on õhu sisselaskeavade sulgurid 11, mis hambuvad õhu sisselaskeavadega ja sulgevad need, hoolitsedes nii seadme kindla hermeetilise sulgemise eest. Pealegi välditakse seadme tahtmatu töötamine.

Teises lahenduses ühendatakse kate 10 huuliku või seadmega nii, et selle saab huuliku pealt ära tõmmata, kuid ei saa seadme küljest eemaldada.

Lahenduse teises vormis, vastavalt joon. 1, võib ravimi varukambri 1 kaanes 1a olla kamber, mis täidetakse näiteks silikageeli või mõne muu kuivatava ainega, et kaitsta ravimit niiskuse eest.

Seade võib olla varustatud vibratsioonimehhanismiga, mille abil ravimit raputatakse seadme töötamise ajal, nii et vastav doseerimiskamber võtab vastu ühesuuruse annuse. Vibratsioonimehhanism võib näiteks olla moodustatud pörkmehhanismi abil, tuntud *per se*. Varukambri 1 või kattel 2 võivad olla sälgud, mis põhjustavad vibratsiooni, kui neid liigutada teineteise suhtes.

Ka doseerimisvahendi ajami konstrueerimiseks on vastava ala asjatundjal võimalik kasutada erinevaid võimalusi. Kõige lihtsamal juhul võib see olla lahendatud vastavalt doseerimisseadmetele aerosoolsüsteemides. Eelistatult kohandatakse ajam käsitsi pööramiseks nupu abil.

Ka teised lahendused peale stopperajami ja pöörmeahhanismi on mõeldavad.

Soovitavalt on inhalatsiooniseadmel seade, mis väldib mitmikdoosi väljavoolamist seadmest.

Ava varukambri 1 koonilises osas 1c kujundatakse selliselt, et töötamise ajal oleksid hõõrdejõud väikesed ja silinder pöörleks kergelt ilma kinni kiilumata.

Tagavara taseme visuaalseks jälgimiseks varukambris valmistatakse varukamber eelistatult tavalisest läbipaistvast materjalist. Kattes 2 peaks olema pikisuunaline pilu või aken, soovi korral koos tähistega. Tähised näitavad tagavara nivood, vastavalt kasutatud dooside hulgale.

Vastavalt leiutisele võib propellendivaba inhalatsiooniseade olla varustatud doosilugemise süsteemiga, kus loendamise sammud võivad tuleneda doseerimisvahendi pöörlemisest, näiteks seadme abil, mis on varustatud numbrite või värviliste triipudega.

Joonistel 3 ja 4 näidatakse modifitseeritud doseerimisvahendite ristlõikeid. Joonisel 3 on doseerimisvahendi 3 doseerimiskambri 4 põhjaosas lamestatud ja vähem sügavad võrreldes eelnevalt kirjeldatutega.

Joonisel 4 on doseerimisvahendi 3 doseerimiskambritel 4 kolmnurksed ristlõiked, mis vormitakse vastavalt pöörlemise suunale, mis on näidatud noolega A.

Huuliku 5 telg 21 ei pea tingimata olema risti varukambri 1 teljega, nagu on näidatud joonisel 1. Häid tulemusi on saavutatud ka siis, kui nurk telgede 20 ja 21 vahel on 90-130°.

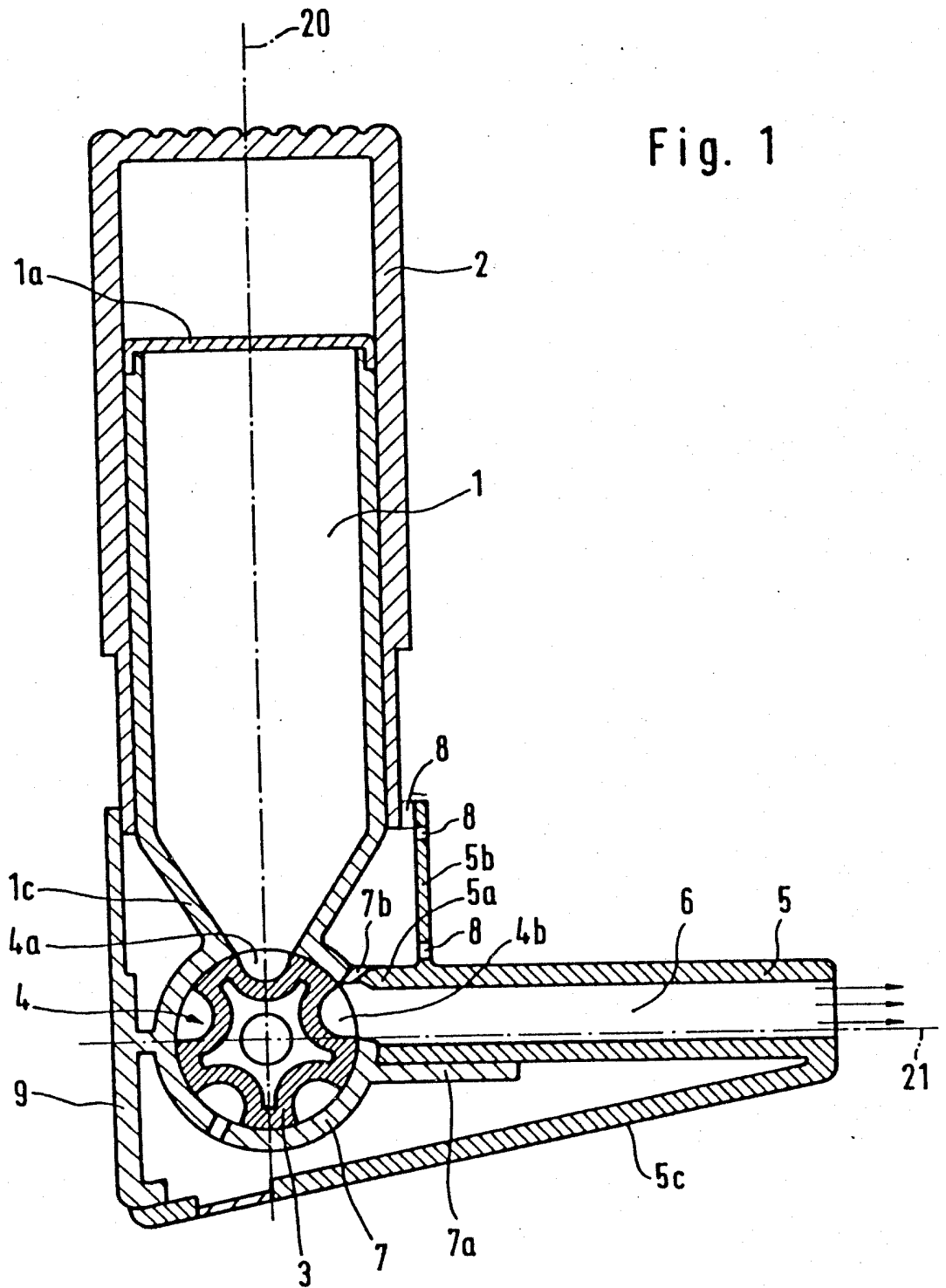
Patendinõudlus

1. Propellendivaba inhalatsiooniseade, millel on varukambris pihustatud ravimi varu, käsitsi liikumapandav mõõturiga doseerimisvahend (3) pöörleva trumli kujul ühe või rohkema perifeerse õõnsusega (doseerimiskambri (4)), et ühes asendis vastu võtta inhaleeritav ravimidoos varukambrist ja teises asendis lasta doosil välja voolata, huulik (5) inhalatsiooniseadme korpuse küljel aktiivseks inhalatsiooniks, õhukanal (6) väljavoolanud doosi jaotamiseks hingatava õhu voolus ja vähemalt üks õhu sisselaskeava (8) korpuses, **mida iseloomustavad** järgmised tunnused:
 - huuliku (5) peatelg (21) ja doseerimisvahendi (3) telg on nurga all vahemikus 70-110°, eelistatult 90°;
 - õhukanal (6) on juhitud doseerimisvahendi (3) tasemel otse doseerimisvahendi perifeeriasse, mitte kohakuti varukambri väljalaskeavaga;
 - õhu sisselaskeava (8) on moodustatud huuliku (5) kinnitusallas ja on pikendatud kuni doseerimisvahendi (3) perifeeriani õhukanali (7) suudmealas.
2. Inhalatsiooniseade vastavalt nõudluspunktile 1, **mida iseloomustab** see, et doseerimisvahend (3) on mahutatud fikseeritud õõnsasse silindrilisse korpusesse (7), milles on doseerimiskambrite (4) laiusele vastavad avad, mis on paigutatud dosaatorile vastavalt doseerimiskambrite nurkkaugusele, mainitud avad on paigutatud ühelt poolt varukambri (1) piirkonda ja teiselt poolt piirkonda, kus huuliku (5) õhukanal (6) ja õhu sisselaskeava (8) on suubunud silindrilisse korpusesse (7).
3. Inhalatsiooniseade vastavalt nõudluspunktile 2, **mida iseloomustab** see, et huulikuga (5) ühendatud õõnsuse ja huuliku vaheseina (5a) vahele on moodustatud ava (7b) sissetõmmatud õhu läbipääsuks otse doseerimisvahendi perifeeriasse.
4. Inhalatsiooniseade vastavalt nõudluspunktile 3, **mida iseloomustab** see, et ava (7b) on vormitud düüsi kujul.

5. Inhalatsiooniseade vastavalt ühele nõudluspunktidest 1 kuni 4, mida **iseloostab** see, et huuliku (5) õhukanali (6) ristlõike kuju või pindala on konstantne.
6. Inhalatsiooniseade vastavalt ühele nõudluspunktidest 1 kuni 5, mida **iseloostab** see, et huulik (5) on varustatud kattega (10), millel on õhu sissevooluavadesse (8) sobivad sulgurid (11).
7. Inhalatsiooniseade vastavalt ühele nõudluspunktidest 1 kuni 6, mida **iseloostab** see, et varukamber (1) on suletav kaanega (1a), mille siseküljel on kamber kuivatava ainega täitmiseks.
8. Inhalatsiooniseade vastavalt ühele nõudluspunktidest 1 kuni 7, mida **iseloostab** see, et varukambri (1) juurde kuulub kate (2).
9. Inhalatsiooniseade vastavalt ühele nõudluspunktidest 1 kuni 8, mida **iseloostab** see, et seade on varustatud käsitsi liikumapandava vibratsiooni-mehhanismiga, et raputada pihustatud ravimi tagavara.
10. Inhalatsiooniseade vastavalt nõudluspunktidele 8 või 9, mida **iseloostab** see, et varukambri (1) kate (2) on varustatud sälkudega ja vibratsioon on tekitatud katte liikumisel varukambri seina suhtes.
11. Inhalatsiooniseade vastavalt ühele nõudluspunktidest 1 kuni 10, mida **iseloostab** see, et käsitsi liikumapandav pöörlev ajam sisaldab sammumehhanismi doseerimisvahendi pöörlemiseks sammhaaval, mis vastab doseerimiskambrite perifeersele kaugusele.
12. Inhalatsiooniseade vastavalt ühele nõudluspunktidest 1 kuni 11, mida **iseloostab** see, et see on varustatud seadmega, mis lubab tagavaraniivood visuaalselt jälgida.

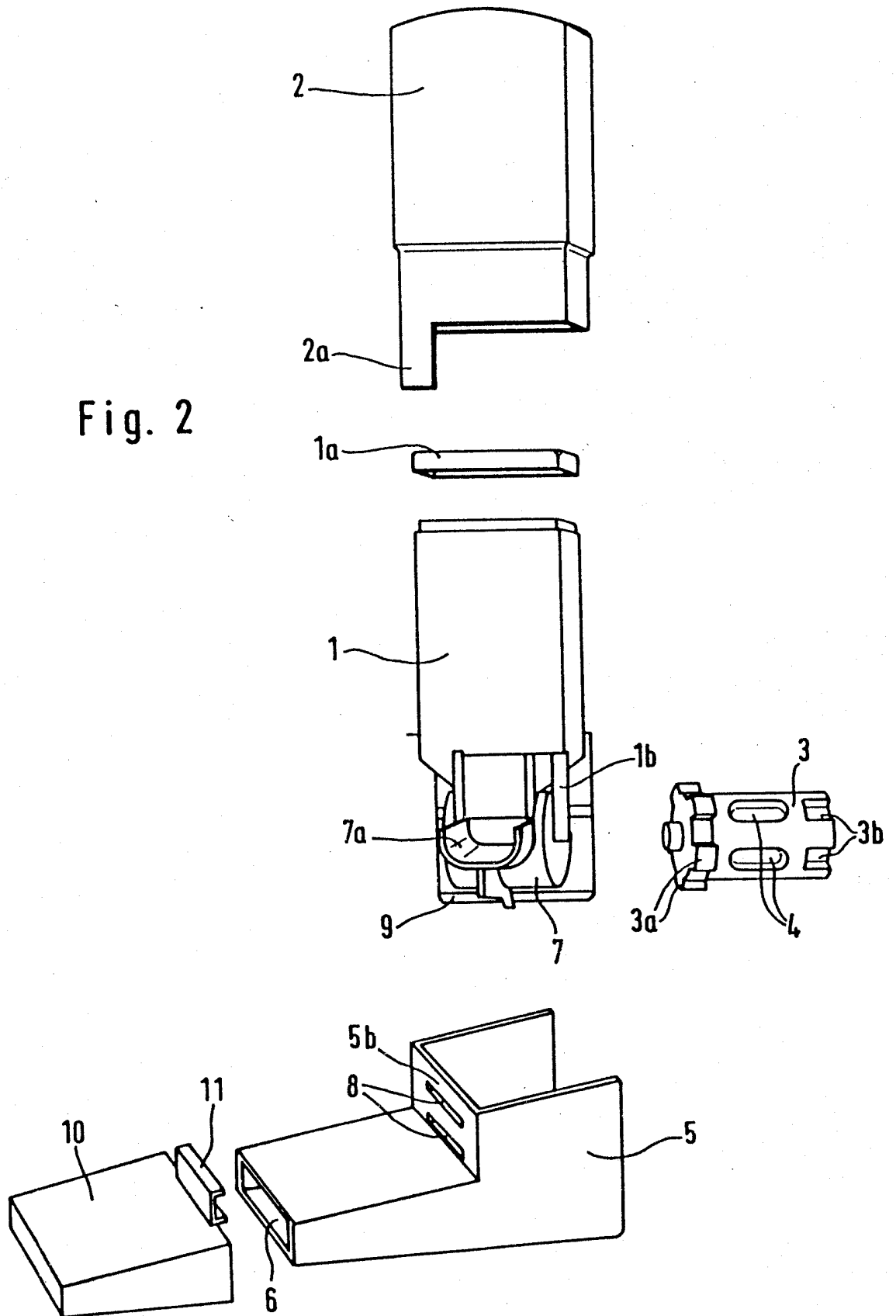
13. Inhalatsiooniseade vastavalt nõudluspunktile 8 ja 12, mida iseloomustab see, et varukamber (1) on valmistatud läbipaistvast materjalist ja varukambri kattes (2) on pikisuunaline pilu.
14. Inhalatsiooniseade vastavalt ühele nõudluspunktist 1 kuni 13, mida iseloomustab see, et see on varustatud loendamissüsteemiga kasutatud dooside loendamiseks.
15. Inhalatsiooniseade vastavalt ühele nõudluspunktist 1 kuni 14, mida iseloomustab see, et huuliku (5) peatelg (21) ja varukambri (1) peatelg (20) on nurga all vahemikus 90-130°.

Fig. 1



2/3

Fig. 2



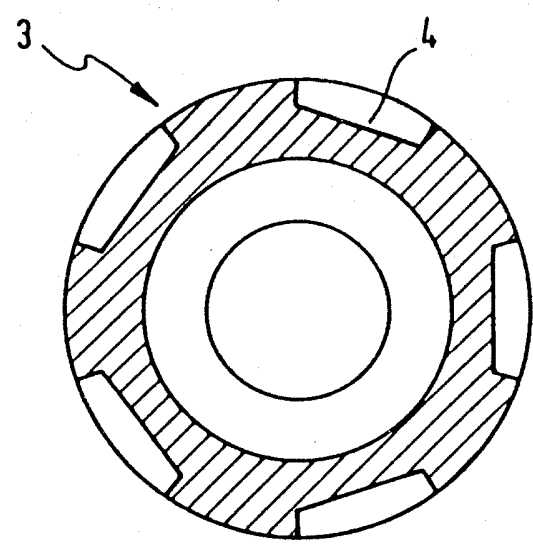


Fig. 3

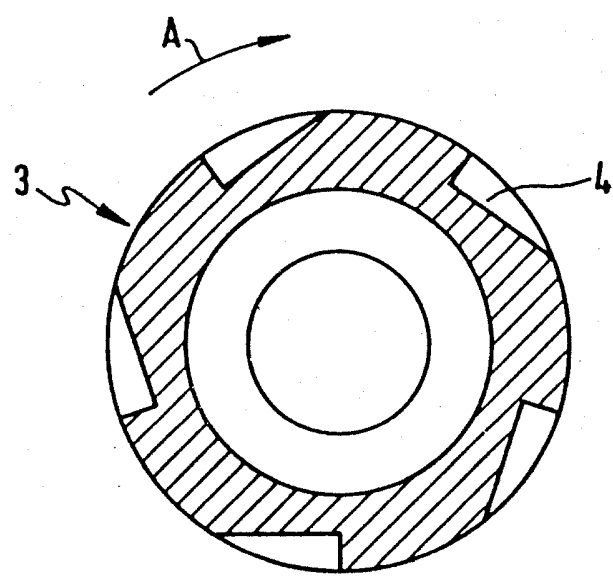


Fig. 4