



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2285439 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61M 11/00 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Øversettelse publisert	2014.05.12
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.12.18
(86)	Europeisk søknadsnr	09744218.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.04.02
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.02.23
(30)	Prioritet	2008.04.04, US, 123133 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Nektar Therapeutics, 455 Mission Bay Boulevard South Suite 100, San Francisco CA 94158, USA
(72)	Oppfinner	FINK, James, B., 1525 Seneca Lane, San Mateo, CA 94402, USA KADRICHU, Nani, 1541 St. Francis Way, San Carlos, CA 94070, USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Aerosoliseringsanordning**

(56) Anførte publikasjoner
WO-A1-2006/095816
WO-A1-2009/042187
WO-A2-2006/098936
DE-B3-102005 006 374
US-A1- 2002 104 531
US-A1- 2006 137 685

Beskrivelse

BAKGRUNN TIL OPPFINNELSEN

- 5 **[0001]** Den foreliggende oppfinnelsen omhandler generelt systemer og metoder for levering av aerosoliserte medikamenter. En eller flere utførelsesformer ifølge oppfinnelsen omhandler en anordning eller et system for aerosolisering og levering av væske, av flytende medikamenter for trygg, rask og effektiv levering av de aerosoliserte væskene og de flytende medikamentene til lungesystemet til en pasient.
- 10 **[0002]** Aeroliserte medikamenter kan administreres direkte til lungene for å behandle sykdommer og/eller lungetilstander, og for å behandle sykdommer eller tilstander som har en systemisk effekt eller komponent derav. Mange medikamenter kan ikke administreres oralt, på grunn av deres sensitivitet til metabolisme og/eller nedbryting og den resulterende inaktivering i magetarmkanalen, derfor vil lungelevering unngå et behov for intramuskulært, subkutant eller transdermalt levering og assosierte nåler. I
- 15 tillegg eller alternativt kan det være tryggere og/eller mer effektivt å levere medikamentet direkte til lungene og/eller lungesystemet i stedet for gjennom andre administreringsruter.
- [0003]** Dessuten, når sykdommer og/eller tilstander i lungene og/eller lungesystemet
- 20 behandles er det ofte tryggere og/eller mer effektivt å levere medikamentet direkte til lungene og/eller lungesystemet, dermed unngås eller reduseres behovet for systemisk administrering av medikamentet.
- [0004]** Aerosoliserte medikamenter brukes til å behandle pasienter som lider av mange respirasjonssykdommer. Medikamentene kan leveres direkte til lungene ved å få
- 25 pasienten til å inhalere aerosolen gjennom et rør og/eller et munnstykke koblet til aerosolgeneratoren. Ved å inhalere det aerosoliserte medikamentet kan pasienten raskt motta en dose av medikamentet som er konsentrert til behandlingsstedet (f.eks. bronkiepassasjene og lungene til pasienten). Vanligvis er dette en mer effektiv og virksom metode for å behandle respirasjonssykdommer enn å først administrere et
- 30 medikament gjennom pasientens kretsløp (f.eks. intravenøs injeksjon). Likevel gjenstår mange utfordringer for en trygg, effektiv og virksom levering av aerosoliserte medikamenter.
- [0005]** For eksempel kan levering av aerosoliserte medikamenter i hjemmet være begrenset av dyrt, stort eller vanskelig håndterbart utstyr. Anordninger for levering i
- 35 stor skala, slik som vaksiner, er ofte dyre og/eller vanskelig å bruke under visse omstendigheter, slik som i fjerntliggende og utviklede områder.
- [0006]** Dessuten er eksisterende administrasjonsmetoder utilfredsstillende for formål i stor skala. Injeksjonene er tidskrevende, relativt dyre og har signifikante problemer med å overholdes, spesielt i utviklingsland. Oral administrasjon er ikke passende for

mange antiinfektiva, og eksisterende lungeadministrasjonsmetoder lider av en eller flere av de krever dyrt og/eller stort utstyr, lange administrasjonstider, eller kontaminasjonsbekymringer.

[0007] Formålet med et medisinsk aerosolgeneratorsystem er å konvertere en medisinsk væske eller pulver til aerosolform slik at den kan administreres til luftveiene i luftrøret. Det er en rekke kommersielt tilgjengelige medisinske aerosolgenerator-systemer i form av pneumatisk regulerte, ultralyd og membranvibrasjonsanordninger, så vel som trykkisolerte beholdere med en målingsventil.

[0008] Alle de forskjellige publiserte studiene om dette emne er enige og bekrefter at en stor andel av den utleverte aerosolen tapes i stedet for å bli brukt til den ønskede behandlingen. Både forfattere og produsenter anslår andelen av aerosol som faktisk brukes til omtrent 25 % (inhalert eller tilgjengelig andel). Tap skyldes flere parametere, inkludert tap av medikamentet i atmosfæren når pasienten ekshalerer, mengden medikament tapt i forstøveren ved slutten av forstøvningen og mengden tapt ved overføring av aerosolen. Dokument US2006/0137685 fremlegger en aerosoloverføringsanordning for medisinske aerosolgeneratorer omfattende et avlangt formet, hult element som befinner seg i et vertikalt plan satt sammen av et aerosol oppbevaringsområde. Elementet har en første åpning som tillater tilgang for utsideluft. Den første åpningen befinner seg på en øvre eller nedre horisontal overflate av elementet for å forsikre vertikal lufttilgang. En andre åpning ovenfor den første åpningen muliggjør flukten av aerosol, og en tredje åpning fungerer til å spraye aerosol inni oppbevaringsområdet i det vertikale planet og aksialt justert i forhold til luftinngangsåpningen.

[0009] I henhold til U.S. Pat. No. 5,596,982 og WO 03/089036, for eksempel, er aerosolgeneratorer som bruker turbulens- eller strømvirveeffekter under transport av aerosolen årsaken til tapet av aerosolpartikler. For å oppnå denne turbulenseffekten kreves det at tilførsel av luft skjer i et plan som er perpendikulært til transportaksen av aerosolen.

[0010] Av disse grunnene er det ønskelig å øke effektiviteten til aerosolleveringen til forstøvningssystemer. Utførelsesformer ifølge den foreliggende oppfinnelsen henvender seg til disse og andre problemer med konvensjonelle systemer og metoder av behandling av pasienter med aerosoliserte medikamenter.

SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

[0011] Den foreliggende oppfinnelsen omhandler fagområdet med medisinske aerosolgeneratorsystemer.

[0012] Den foreliggende oppfinnelsen fremskaffer anordninger for å forbedre sikkerhetsnivået til pasienten og/eller for å fremskaffe en økt effektivitet ved levering

av en aerosol til pasienten, og/eller for å fremskaffe aerosollevering på en mindre dyr og/eller mer kostnadseffektiv måte.

[0013] Referanser her til « utførelsesform » eller « utførelsesformer » betyr en eller flere slike utførelsesformer, med mindre sammenhengen tydelig indikerer noe annet.

5 **[0014]** Utførelsesformer ifølge oppfinnelsen fremskaffer anordninger for behandling av forskjellige lidelser ved bruk av forskjellige aerosoliserte medikamenter. Lidelsene kan inkludere lungesykdommer slik som ventilator-assosiert pneumoni, sykehusvervet pneumoni, samfunnsvervet pneumoni, astma, cystofibrose, mykobakteriell infeksjon, mukociliær clearance tilstander, bronkitt, staph infeksjon, soppinfeksjoner, virus-
10 infeksjoner, tuberkulose, protozo infeksjoner, emfysem, arvelig emfysem, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og akutte eksaserbasjoner av KOLS, blant andre. De aerosoliserte medikamentene brukt til å behandle lidelsene kan inkludere antirypsin (slik som alfa-1 antirypsin), antibiotika, antiinfektiva, antiviralia, anti-oksideranter, epitelial natriumkanalblokkere, bronkodilatorer, beta-antagonister (kort- og langtids-
15 fungerende) kortikosteroider, leukotriener, protease inhibitorer, surfaktanter og vaksiner, blant andre medikamenter. Lidelsene kan videre inkludere ikke-lungerelaterte tilstander, slik som systemiske tilstander, slik som diabetes, kreft, immunsykdommer, kardio-vaskulære tilstander, metabolske sykdommer og lignende.

[0015] Det er videre beskrevet en metode for behandling av en pasient ved å
20 administrere til pasienten en forstøvet dose av aerosol som omfatter fra 0,5 g til omtrent 1000 mg (1 gm).

[0016] Det er videre beskrevet en metode for behandling av en pasient ved å administrere til pasienten en forstøvet dose av aerosol som omfatter fra 0,05 ml til omtrent 50 ml av et medikament.

25 **[0017]** Videre er det beskrevet metoder for behandling ved å administrere til en pasient en aerosolisert utforming som omfatter et antiinfektivum oppløst i en vannholdig løsning som er justert til en pH mellom rundt 5,0 og 8,5.

[0018] Det er også beskrevet metoder for administrasjon ved forstøvning hvor medikamentet er administrert kontinuerlig, og metoder for administrasjon ved
30 forstøvning hvor medikamentet administreres periodisk.

[0019] Utførelsesformer av systemene er konfigurerbare til å administrere aerosolisert medikament, slik som et antiinfektivum, til en fritt pustende pasient.

[0020] Hovedsakelig kan alle anordningene gjenbrukes til flere pasienter før de kastes.

[0021] Anordningen kan brukes til bare en eneste pasient, deretter kastes.

35 **[0022]** Noen komponenter av anordningen kan gjenbrukes, og andre komponenter kan kastes etter et enkelt bruk.

[0023] Noen komponenter av anordningen kan brukes til flere pasienter før komponenten kastes, og andre komponenter kan brukes til bare en enkelt pasient.

[0024] Utførelsesformer ifølge oppfinnelsen omfatter en anordning som er liten og bærbar, enkel å transportere, med små energikrav.

[0025] Det er beskrevet eksemplifiserende metoder for å behandle en lungesykdom ved å administrere til en pasient et aerosolisert medikament som omfatter et

5 antibiotikum oppløst i en vannholdig løsning som omfatter natriumklorid som er justert til en pH mellom 5,0 og 6,3.

[0026] Det er beskrevet eksemplifiserende metoder for administrering ved forstøvning ved å bruke et vibrerende element med åpninger, med elementet konfigurert til å fremstille rundt 70 % eller mer med aerosolpartikler med gjennomsnittlig aero-

10 dynamisk massediameter fra rundt 1 μm til rundt 7 μm .

[0027] Det er også beskrevet metoder for administrering ved forstøvning ved å bruke et vibrerende element med åpninger, med elementet konfigurert til å fremstille rundt 60 % eller mer med aerosolpartikler med gjennomsnittlig aerodynamisk massediameter fra rundt 1 μm til rundt 5 μm .

15 **[0028]** I de beskrevne metodene for administrering ved forstøvning er medikamentet administrert i løpet av en periode på mindre enn rundt tretti minutter.

[0029] Anordningen ifølge oppfinnelsen kan brukes til aerosolisering og levering av spesielle medikamentgrupper eller medikamenter, slik som, for eksempel, antistoffer, slik som IgG, eller antibiotika, slik som aminoglykosider, slik som amikacin og/eller

20 glykopeptider slik som vancomycin.

[0030] Anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan brukes i metoder for tilleggsterapi, hvor en mengde med medikament til pasienten som administreres på andre måter enn inhalasjon, reduseres.

[0031] Anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan brukes i metoder for

25 tilleggsterapi, hvor en mengde med antibiotika til pasienten som administreres på andre måter enn inhalasjon, reduseres.

[0032] Anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan brukes i metoder for tilleggsterapi, hvor antall dager en pasient trenger å motta terapeutisk effektiv antibiotika, administrert til en pasient på andre måter enn inhalasjon, er redusert.

30 **[0033]** Anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også brukes i metoder for administrering av aerosolisert antibiotika til en pasient hvor en antibiotikumkonsentrasjon i epitelbekledningsvæsken, eller i luftrørsaspirater, eller begge, overskrider en minimumskonsentrasjon for mikroorganismer som vanligvis er ansvarlige for Gram-negativ pneumoni.

35 **[0034]** Anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan brukes i metoder for administrering av aerosolisert antibiotika til en pasient hvor en amikacin-konsentrasjon i epitelbekledningsvæsken, eller i luftrørsaspirater, eller begge, overskrider minst fire ganger en minimumskonsentrasjon for mikroorganismer som vanligvis er ansvarlige for Gram-negativ pneumoni.

[0035] Anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan brukes i metoder for administrering av aerosolisert antibiotika til en pasient hvor en antibiotika-konsentrasjon i epitelbekledningsvæske, eller i luftrørsaspirater, eller begge, overskrider en minimumskonsentrasjon for mikroorganismer som vanligvis er ansvarlige for Gram-positiv pneumoni.

[0036] Anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan brukes i metoder for administrering av aerosolisert antibiotika til en pasient hvor en amikacin-konsentrasjon i epitelbekledningsvæske, eller i luftrørsaspirater, eller begge, overskrider minst fire ganger en minimumskonsentrasjon for mikroorganismer som vanligvis er ansvarlige for Gram-positiv pneumoni.

[0037] Anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan brukes i metoder for administrering av aerosolisert antibiotika til en pasient hvor en antibiotika-konsentrasjon i lungene og/eller lungesystemet er tilstede i en mengde med terapeutisk effekt, og behovet for systemisk administrert antibiotika er redusert.

[0038] Anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan videre brukes i metoder for administrering av aerosolisert antibiotika til en pasient hvor et antibiotikum spres dypt inn i lungene og/eller periferere regioner for å tilveiebringe en mengde med terapeutisk effekt der.

[0039] I de beskrevne metodene for administrering av aerosolisert antibiotika til en pasient, leveres et medikament med en effektivitet på minst rundt 50 %, eller 55 %, eller 60 %, eller 65 %, eller 70 %, eller 75 %, eller 80 %, eller 85 % eller høyere.

[0040] Ytterligere utførelsesformer og egenskaper forklares delvis i beskrivelsene som følger, og vil delvis bli tydelig for fagpersoner ved undersøkelse av spesifikasjonene eller de kan læres ved praktisering av oppfinnelsen. Med mindre det konstateres noe annet, inkluderer en referanse til en forbindelse eller komponent alene, så vel som forbindelser i kombinasjon med andre forbindelser og komponenter, slik som blandinger av forbindelser.

[0041] Når et utvalg av verdier fremskaffes er det forstått at hver mellomliggende verdi, til en tiendels av enheten i den lavere grensen, med mindre sammenhengen tydelig tilsier noe annet, mellom de øvre og nedre grensene av det utvalget er også spesifikt lagt frem. Hvert mindre utvalg mellom enhver oppgitt verdi eller mellomliggende verdi i et oppgitt utvalg og hvilket som helst andre oppgitte eller mellomliggende verdier i det oppgitte utvalget er innesluttet. Den øvre og nedre grensen til disse mindre utvalgene kan uavhengig inkluderes eller ekskluderes i utvalget, og hvert utvalg hvor enten ingen eller begge grensene er inkludert i de mindre utvalgene er også innesluttet i oppfinnelsen, underlagt enhver spesifikt ekskludert grense i det oppgitte utvalget. Der hvor det oppgitte utvalget inkluderer en eller begge grensene, er utvalg som ekskluderer en eller begge av de inkluderte grensene også inkludert.

[0042] Som brukt her og i vedlagte krav inkluderer entallsformene «en», «et», og «den» flertallsreferenter med mindre sammenhengen tydelig tilsier noe annet. Derfor, for eksempel, inkluderer en referanse til «en prosess» flertallet av slike prosesser og en referanse til «den elektroden» inkluderer referanser til en eller flere elektroder og

5 tilsvarende derav, kjent for en fagperson, og så videre.

[0043] Også når ordene «omfatte», «omfattende», «inkludere», «inkluderende» og «inkludert» brukes i denne spesifikasjonen og i de følgende kravene er de ment for å spesifisere tilstedeværelsen av oppgitte egenskaper, heltall, komponenter, eller skritt, men de utelukker ikke tilstedeværelsen eller tilføringen av en eller flere andre

10 egenskaper, heltall, komponenter, skritt, handlinger, eller grupper.

[0044] «Antiinfektivum» menes å inkludere antibiotika, antiviralia, med mindre sammenhengen tydelig tilsier noe annet.

[0045] Uttrykket «effektivitet» i sammenheng med medikamentlevering refererer til mengden løsning som inneholder medikament levert til målområdet i lungesystemet,

15 slik som lungen og/eller den dype lungen.

[0046] Referanser her til «en utførelsesform», «en versjon» eller «et aspekt» skal inkludere en eller flere slike utførelsesformer, versjoner eller aspekter, med mindre noe annet er tydelig fra sammenhengen.

[0047] Som brukt her, refererer uttrykkene «behandle» og «behandling» til en reduksjon i alvorlighetsgraden, varigheten, og/eller frekvensen av symptomer, eliminering av symptomer og/eller av underliggende årsaker, reduksjon i sannsynlighet for forekomst av symptomer og/eller av underliggende årsaker, og forbedring eller

20 utbedring av skaden. Derfor inkluderer å «behandle» en pasient med et aktivt virkemiddel som fremskaffet her forhindring eller utsetting av begynnelsen eller

25 alvorlighetsgraden av en bestemt tilstand, en sykdom eller en forstyrrelse hos et mottakelig individ så vel som behandling av en klinisk symptomatisk pasient.

[0048] Uttrykkene «sykdom» og «tilstand» er ment å være vekslende, med mindre sammenhengen tilsier noe annet.

[0049] Som brukt her, refererer «effektiv mengde» til en mengde som dekker både terapeutisk effektive mengder og profylaktisk effektive mengder.

30

[0050] «Fluid » betyr en væske eller en gass, eller en kombinasjon derav, spesielt inkludert en aerosol.

[0051] «Medikament» omfatter enhver medisin, virkemiddel, vaksine, forbindelse, biologisk material som fordelaktig behandler, forhindrer, hjelper å forhindre, lindrer

35 eller letter enhver sykdom eller tilstand, med mindre sammenhengen tydelig tilsier noe annet. «Aktivt virkemiddel» kan brukes vekslende med «medikament».

[0052] Som brukt her, refererer «terapeutisk effektiv mengde» til en mengde som er effektiv til å oppnå det ønskede terapeutiske resultatet. En terapeutisk effektiv mengde av et gitt aktivt virkemiddel vil vanligvis variere i forhold til faktorer slik som typen og

alvorlighetsgraden av forstyrrelsen eller sykdommen som behandles, i tillegg til pasientens alder, kjønn og vekt.

[0053] Anordningen i henhold til oppfinnelsen som beskrevet i krav 1, fremskaffer et aerosoliseringskammer eller akkumulator som er fordelaktig ved at effektiviteten av leveringen øker. Partikler som omfatter medisinske aerosoler har en diameter i størrelsesordenen en til syv mikrometer for å sikre at de penetrerer inn i og avsettes i luftveiene. Aerosolpartikler er derfor opphengt eller spredt i en gass (luft) og er påvirket av tyngdekraften. I et vertikalt kammer har partiklene en tendens til å falle på grunn av effekten av deres egen vekt (bunnfelling) til de møter et hinder og avsettes på det. I en eller flere utførelsesformer omfatter den foreliggende oppfinnelsen bruk av et vertikalt rom til å oppbevare aerosolen for å begrense avsetning av partikler ved bunnfelling. I en eller flere utførelsesformer er rommet hvor aerosolen er sprayet tilstrekkelig stort slik at partiklene som lages av forstøveren bremses ned av luftfriksjon i tilstrekkelig grad til å begrense deres avsetning når de støter på veggene i kammeret.

Dette gjør det også mulig å konsentrere aerosolen i løpet av fasen når pasienten ekshalerer, og dermed øker kvantiteten av det aktive virkemidlet eller medikamentet inhalert for hver gang pasienten puster inn, dermed øker strømningshastigheten i systemet. En aerosoloverføringsanordning for medisinske aerosolgeneratorer omfatter derfor en kropp, fluidalt tilkoblet en forstøver og til et pasientgrensesnitt. Et romtemperert luftinntak dannes i en nedre kropp. Kroppen er formet og konfigurert for å optimalisere blanding av romtemperert luft fra det romtempererte luftinntaket og aerosolen laget fra forstøveren, som resulterer i formasjonen av en aerosolsky som har optimale karakteristikk for levering av aerosolen til pasientens lungesystem, slik som de sentrale eller dype lungeregionene. Formen og dimensjonene til kroppen er videre laget for å minimere aerosolavsetning, og dermed forbedre leveringseffektivitet.

[0054] I en eller flere utførelsesformer har anordningen bare en enkel ventil.

[0055] I en eller flere utførelsesformer har anordningen to eller flere ventiler.

[0056] I en eller flere utførelsesformer har anordningen ingen ventiler på veien til aerosolen fra kammeret til pasienten.

[0057] I en eller flere utførelsesformer er et volum til kammeret (reservoar) mindre enn et åndedrettsvolum til en pasient i målgruppen som anordningen og medikamenter er ment for.

[0058] I en eller flere utførelsesformer er et volum til kammeret (reservoar) stort nok til å romme en bolus med aerosol som lages mellom innåndinger uten å promotere kondensasjon eller øking av partikkelstørrelse, slik som over rundt 7 mikroner.

[0059] I en eller flere utførelsesformer er lengden og bredden til reservoaret større enn lengden og bredden til aerosolskyen. Dette fungerer for å minimere sammenpressingen av aerosolskyen på reservoarveggene mellom åndedrett.

[0060] I en eller flere utførelsesformer kan kammeret (reservoar) videre omfatte en eller flere ledeplater eller turbulensskapende detaljer plassert i innåndingsveien for å fungere som en impaktor for å fjerne store partikler fra aerosolen før den går inn i de øvre luftveiene.

5 **[0061]** I en eller flere utførelsesformer kan kammeret (reservoar) videre omfatte en eller flere ledeplater eller turbulensskapende detaljer plassert i innåndingsveien for å redusere oral avsetning til mindre enn rundt 20 % eller 15 % eller 10 %, eller 5 % eller mindre, uten å betydelig redusere lungelevering.

10 BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

[0062] Disse aspektene og andre vil bli tydelige i beskrivelsen som følger.

[0063] FIG. 1 er et perspektivisk bilde av en utførelsesform av aerosoliseringen og aerosoloverføringsanordningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen;

15 **[0064]** FIG 2. er et bilde fra siden, ovenfra av en utførelsesform av aerosoliseringen og aerosoloverføringsanordningen fra FIG 1;

[0065] FIG 3. er et seksjonsbilde sett delvis fra siden av en utførelsesform av aerosoliseringen og aerosoloverføringsanordningen fra FIG 1;

20 **[0066]** FIG 4 er et perspektivisk bilde av en utførelsesform av en delmontasje av en utførelsesform av aerosoliseringen og aerosoloverføringsanordningen fra FIG 1;

[0067] FIG 5 er et perspektivisk bilde av en utførelsesform av en aerosolgenerator fra systemet ifølge den foreliggende oppfinnelsen;

[0068] FIG 6 er et perspektivisk eksplodert bilde av en utførelsesform av aerosolgeneratoren fra FIG 5;

25 **[0069]** FIG 7 er et forstørret, skjematisk seksjonsbilde fra siden av en utførelsesform av en aerosolgenerator fra anordningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

[0070] FIG 8 er et forstørret, skjematisk seksjonsbilde fra siden av en utførelsesform av en spalteplate fra aerosolgeneratoren fra FIG 7;

[0071] FIG 9 er et perspektivisk bilde av et eksperimentalt oppsett;

30 **[0072]** FIG 10 er et stablet stolpediagram som viser inhalert massebalanse oppnådd med anordninger og metoder ifølge den foreliggende oppfinnelsen;

[0073] FIG 11 er en graf som viser en pasients pusteprofiler, før og etter testing;

[0074] FIG 12 er et stolpediagram som viser sammenlignbare inhalerte masser for tre anordninger ifølge den foreliggende oppfinnelsen;

35 **[0075]** FIG 13 er en graf som viser sammenlignbare Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) av aerosoliserte partikler fra tre anordninger ifølge den foreliggende oppfinnelsen;

[0076] FIG 14 er et stolpediagram som viser massebalanse for tre forskjellige orienteringer av aerosoliseringsanordningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen;

[0077] FIG 15A og 15B er plott av levert dose (munnstykke) versus strømningshastighet (FIG 15A) og gjennomsnittlig volumdiameter partikkelstørrelse (FIG 15B) for en amikacin-formulering aerosolisert med en anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen; og

[0078] FIG 16 er et konturplott av dataene presentert i FIG 15, som viser levert dose (munnstykke) versus både strømningshastighet og partikkelstørrelse for en amikacin-formulering aerosolisert med en anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

DETALJERT BESKRIVELSE

[0079] En aerosoliseringoverføring/akkumulasjonssystem vises i FIG 1-3 og er identifisert ved det generelle referansenummeret 10. Systemet 10 omfatter et aerosoliseringskammer eller kropp 12 (noen ganger også referert til her som en akkumulator), en forstøver 14 og et pasientgrensesnitt 16. Forstøveren 14 omfatter kilden til aerosolen som deretter slippes inn til kroppen 12. Pasient/aerosolgeneratorgrensesnittet 16 omfatter utgangen for den genererte aerosolen, og er måten aerosolen transporteres fra kroppen 12 til pasienten. Som det her vil bli forklart videre kan pasientgrensesnittet 16 omfatte forskjellige oppbygginger, slik som en maske, munnstykke, deksel, hjelm, kammer, nesestykke, mekanisk ventilasjonskrets, intuberingskateter og luftrørskateter.

[0080] Som illustrert i FIG 3 og 4, kan kroppen 12 beleilig deles inn i tre komponenter: en øvre kropp 12A, en mellomkropp 12B og en nedre kropp 12C. I en eller flere utførelsesformer av den øvre kroppen 12A er den fluidalt koblet til forstøveren 14 (noen ganger også referert til som en aerosolgenerator), og til pasientgrensesnittet 16. I en eller flere utførelsesformer omfatter den nedre kroppen 12C en romtemperert luftinngang 20. I en eller flere utførelsesformer kobles mellomkroppen 12B fluidalt til den øvre kroppen 12A og til den nedre kroppen 12C. Mellomkroppen 12B er formet og konfigurert for å optimalisere blanding av romtemperert luft fra inngang 20 og aerosolen generert av forstøveren 14, som resulterer i formeringen av en aerosolsky 21 (FIG 5) som har optimale karakteristikk for levering av aerosolen til pasientens lungesystem, slik som sentrale eller dype lungeområder. Formen og dimensjonene til kroppen 12B er videre designet for å minimere aerosolavsetning i systemet 10, og dermed forbedre leveringseffektiviteten, som fastsatt, for eksempel ved inhalert masse, og/eller ved lungedosemål, og/eller ved farmakokinetikk. I en eller flere utførelsesformer har kroppen 12 en lengde, eller en bredde, eller begge deler som er større enn den tilsvarende lengden, eller bredden, eller begge deler til aerosolskyen 21.

[0081] Det skal bemerkes at referanser her til kroppene 12A-12C ikke skal oppfattes som begrensende til tre atskilte komponenter, heller ikke til nøyaktig tre komponenter,

heller ikke til en spesiell rekkefølge eller ordning av komponentene. Referansene er heller kun forklarende, og for å hjelpe med en forståelse av en eller flere utførelsesformer ifølge den foreliggende oppfinnelsen, som inkluderer både andre mulige versjoner, alterasjoner, permutasjoner og ekvivalenter av den viste utførelsesformen, som vil bli tydelig for fagpersoner ved å lese spesifikasjonene. Videre har visse terminologier blitt brukt med formål å ha beskrivende klarhet, og ikke for å begrense den foreliggende oppfinnelsen.

[0082] I en eller flere utførelsesformer er kroppen/akkumulatoren 12 vanligvis symmetrisk og har en sentral akse AA. I en eller flere utførelsesformer utgjør aksen AA en akse med rotasjonssymmetri av kammeret 12, likevel kan kroppen/akkumulatoren 12 ha andre former for symmetri rundt aksen AA, eller ikke være symmetrisk der.

[0083] Aerosol dannet av forstøveren 14 leveres inn til et aerosoliseringskammeret 22 (FIG 3) definert ved kroppene 12A, 12B og 12C. Kroppen 12A fremskaffer en forstøver inngangsport 24, og en utgangsport 26 for aerosolisert medikament og kan inkludere en fluid kontrollport 28 hvor en fluid kobling kan tilkobles.

[0084] Luft slippes inn via åpning 20 inn til kammeret 22 og vil dermed blandes med det aerosoliserte medikamentet dannet av forstøveren 14. Luft/medikament-aerosolen blandes i kammeret 22, og leveres deretter til pasienten gjennom utgangsport 26 for det aerosoliserte medikamentet via pasientgrensesnittanordningen 16.

[0085] Kroppene 12A og 12B omfatter kamre som vanligvis er kjegleformet, eller tilspisset, og som i en eller flere utførelsesformer er stumpkonisk. I en eller flere utførelsesformer omfatter kroppene 12A og 12B samlet en forbundet dobbel stumpkonisk form, også kjent som en bifrustum. I en eller flere utførelsesformer kan kammeret 22 ha et forhold mellom maksimum diameter og minimum diameter på omtrent 5:4 til 2:1.

[0086] Kroppene 12A, 12B og 12C kan formes som et enhetlig stykke, eller hver kan formes individuelt og tettes eller festes på en tilstøtende måte ved ethvert middel kjent i faget, slik som ved lim, ultrasonisk sveising, og lignende. Kroppene 12A eller 12B kan i tillegg formes slik at de har integrerte tettingsmåter slik som skrugjenger, bajonettgjenger eller andre låsingsmetoder som kan frigjøres. I noen utførelsesformer kan kroppene 12A eller 12B også selvmonteres og/eller demonteres.

[0087] Kroppen 12C omfatter vanligvis en rørformet komponent, i den øvre tilstøtende enden, og fluidalt koblet til mellomkroppen 12B, og som har i en nedre spiss derfra et albueledd 30 som vanligvis stikker perpendikulært ut fra den longitudinale aksen AA fra akkumulatoren 12. I en eller flere utførelsesformer er albueleddet 30 konfigurert til å posisjonere inngangen 20 til å slippe inn luft i en retning som ikke er justert til aksen AA. I en eller flere utførelsesformer kan inngangen 20 dermed være ortogonalt til aksen AA, eller nesten justert dertil. Hvis den er nesten justert dertil, kan inngangen 20

forskyves fra aksen AA slik at luftstrømmen ikke er koaksial dertil. Albueleddet 30 slutter ved luftinngangen 20, og kan slutte ved en inngangsventil 32, som slipper inn romtemperert luft til kroppen 20 for å blandes med det aerosolgenererte medikamentet, og dermed fremskaffe den egnede blandingen av luft og medikament for pasienten.

Ventilen 32 hindrer beleilig utslipp av gasser fra kammeret 22, slik som i løpet av ekshalasjonen til pasienten. Ventilen 32 kan omfatte en silikon ventil av klaff-type, en koaksial ventil eller en fluidteknisk ventil. I tillegg eller alternativt, kan i noen utførelsesformer ventilen 32 utelates fullstendig, og byttes ut med en fast åpning (ikke vist) eller med en åpning dekket av en porøs membran eller et material av filtertype.

[0088] I en eller flere utførelsesformer er kroppen 12C og albueleddet 30 konfigurert slik at de har en buet overflate på det laveste punktet derav. Med andre ord er den nedre enden konkavt (fra aerosolens synspunkt) og er det laveste punktet til leddet 30. Denne konkaviteten hjelper med å begrense aerosolavsetning ved bunnfelling, også kjent som sedimentasjon.

[0089] Kammeret 22 har en hoveddimensjon, det vil si en lengde eller en diameter. Hoveddimensjonen kan være 8 eller 9 eller 10 eller 11 eller 12 eller 13 eller 14 eller 15 eller 16 eller 17 eller 18 eller 19 eller 20 eller 21 eller 22 eller 23 eller 24 eller 25 cm. Refererende til kammeret 22 utformet av en stumpkonisk, eller bi-stumpkonisk kropp 12, kan lengden til kroppen 12 (langs aksen AA) variere, det kan også diameteren til kammeret 12 ved dets bredeste punkt, og/eller ved dets smaleste punkt, eller begge deler. I en eller flere utførelsesformer er kammeret 22 omtrent 5 til 8 cm bred på det bredeste, og smalner til omtrent 2 til 3 cm på det smaleste. Refererende til kammeret 22 utformet av en stumpkonisk, eller bi-stumpkonisk kropp 12, omfatter hoveddimensjonen en lengde av kroppen 12 (langs aksen AA) som kan omfatte en vertikal dimensjon på omtrent 8 til 25 cm, slik som rundt 10 til 22 cm eller rundt 14 til 20 cm, eller enhver kombinasjon derav.

[0090] Den fluidale koblingsporten 28 muliggjør at rør festes til akkumulatoren 12 for å måle og/eller for å kontrollere forskjellige fluidtekniske parametere. For eksempel, kan en trykksensor (ikke vist) tilpasses til porten 28 og brukes til å måle puste-karakteristikker, som karakteristikker kan videre brukes til å kontrollere forstøvning. I en eller flere utførelsesformer kan ytterligere åpninger, porter eller spalter (ikke vist) eventuelt dannes i kroppen 12A for å slippe inn en sekundær gass og/eller for å tømme ut en gass eller gasser. Andre eventuelle åpninger kan også imøtekomme ventiler og enhver annen type av aktive eller passive koblinger som er nyttige for aerosoløkten. Systemet 10 kan også tilpasses med ytterligere porter og/eller fluidale koblinger for å muliggjøre tilføringen av andre gasses, slik som oksygen, og/eller for å måle eller ta prøve av pasientens pustekarakteristikker og/eller gasser.

[0091] Refererende også til FIG 3, er kroppene 12B og 12C delvis lukket av et skall 50, som vanligvis kan være delvis kongruent i form med kroppen 12B. I en eller flere

utførelsesformer, omfattes skallet 50 av to seksjoner: en baseseksjon 51 og en øvre skalldel 52. I en eller flere utførelsesformer kan en ringformet krage 52 hjelpe med å sikre den øvre skalldelen 52 til den øvre kroppen 12A. Skallet 50 konfigureres og dimensjoneres slik at det er et plenum (FIG 3) som definerer en luft/gass passasje mellom skallet 50 og kroppen 12. Dette plenumet 54 gjør det mulig å trekke inn luft som er ekstern i forhold til anordningen 12 via en eller flere spalter 56 langs omkretsen av det ytre skallet 50. Spaltene 56 er fortrinnsvis langs aksen til oppbevaringsområdet, dvs. i et vertikalt plan. I en eller flere utførelsesformer er det to diametralt motstående spalter 56. I en eller flere utførelsesformer omfatter hver av de to spaltene 56 et inngangsområde på rundt 6 til 20 cm², slik som 8 til 18 cm² eller rundt 10 til 15 cm². I en eller flere utførelsesformer kan det være tre eller flere spalter 56 jevnt spredt, eller ujevnt spredt rundt omkretsen av skallet 50. I samsvar med luftinngangen 20 lokalisert på den nedre delen av kroppen 12C, hjelper innkommende luftstrømning fra spaltene 56 med å begrense turbulens og virveffekter som kan føre til tap av partikler, f.eks. ved sammenpressing og/eller sedimentering.

[0092] Basen 51 kan tilveiebringe på en beleilig måte et stabilt hvileområde for anordningen 12 på en overflate. Den nøyaktige formen og dimensjonene til basen 51 kan variere og kan omfatte flere forskjellige former. I en eller flere utførelsesformer omfatter basen 51 vanligvis en hemisfærisk eller bolleformet del med flat bunn 57. Det kan dannes innenfor basen 51 en port eller flere porter 58, som kanskje kan kobles til en gassledning, slik som en oksygenledning for å berike oksygeninnholdet i luften som strømmer inn til kammeret 12 via spaltene 56. Et indre rom utformet av basen 51 kan omfatte et reservoar 59 for oksygenakkumulering, som fungerer for å forsikre en jevn tilføring av beriket oksygen til pasienten når en oksygenkilde er koblet til porten 58.

[0093] Forstøvningsporten 24 er dimensjonert og gitt en størrelse for å motta en forstøver, spesielt en vibrerende gitterforstøver. Spesielt er forstøverporten 24 dimensjonert og gitt en størrelse for å motta en vibrerende gitterforstøver 14 som produseres av Aerogen, Inc. (Galway, Ireland) og som har en vibrerende gitter-aerosoliseringsmotor, som omfatter en kuppelformet spalteplate og en piezoelektrisk ring som vibrerer spalten ved veldig høy hastighet, som tvinger væske gjennom spaltene i platen for å gi en ren og jevn partikkelstørrelse. Refererende til FIG 5 og 6 omfatter forstøveren 14 et kabinett 60, og omfatter også et reservoar 62, som kan tettes med et deksel 63. Forstøveren 14 omfatter også en aerosolgenerator, eller aerosoliseringselement 64, som kan holdes innenfor kabinettet 60, vanligvis med et indre koaksialt ringformet feste. I noen utførelsesformer kan aerosoliseringselementet 64 støttes fra innsiden av forstøvningskabinettet 60 på enhver måte som er kjent i fagfeltet, slik som med lim, mekanisk, med sikringsmåter slik som klappeflenser osv. I noen utførelsesformer kan en elastomer O-ring plasseres ved siden av aerosoliserings-elementet 64 for dynamisk å isolere den fra innsiden av forstøveren 14.

[0094] I en eller flere utførelsesformer, passer forstøvningsslippen 24 i forstøvningsporten 24, og holdes der ved friksjonsengasjement. Dette gjør det mulig å se bort ifra forstøveren 14 samtidig som resten av anordningen 12 gjenbrukes. Forstøveren 14 kan derfor konfigureres for enkeltbruk, eller den kan brukes mange ganger. Hvis den er til
 5 enkeltbruk kan forstøveren 14 videre konfigureres til å være forhåndsforsynt med et medikament som skal aerosoliseres. På lignende måte kan anordningen 12 (og/eller systemet 10) være til enkeltbruk eller flere bruk.

[0095] En elektronisk koblingsport 68 dannes innenfor en del av kabinettet 60 og tilveiebringer et ledningsrør for en elektrisk kobling til midler for kontroll- og
 10 energiforsyning. Ytterligere eksempler på forstøvere 14 og bruksmetoder derav finnes i US Patent Numbers: 5,164,740; 5,586,550; 5,758,637; 6,085,740; 6,467,476; 6,640,804; 6,629,646; 6,926,208; og 6,968,840.

[0096] Refererende nå til FIG 7 og 8, i en eller flere utførelsesformer omfatter aerosoliseringselementet 64 en spalteplate 70 som kan konfigureres til å ha en kurvatur,
 15 som i en kuppelform, som kan være sfærisk, parabolisk, eller enhver annen kurvatur. Spalteplaten 70 kan dannes til å ha en kuppeldel 73, og denne kan være konsentrisk med midtpunktet til spalteåpningen 70, og dermed etterlate en del av spalteplaten 70 som er hovedsakelig planar, som en perifer ringandel 75. Spalteplaten 70 har en første side 71 og en andre side 72. Spalteplaten 70 kan også ha et flertall av spalter 74
 20 derigjennom. Den første siden 71 kan omfatte den konkave siden av kuppeldelen 73 og den andre siden 72 kan omfatte den konvekse siden av kuppeldelen 73 av spalteplaten 70. Spaltene 74 kan tilspisses slik at de har en bred del 76 på den første siden 71 og en smal del 78 på den andre siden 72 av spalteplaten 70. Vanligvis vil en væske plasseres ved den første siden 71 av spalteplaten 70, hvor den kan trekkes inn til den brede delen
 25 76 av spaltene 74 og slippes ut som små dråper 79 (som danner skyen 21) fra den smale delen 78 av spaltene 74 ved den andre siden 72 av spalteplaten 70.

[0097] Spalteplaten 70 kan monteres på en aerosolutløser 80, som definerer en spalte 81 derigjennom. Dette kan gjøres på en slik måte at kuppeldelen 73 av spalteplaten 70 trenger igjennom spalten 81 av aerosolutløseren 80 og den hovedsakelige planare,
 30 perifere ringandelen 75, på den andre siden 72 av spalteplaten 70 støter mot en første siden 82 av aerosolutløseren 80. Et vibrerende element 84 kan fremskaffes, og kan monteres på den første siden 82 av aerosolutløseren 80, eller kan alternativt monteres på en motstående andre side 83 av aerosolutløseren 80. Spalteplaten 70 kan vibreres på en slik måte at væske trekkes gjennom spaltene 74 av spalteplaten 70 fra den første
 35 siden til den andre siden, hvor væsken drives ut av spaltene i form av små dråper 79. Spalteplaten 70 kan vibreres av vibrasjonselementet 84, som kan være et piezoelektrisk element. Vibrasjonselementet 84 kan monteres til aerosolutløseren 80 slik at vibrasjon fra vibrasjonselementet 84 kan mekanisk overføres gjennom aerosolutløseren 80 til

spalteplaten 70. Vibrasjonselementet 84 kan være ringformet, og kan omringe spalten 81 av aerosolutløseren 80, for eksempel, i et koaksialt oppsett.

[0098] Et kretssystem 86 kan fremskaffe energi fra en energikilde. Kretssystemet 86 kan inkludere et bryterorgan eller element som kan anvendes til å vibrere vibrasjonselementet 84 og dermed spalteplaten 70, og aerosolisering utført på denne måten kan oppnås i løpet av millisekunder fra bryterorganet brukes. Kretssystemet 86 kan inkludere en regulator 87, for eksempel, en mikroprosessor som kan fremskaffe energi til vibrasjonselementet 84 til å produsere aerosol fra spalteplaten 70 i løpet av millisekunder eller brøkdeler av millisekunder fra et signal for å gjøre det. For eksempel, aerosolproduksjon kan starte i løpet av rundt 0,02 til rundt 50 millisekunder fra et slikt signal og kan stoppe i løpet av rundt 0,02 til rundt 50 millisekunder fra det første signalet stopper eller fra et andre signal, som begge kan fungere som en utløser for å stoppe aerosoliseringen. På samme måte kan aerosolproduksjon begynne og slutte i løpet av rundt 0,02 millisekunder til rundt 20 millisekunder fra et slikt respektivt signal. Videre tilveiebringer denne typen aerosolisering fullstendig aerosolisering med hovedsakelig en uniform partikkelstørrelse med en aerosolsky 21 av lav viskositet som produseres effektivt og øyeblikkelig ved bruk av et bryterorgan eller element.

[0099] I en eller flere utførelsesformer har aerosolskyen 21 lav viskositet. I en eller flere utførelsesformer har aerosolskyen 21 en initial hastighet (øyeblikkelig etter aerosolgeneratoren 14) på mellom rundt 0,5 og 8 meter i sekundet (m/s). Vanligvis deselererer en slik sky raskt etter dannelsen.

[0100] Bryterorganet beskrevet over kan betjenes med en trykktransformator som kan posisjoneres i munnstykket til forstøveren. Trykktransformatoren kan kommunisere elektronisk med kretssystemet, og en mikroprosessor kan også kommunisere elektronisk med kretssystemet, og mikroprosessoren kan tolke elektriske signaler fra trykktransformatoren, og kan også betjene bryteren for å starte aerosoliseringen. På denne måten kan forstøvning stort sett begynne øyeblikkelig ved inhalering av en bruker med munnstykket. Et eksempel på en slik sensorbryter kan finnes i ko-tildelt PCT publikasjons No. WO2002/036181.

[0101] En transformator (ikke vist) kan brukes til å oppdage mangelen eller tilstedeværelsen av væske i reservoaret, ved å merke, for eksempel, en forskjell mellom vibrasjonsskarakteristikker av aerosoliseringsselementet, slik som, for eksempel, forskjeller i frekvens eller amplitude mellom våt vibrasjon og hovedsakelig tørr vibrasjon. På denne måten kan kretssystemet, for eksempel ved hjelp av mikroprosessoren, skru vibrasjonen av når det i hovedsakelig ikke er noe mer væske å aerosolisere, dvs., når slutten av dosen nås, og dermed minimere driften av spalteplaten 70 under tørre forhold. På samme måte kan bryterorganet forhindre vibrasjon før levering av en påfølgende dose inn i reservoaret. Et eksempel på et slikt bryterorgan eller element er vist i ko-tildelte U.S. Patent No. 6,546,927.

[0102] I en eller flere utførelsesformer er aerosolgeneratoren skrudd på for å begynne forstøvningen, og forblir på helt til væsken i reservoaret er forstøvet, hvorpå den er skrudd av. Svitsjingen på og av kan utføres manuelt av brukeren, eller ved egnede sensorer (slik som en pustsensor og/eller sensorer for væsknivå) eller ved en kombinasjon av slike midler. I en eller flere utførelsesformer er en regulator frem-

5 skaffet som muliggjør manuell drift av aerosolgeneratoren, likevel, ytterligere begrenset av en pustsensor, slik at forstøvning kun skjer når pusting oppdages (dermed stopper forstøvningen hvis pasienten trekker seg fra pasientgrensesnittet). Regulatoren kan videre inkludere en sensorinnretning for å stoppe forstøvning når reservoaret er

10 brukt opp.

[0103] I en eller flere utførelsesformer er aerosolgeneratoren kontrollert av en elektronisk regulator som beskrevet i nærmere detalj i US patenter 6,540,154, 6,546,927 og 6,968,840 og US Patent Application Publication 2005/0217666, publisert 6. oktober 2005. I en eller flere utførelsesformer er det tilstrekkelig at regulatoren avgir

15 energi til den piezoelektriske generatoren og svitsjer dannelsen av aerosol på og av mellom pasienter. I andre utførelsesformer kan regulatoren avgi energi og svitsje aerosolgeneratoren 14 på og av i henhold til en predefinert protokoll eller i henhold til målte eller kalkulerte pustekarakteristikker, eller begge deler. For eksempel kan en trykksensor (ikke vist) tilpasses port 28 i forstøvningskroppen 12, og brukes til å måle

20 pustekarakteristikker.

[0104] Trykket i apparatet kan følges i løpet av pustesyklusen med en trykksensor koblet til fluid kontrollport 28. Trykksensoren (ikke vist) kan danne et analogt eller digitalt elektrisk signal inneholdende informasjon om trykknivået i apparatet. Dette signalet kan brukes til å kontrollere mengden med aerosolisert medikament og/eller

25 gasser som kommer inn i apparatet i løpet av pasientens pustesyklus. For eksempel, når trykket i apparatet synker når pasienten inhalerer, kan trykksignalet føre til at forstøveren 14 tilfører aerosolisert medikament til apparatet, og/eller føre til at gasskilden eller pumpen tilfører gass inn til kammeret 59. Deretter, når trykket i apparatet øker når pasienten ekshalerer, kan trykksignalet føre til at forstøveren 14

30 stopper å tilføre aerosolisert medikament til apparatet, og/eller føre til at gasskilden eller pumpen stopper med å tilføre gass inn til kammeret 59.

[0105] I en eller flere utførelsesformer er de små dråpene 79 mellom rundt 0,5 og 10 mikroner i størrelse. I en eller flere utførelsesformer er de små dråpene 79 større enn rundt 1 eller 2 eller 3 eller 4 eller 5 mikroner. I en eller flere utførelsesformer er de små

35 dråpene 79 mindre enn rundt 10 eller 9 eller 8 eller 7 eller 6 mikroner. I en eller flere utførelsesformer har rundt 70 % eller mer (av vekten) av de små dråpene 79 størrelser fra rundt 1 til rundt 7 mikroner, eller rundt 1 til rundt 6 mikroner. I en eller flere utførelsesformer, har rundt 50 % eller 60 % eller 70 % eller 75 % eller mer (av vekten) av de små dråpene 79 størrelser fra rundt 0,5 til rundt 7 mikroner, eller rundt 1 til rundt

6 mikroner. I en eller flere utførelsesformer har rundt 50 % eller 60 % eller 70 % eller 75 % eller mer (av vekten) av de små dråpene 79 størrelser fra rundt 3 til rundt 6 mikroner.

[0106] I en eller flere utførelsesformer kan regulatoren omfatte en batteridrevet enhet.

I tillegg eller alternativt kan regulatoren kobles direkte til strømmettet. I dette tilfellet vil regulatoren ha en integrert AC-DC krets (ikke vist) så vel som en kontrollkrets (ikke vist) montert i et enkelt kabinett. I en eller flere utførelsesformer oppnås elektriske koblinger for å avgi energi til, og for å kontrollere vibrasjonen av vibrasjonselementet 84 på enhver måte kjent i fagfeltet, slik som ved direkte elektrisk tilkobling, trådløs tilkobling, eller på enhver annen måte som strøm og spenning kan tilføres vibrasjonselementet 84. Energi kan komme fra en elektrokjemisk celle eller celler, linjestrøm eller fra enhver annen kilde. De lave energikravene (rundt 1 – 3 watt) til anordningen gjør den velegnet for bruk i avsidesliggende områder hvor energi ikke er lett tilgjengelig. Anordningen kan dermed fordelaktig bli drevet også med interne kilder, slik som små batterier, eller lokale eksterne kilder slik som sol, vind, vannkraft, eller manuell (f.eks. håndsveivet) energi.

[0107] Forstøveren 14 holdes inni kroppen 12, og er i en eller flere utførelsesformer, som vist, for eksempel, i FIG 1 posisjonert på en måte som leder aerosolskyen 21 nedover inn til kroppen 12B. I en eller flere utførelsesformer kan forstøveren 14 være forskjøvet fra, og/eller vinklet i forhold til den sentrale akse AA. Likevel skal det bemerkes at forstøveren 14 kan vanligvis være koaksial dertil. I en eller flere utførelsesformer er forstøveren 14 posisjonert slik at aerosolen dannet derfra ikke resirkuleres og ikke støter sammen med noen deler av veggen til kroppen 12 som definerer kammeret 22, eller legger seg (sediment) på albuen 30. Forstøveren 13 kan også posisjoneres i porten 26, med et pasientgrensesnitt 16 da posisjonert i den komplementære porten 24. I en eller flere utførelsesformer er formen til kroppen 12, slik som stumpkonisk eller bifrustrum, konfigurert og dimensjonert for å minimere eller forhindre sammenstøt og/eller sedimentering.

[0108] I en eller flere utførelsesformer inneholder kammeret 22 aerosol under forstøvningen, og ved innånding er gass (luft og/eller oksygen) dratt gjennom kammeret 22 som gjør det mulig for en bolus av aerosol til å komme inn i pasientens luftvei. I en eller flere utførelsesformer er forstøveren 14 (og/eller aerosoliserings-elementet 64) posisjonert for å danne og lede aerosolskyen 21 i en vinkel θ (theta) relativt til den vertikale akse AA. Vinkelen θ kan være rundt 1° til rundt 45° , slik som rundt 5° til 10° . Vinkelen θ velges for å hjelpe med å minimere sammenstøt- og/eller sedimentasjonstap.

Eksemplifiserte forstøvere

[0109] Når det gjelder forstøverne (dvs., aerosolgeneratorene), kan de være av typen, for eksempel, hvor en vibrerende del vibreres ved ultrasonisk frekvens for å fremskaffe flytende små dråper. I en eller flere utførelsesformer omfatter vibrasjonen med ultrasonisk frekvens minst rundt 45 kHz. Noen spesielle, ikke-begrensede eksempler på teknologier for å fremskaffe fine flytende små dråper er ved å tilføre væske til en spalteplate som har et flertall av koniske spalter og som vibrerer spalteplaten for å støte ut flytende små dråper gjennom spaltene. Slike teknikker er beskrevet generelt i U.S. Patent Nos. 5,164,740; 5,938,117; 5,586,550; 5,758,637; 6,014,970 og 6,085,740. I en eller flere utførelsesformer ifølge den foreliggende oppfinnelsen omfatter aerosolgeneratoren en vibrerende gittertype, hvor svingningsenergi tilføres via et piezoelektrisk element som kommuniserer (direkte eller indirekte) med gitterelementet. Særlig er en egnet aerosoliseringskropp 12 dimensjonert og konfigurert til å ta imot en vibrerende gitter aerosolgenerator 14 som produseres av Aerogen, Inc. som har en vibrerende gitteraerosoliseringsmotor, omfattende en kuppelformet spalteplate og en piezoelektrisk ring, som vibrerer spalteplaten i en veldig høy (ultrasonisk) hastighet, som tvinger væske gjennom spaltene i platen for å resultere i en fin og konsistent partikkelstørrelse. Likevel bør det bemerkes at den foreliggende oppfinnelsen er ikke kun begrenset til bruk med slike anordninger.

[0110] Spalteplaten 70 kan konstrueres fra en rekke materialer som omfatter metaller, som kan være galvaniserte for å skape spalter som elementet formes, som beskrevet, for eksempel, i US. patent No. 6,235,117 tildelt den foreliggende fullmaktige. Palladium antas å være spesielt nyttig til å fremstille en galvanisert, fler-spaltet aerosoliseringsselement, så vel som i driften derav til å aerosolisere væsker. Andre metaller som også kan brukes er palladium legeringer, slik som PdNi, med, for eksempel, 80 prosent palladium og 20 % nikkel. Andre metaller og materialer kan brukes uten å avvike fra den foreliggende oppfinnelsen.

[0111] I en eller flere utførelsesformer omfatter forstøveren 14 og regulatoren 87 et system kjent som et Pulmonary Drug Delivery System (PDDS) produsert og solgt av Stamford Devices Ltd., Galway, Irland (tidligere Aerogen, Inc. fra Mountain View, California). PDDS systemet er mer fullstendig forklart i tidligere refererte US Patent Application 2005/021766, tildelt Aerogen, Inc.

[0112] I en eller flere utførelsesformer omfatter aerosolgeneratoren en tubekjerne, som beskrevet i WO 2006/127181, tildelt den samme fullmektigen som oppfinnelsen her.

[0113] Pasientgrensesnittanordningen 16 kan være holdbar og gjenbrukbar, eller kan kastes etter bruk. Vanligvis vil en enkel pasientgrensesnittanordning være engangs, likevel, en engangs-pasientgrensesnittanordning kan også brukes til flere pasienter før den kastes. På samme måte kan en holdbar pasientgrensesnittanordning 16 brukes til en enkelt pasient, og deretter kastes. Pasientgrensesnittanordningen 16 er fluidalt koblet til aerosol utgangsporten 26. I en eller flere utførelsesformer, og refererende til FIG 1 og

2, omfatter pasientgrensesnittanordningen 16 en rørformet kanal 100 og et munnstykke 102. I en eller flere utførelsesformer er porten 26 egnet til å ta imot et standard pasientmunnstykke, leppetetning eller maske for levering av det aerosoliserte medikamentet til lungesystemet og/eller lungene til pasienten. I en eller flere

5 utførelsesformer er porten 26, og tilsvarende, kanalen 100 vinklet oppover på rundt 20° relativt til horisontalt (eller rundt 110° relativt til akse AA). I en eller flere utførelsesformer kan en aerosolisert dose av medikamentet kreve en administrasjon på rundt 10 til 60 sekunder. I løpet av administreringen puster vanligvis pasienten flere ganger, slik som rundt 10 – 40 ganger i minuttet, dermed finner flere innåndings- og ekspirasjons-

10 sykluser sted mens medikamentet aerosoliseres og administreres. Av denne grunnen er det i en eller flere utførelsesformer fordelaktig å inkorporere en eller flere utblåsningsport(er) 104 inn i forstøvningskroppen 12 for å tillate tømning av pasientens utblåste luft.

[0114] I en eller flere utførelsesformer befinner utblåsningsporten 104 for avgasser seg i kanalen 100 på et punkt mellom aerosol utgangsporten 26 og pasientgrensesnittanordningen 16. I en eller flere utførelsesformer er et filter 106 tilpasset utblåsningsporten 104. Filteret 106 kan omfatte ethvert filter for filtrering av overflødig aerosolisert medikament, slik som et membran- eller dypdefilter, og kan være laget av ethvert egnet filtermaterieell slik som polymermembraner, porøs plastikk, sintret porøs

20 plastikk, filterpapir, vevd eller ikke-vevd stoff-, tøy- eller papirmaterieell. I tillegg, eller alternativt, kan utblåsningsporten 104 videre omfatte en ventil (ikke vist), i hovedsak som beskrevet med tanke på inngangsventilen 32. I foretrukne utførelsesformer, er orienteringen av utblåsningsporten 104 og filteret 106 (hvis tilstedeværende) annet enn rett ned, dvs. den burde ikke være i en vertikal (nedover) orientering. I en eller flere

25 utførelsesformer er en orientering av utblåsningsporten 104 og filteret (hvis tilstedeværende) fra rundt åttifem grader nedover fra horisontalt til rundt nitti grader oppover. Med andre ord, hvis sett fra en akse som strekker seg gjennom rotasjonssenteret til kanalen 100, kan orienteringen til utblåsningsporten 104 og filteret (hvis tilstedeværende) fremstille en bue på rundt 350 grader, med et unntak på de nedre ti gradene av buen. Fortrinnsvis er orienteringen av utblåsningsporten 104 og filteret 106 (hvis tilstedeværende) slik at det er en eller annen oppover komponent dertil.

[0115] I en eller flere utførelsesformer kan utblåsningsporten eller portene 104 omfatte en enkel stasjonær åpning eller åpninger (også kjent som en motstand, i referanse til åpningens motstand til strømning, fraværet av en ventil) laget i omkretsen

35 av kanalen 100, med filteret 106 utelatt. I en eller flere utførelsesformer tilpasses porten eller portene 104 med et ekshalasjonsfilterelement, omfattende et bånd av filtermateriale som omringer delen av kanalen 100 som inneholder porten eller portene 104. I en eller flere utførelsesformer kan filterelementet gis en bestemt størrelse og posisjoneres for å dekke bare en enkelt port eller porter 104. Filterelementet omfatter et

membran- eller dybdefilter, og kan lages av ethvert egnet filtermateriale som beskrevet over. Et slikt filterelement er nærmere beskrevet i en pågående og tildelt US Patent Application No. 61/068,577, innlevert 7. mars 2008.

[0116] I en eller flere utførelsesformer fremskaffer dimensjonene, størrelse og/eller form til porten 104, og/eller dimensjonene, størrelse og/eller form til port 104 koblet med filteret 106 og/eller et dekkende filterelement tilstrekkelig impedans til å forhindre tap av aerosol ved inhalering. Når pasienten inhalerer åpnes inngangsventilen 32, som slipper luft inn for å blandes med den nedover-dannede aerosolskyen 79 i kammeret 22. Mens pasienten fortsetter å inhalere går blandingen opp til og gjennom kroppen 12A, og inn til pasientens lungesystem via kanalen 100 og munnstykket 102. Porten 104 og/eller filteret 106 og/eller et filterelement fortsetter å forhindre tap av aerosol under dette skrittet. Når pasienten ekshalerer er ekshalasjonstrykket tilstrekkelig til å stenge inngangsventilen 32, og til å overkomme impedansen til port 104 og/eller filterelementet 106, og utblåste gasser er dermed drevet ut gjennom utblåsningsporten 104. I en eller flere utførelsesformer har det vist seg at en rund port 104 som har en diameter på rundt 3 eller 4 eller 5 eller 6 eller 7 mm er foretrukket. I en eller flere utførelsesformer fremskaffes et flertall av porter 104, og hver port kan ha en størrelse på rundt 1 eller 2 eller 3 eller 4 mm.

[0117] I en eller flere utførelsesformer kan utblåsningsporten eller portene 104 omfatte en åpning med ventil eller flere åpninger med ventiler. I en eller flere utførelsesformer kan utblåsningsporten eller portene 104 omfatte en kombinasjon av en eller flere faste åpninger og en eller flere åpninger med ventiler. Ventilen eller ventilene kan være en silikon ventil av klaff-type, en koaksial ventil eller en fluidteknisk ventil som beskrevet her.

[0118] Tabell 1 under viser aerosolkarakteristikker for tre forskjellige størrelser av port 104. Prosentandel av inhalert masse er en målt kvantitet, og representerer mengden av aerosolisert medikament som vil bli inhalert av en pasient. Kammerprosent er målt og representerer den gjenværende mengden i kammeret 22. MMAD er Mass Median Aerodynamic Diameter for de aerosoliserte små dråpene 79, og $FPF_{<5\ \mu m}$ angir den fine partikkelandelen under 5 mikroner, som representerer en partikkelstørreledistribusjon som er velegnet for levering til de dype lungene. Inhalert masse kan måles på en rekke måter, slik som ved scintigraf, eller ved å skylle anordningen eller komponenten derav, eluere medikamentet og måle direkte, f.eks. med titrering. Inhalert massemålinger er beskrevet, for eksempel, i European Standard EN13544-1.

Tabell 1

	Diameter til utblåsningsport		
	4 mm	5 mm	6 mm
Inhalert masse %	80	80	78
Kammer %	8	7	9
MMAD (μm)	3,4	3,4	3,4
FPF<5 μm	72 %	71 %	72 %

[0119] Anordningen 10 omfatter vanligvis ethvert materiell som er tilstrekkelig holdbart til å tåle håndtering, som ikke reagerer på medikamentene, og som enkelt kan vaskes og steriliseres, om anordningen er ment å brukes flere ganger. Foretrukket er polymermateriale slik som akrylplast, eller biodegraderbar plastikk, eller naturlige produkter slik som papir, de siste materialene er ment for komponenter som kastes etter bruk.

[0120] Det er også innenfor omfanget til den foreliggende oppfinnelsen å skape en eller begge av kroppene 12A eller 12B som en sylindrisk form, en konisk form, en enkel søyleformet form, en kuleform, en kombinasjon av søyleform og kuleform, en spiralkanal form, en pæreform, en peanøttform, en tåredråpeform, en gresskarform, og kombinasjoner derav. I en eller flere utførelsesformer er kroppene 12A og/eller 12B og/eller 12C formet og dimensjonert for å utrette en eller flere av de følgende:

minimere dødpunkter som kan fange aerosol i kammeret; minimere sammenstøttap på veggene i reservoaret under innåndingen; minimere avsetning eller sedimentasjon; minimere resirkulasjon; og kombinasjoner derav. I en eller flere utførelsesformer er det foregående oppnådd ved en eller flere kammerformer: luftinngang geometri; luftinngang plassering; luftinngang størrelse; aerosolinngang geometri, aerosolinngang plassering, aerosolinngang størrelse og luftutgang geometri, luftutgang plassering, og luftutgang størrelse. I en eller flere utførelsesformer er det foregående oppnådd med den vanligvis bifrustrume formen til kroppen 12. I en eller flere utførelsesformer er det foregående oppnådd ved å posisjonere forstøveren 14 på toppen av kroppen 12 for å utlevere aerosolskyen 21 nedover, og/eller ved å vinkle forstøveren 14 for å utlevere aerosolskyen 21 ikke-vertikalt.

[0121] I en eller flere utførelsesformer er kroppene 12 som definerer kammeret 22 formet for å utføre og/eller optimere en eller flere av de følgende funksjonelle parameterne: (i) en evne til å tømme kammeret 22 for aerosolskyen 21 ved en enkelt pasientinhalering; (ii) en kammer 22 hoveddimensjon, slik som høyde, slik at den er tilstrekkelig til at aerosolskyen 21, som ikke lenger er drevet av forstøveren 14, ikke vil bunnfelles pga. tyngdekraften og påvirke den nedre enden av kammeret 22, (slik som

ned i albuen 30) mellom en typisk pasients pustesyklus, for eksempel vil ikke skyen 21 bunnfelles før minst rundt 5 eller 4 eller 3 eller 2 sekunder.

[0122] Anordningen betjenes som følgende. Reservoaret 62 til forstøveren 14 fylles med et medikament som skal aerosoliseres, og forstøveren 14 posisjoneres i forstøvningsporten 24 og kobles funksjonelt til energikilden og regulatoranordningen 87. Regulatoranordningen 87 kan brukes for enkelt å svitsje forstøveren 14 på eller av, eller den kan brukes til å kontrollere timing og forstøvningsmetoder. Pasientgrensesnittet 16 (slik som munnstykket 102) kobles til porten 26, og på en passende måte til pasienten. Den valgfrie slangeporten 28 kan fluidalt kobles til en port på regulatoranordningen som gjør at forstøvningen stopper når pasienten fjerner anordningen fra hans eller hennes munn. Forstøvning igangsettes dermed av pasienten/brukeren, eller omsorgsyter. Når forstøvningen begynner danner det forstøvede medikamentet som omfatter partikler 79 aerosolskyen 21, som fyller innsiden av kammeret 22. Når pasienten inhalerer via munnstykket 102, dras ekstern luft inn til plenum 54 gjennom portene 56. Denne eksterne luften dras videre ned til kroppen 12C, gjennom port 20 og ventil 32, og opp til kammer 22 hvor den blandes med aerosolskyen 21 som strømmer nedover. Anordningen 12 sørger dermed for en motstrøms blanding av det forstøvede medikamentet med romtemperert luft. Blandingen av aerosolisert medikament og romtemperert luft dras deretter opp til kroppen 12A, og ut gjennom munnstykket 102 utelukkende av pasientens innånding. Ettersom pasienten fortsetter å inhalere gjennom munnstykket 102, dras blandingen av luft og aerosol inn til pasientens lunger. I en eller flere utførelsesformer resulterer luftstrømmen gitt fra en rekke komponenter i en fordelaktig blanding av medikamentet med luft, med medvirkende vedlikehold av et optimalt medikament-luft forhold for pasienten. Dette luft:medikament forholdet kan justeres avhengig av medikamentet som utleveres, og etter pasientens karakteristikk, slik som alder, fysisk form og respirasjonskarakteristikk.

[0123] I en eller flere utførelsesformer introduseres en supplerende gass, slik som oksygen, helium, eller en helium-oksygen-blanding, inn til oksygenakkumuleringskammeret 59 via porten 58. Hastigheten som oksygenet introduseres kan variere, avhengig av faktorer slik som pasientens karakteristikk, slik som alder, fysisk form og respirasjonskarakteristikk. Oksygenet, eller en annen gass, blandes i kammeret 59 med romtemperert luft sluppet inn via porten eller portene 56, som deretter blandes med aerosolskyen 21 i kammeret 22 som beskrevet.

[0124] I en eller flere utførelsesformer er en betjeningsmåte som følger: i løpet av en inhaleringsfase åpnes ventil 32 som tillater romtemperert luft å komme inn i kammeret 22. Ved ekshalasjon lukkes ventil 32, som fremskaffer tilstrekkelig mottrykk inni kammeret 22 til å sinke eller forhindre luft (og ubrukt medikament) ekshalert av pasienten fra å strømme inn til eller gjennom kammeret 22, men i stedet fortrinnsvis blåses ut gjennom ekshalasjon utblåsningsporten 104. I en eller flere utførelsesformer

ifølge oppfinnelsen, betjenes forstøveren 14 kontinuerlig og i løpet av pasientens ekspirasjonsfase fortsetter aerosolen å produseres og lagres i kammeret 22 til neste inhalasjon. Denne betjeningsmåten tillater enkelhet og effektivitet ved administrasjon, siden pasientens pustekarakteristikker ikke trenger å måles, regulatoren krever heller ikke et omfattende kretssystem som svarer til slike målinger. I en eller flere utførelsesformer, betjenes forstøveren 14 kontinuerlig, med unntak av at regulatoren 87 inkluderer en avstengningsmåte for å stenge forstøveren 14 hvis og når pasienten avbryter pustingene inn i grensesnittanordningen 16. Avstengningsmåten kan, i noen utførelsesformer, omfatte en enkel trykk- eller strømningsensor, og passende kretssystem til regulatoren. I en eller flere utførelsesformer kan forstøveren betjenes periodisk, i faser, eller være pustaktivert, slik at aerosolen inhaleres i forskjellige forløp som omhandler en gitt pasients innånding- og/eller utåndingssykluser.

[0125] I en eller flere utførelsesformer kan aerosolgeneratorregulatoren konfigureres til å skru av aerosolgeneratoren etter at en eller flere parametere, kvaliteter eller terskler (som beskrevet over) oppnås, slik som å skru av aerosolgeneratoren etter en forutbestemt forstøvningstid, og/eller etter en forutbestemt mengde av væsken er aerosolisert.

[0126] I en eller flere utførelsesformer av anordningen 10 skal utblåst gass fra pasienten gå ut av systemet 10 uten å forstyrre aerosolskyen 21 som går inn i kammeret 22. Dette kan oppnås på minst de følgende måtene: (i) ved å konfigurere en utblåsningsport ved pasientgrensesnittanordningen 16, eller mellom pasientgrensesnittanordningen 16 og kammeret 22; (ii) ved å konfigurere en enveis innåndingsventil ved enden lengst borte i kammeret 22 (for eksempel ventil 32) med en fast åpning (motstand) ved pasientgrensesnittanordningen 16, eller mellom pasientgrensesnittanordningen 16 og kammeret 22.

[0127] I noen utførelsesformer som bruker en enveisventil (slik som ventil 32) og en fast åpningsmotstand (slik som port 104), vil noe gass gå gjennom åpningen under både innånding og utånding. Under innånding strømmer et tilstrekkelig volum av inhalert gass gjennom kammeret 22 for å rense kammeret 22 for aerosolen. Dette oppnås ved å konfigurere enveisventilen 32 til å ha mindre motstand enn den til den faste åpningen 104. For eksempel, med et typisk 500 ml åndedrettsvolum og en 30 lpm innåndingshastighetstopp, kan et 350 ml reservoar renses, med tilstrekkelig «forfølgende» gass (> 75 ml) til å rense det anatomiske volumet i de øvre luftveiene, så lenge som bare 50 – 75 ml slipper gjennom åpningen 104. I en eller flere utførelsesformer oppnås dette ved å velge diameteren til porten 104 (eller den faste åpningen, eller andre strukturelle motstandere til strømning) i kombinasjon med motstanden fra ventilen 32, som dermed balanserer innåndingslekkasjen.

[0128] Balansen av inhalert gass som slipper gjennom kammeret 22 og gjennom åpningen 104 kan konstrueres gjennom diameteren og motstanden til både åpningen

104 og de til enveisventilen 32. I en eller flere utførelsesformer kan en åpning 104 velges for å skape en topp på 5 – 10 cm H₂O av positiv luftveistrykk under vanlig passiv ekspirasjon. Dette trykknivået er lett med tanke på lungeekspansjon, barotrauma eller kardiovaskulært stress, og har blitt assosiert med en forbedret respons til aerosoler slik som bronkodilatatorer, og forbedret stabilitet (spjelking) av luftveiene under ekshalasjon.

[0129] I en eller flere utførelsesformer ifølge oppfinnelsen omfatter forstøveren 14 en aerosolgenerator med en oppmålt dose-, trykkisolert-kanister.

[0130] I konfigurasjonene nevnt over, kan ordningen av åpningene og ventilene variere når det gjelder deres posisjon, og Figurene som beskrives og siteres er kun ment som eksempel.

[0131] Ved å bruke en aerosolgenerator som fremstiller aerosol ved elektrisk strømtilførsel til en vibrerende del som fører til at spalteplaten slipper ut væske ved en av sidene derav, gjennom dens åpninger, som duskregn fra den andre siden derav, som beskrevet generelt over (og som beskrevet i U.S. Patent Nos. 5,164,740; 5,938,117; 5,586,550; 5,758,637, 6,085,740; og 6,235,177), igangsettingen og stoppingen av aerosoldannelse kan kontrolleres med et nøyaktighetsnivå på mikrosekunder eller millisekunder, og dermed tilveiebringe nøyaktig dosering. Timingen av aerosoldannelsen kan utføres basert på en forhåndsbestemt timing innenfor en pustesyklus, på timing i samsvar med lengden av en foregående pust eller andeler derav, på andre pustekaraktistikker, på spesielle medikamenter som administreres, eller på en kombinasjon av ethvert av disse kriteriene.

Eksemplifiserte medikamenter

[0132] Utførelsesformer ifølge oppfinnelsen forutsetter en rekke medikamenter som kan aerosoliseres og leveres til en pasients lunger. Disse medikamentene kan omfatte antibiotika slik som aminoglykosider, β -laktam, glykopeptider og kinoloner, blant andre. Aminoglykosidene kan omfatte amikacin, gentamycin, kanamycin, streptomycin, neomycin, netilmicin og tobramycin, blant andre aminoglykosider. Ytterligere klasser inkluderer: glykopeptider slik som vancomycin, oxazolidinoner, slik som linezolid; beta-laktamer slik som cefalosporiner, og cyclosporiner slik som cyclosporine A og cyclosporine B. Andre medikamenter kan også brukes, alternativt eller i tillegg, inkludert antiinfektiva, antiviralia, anti-oksideranter, bronkodilatatorer, kortikosteroider, leukotriener, prostasykliner, protease inhibitorer, vaksiner og surfaktanter, blant andre medikamenter. Tabell 2 lister opp eksemplifiserte medikamentklasser og noen av lidelsene de kan brukes til å behandle i deres aerosoliserte tilstand, likevel, fremleggingen av Tabell 2 er kun eksemplifiserende, og skal ikke tolkes som begrensende.

Tabell 2: Klasser av aeroliserbare medikamenter

Medikament klasse	Behandlede lidelser	Dosering	Lengden på behandlingen
Antibiotika	Respirasjonsinfeksjoner; Pneumoni	1-2 om dagen	1-14 dager
Anti-oksideranter	RDS, Forhindring av BPD, ALI, ARDS	1-4 om dagen	Varighet av ventilasjon
Bronkodilatatorer	Astma, KOLS, ARDS, RDS	1-4 om dagen	Ved behov
Kortikosteroider	Astma, KOLS, BPD	1-2 om dagen	Varighet av ventilasjon
Leukotriener eller relaterte agonister	Mangel på immunitet, KOLS, Behandling/forhindring av pneumoni eller RSV infeksjon	1-4 om dagen	5-14 dager
Prostasyklinier eller relaterte analoger	IPAH, sekundær pulmonal hypertensjon, etter hjerteopparasjon, ARDS	Continuous	Ved behov
Protease inhibitorer	AEKOLS, ARDS, RDS, BPD	1-2 om dagen	5-14 dager
Surfaktanter	RDS, forhindring av BPD, ARDS	1-2 om dagen	Ved behov
Antiinfektiva/Antiviralia	RSV, Influenta, respirasjonssykdommer	1-2 om dagen	Ved behov

[0133] AEKOLS: akutte eksaserbasjoner av KOLS; ALI: akutt lungeskade; ARDS: akutt lungesviktsyndrom; BDP: bronkopulmonal dysplasi; KOLS: kronisk obstruktiv lungesykdom; IPAH: Idiopatisk pulmonal arteriell hypertensjon; RDS: åndenøds-syndrom (også kjent som spedbarn åndenødssyndrom); RSV: Respiratorisk-syncytialt virus.

[0134] Med spesifikke referanser til antibiotika kan de karakteriseres ved farmakodynamiske egenskaper som beskriver drepende aktivitet: tidsavhengighet, konsentrasjonsavhengighet, og vedvarende effekter. Hyppigheten av dreping fastsettes ved enten tiden som trengs for å drepe (tidsavhengighet), eller effekten av økte konsentrasjoner (konsentrasjonsavhengighet). Vedvarende effekter inkluderer Post-antibiotisk virkning (PAE). PAE er vedvarende stansing av bakterievekst etter antibiotika eksponering.

[0135] Ved å bruke disse parameterne kan antibiotika deles inn i 3 kategorier som vist i Tabell 3 under. Denne tabellen er kun eksemplifiserende, og ikke ment til å begrense metodene for administrering av disse antibiotikaene kun til «Mål ved behandling» som listes opp i Kolonne 3.

Tabell 3

Aktivitetsmønster	Antibiotika	Mål ved behandling*	FK/FD Parameter
Type I konsentrasjonsavhengig dreping and langvarige vedvarende effekter	Aminoglykosider	Maksimere konsentrasjoner	24t-AUC/MIC Topp/MIC
	Daptomycin		
	Fluorokinoloner		
	Ketolider		
Type II Tidsavhengig dreping og Minimale vedvarende effekter	Karbapenemer	Maksimere varighet av eksponering	T>MIC
	Cefalosporiner		
	Erythromycin		
	Linezolid		
	Penicilliner		
Type III Tidsavhengig dreping og Moderat to langvarige vedvarende effekter.	Azithromycin	Maksimere mengden med medikament	24t-AUC/MIC
	Clindamycin		
	Oxazolidinoner		
	Tetracykliner		
	Vancomycin		

[0136] For Type I antibiotika (AG, fluorokinoloner, daptomycin og ketolidene), vil den ideale doseringskuren maksimere konsentrasjonen, fordi jo høyere konsentrasjon, jo mer omfattende og raskere er drepingsgraden. Derfor er 24t-AUC/MIC forholdet og Topp/MIC forholdet viktige prediktorer på effektiviteten til antibiotikumet. For aminoglykosider er det best å ha Topp/MIC forholdet på minst 8-10 for å forhindre resistens. For fluorokinoloner versus gramnegative bakterier er det optimale 24t-AUC/MIC forholdet omtrent 12 versus grampositive, og 40 kan være optimalt under noen omstendigheter.

[0137] Type II antibiotika (beta-laktamer, clindamycin, erythromycin, og linezolid) viser de komplett motsatte egenskapene. Den ideale doseringskuren for disse antibiotikaene maksimerer varigheten av eksponeringen. T>MIC er parameteret som best korrelerer med effektivitet. For beta-laktamer og erythromycin er maksimal dreping observert når tiden over MIC er på minst 70 % av doseringsintervallet.

[0138] Type III antibiotika, inkludert vancomycin så vel som tetracykliner, azithromycin, og kombinasjonen av dalfopristin-quinupristin, har blandede egenskaper. De viser tidsavhengig dreping og moderate vedvarende effekter. Den ideale doseringskuren for disse antibiotikaene maksimerer mengden med medikament som brukes. Derfor er 24t-AUC/MIC forholdet parameteret som korrelerer med effektivitet. For vancomycin er et 24t-AUC/MIC forhold på minst 125 nødvendig (noen forskere anbefaler et forhold på 400 eller mer for problematiske feil).

[0139] Anordning i henhold til oppfinnelsen kan brukes i metoder for administrering av aerosolisert vancomycin til en pasient som reflekterer antibiotika type III klassifikasjonen. Metodene inkluderer administrasjon av vancomycin slik at et forhold på en mengde antibiotika levert til pasienten over en 24-timers periode til et minimum
 5 inhiberende mengde over den samme perioden er på rundt 100 eller mer (f.eks. forholdet er rundt 125 eller mer, rundt 200 eller mer, rundt 300 eller mer, rundt 400 eller mer, osv.). Målet ved disse administrasjonsmetodene er å øke mengden vancomycin som leveres i stedet for å maksimere maksimumkonsentrasjonen til antibiotikumet hos pasienten eller å maksimere varigheten av eksponeringen. Metodene
 10 kan også inkludere levering av aerosolisert vancomycin på en periodisk (f.eks. i faser) eller kontinuerlig måte.

[0140] Antiinfektiva slik som antiviralia omfatter adgangsblokkerende medikamenter, medikamenter som hindrer virussyntese og de som inhiberer at viruset slippes ut fra verten. Dermed kan neuraminidase inhibitorer, hemagglutinin inhibitorer, og M2
 15 blokkerere leveres i samsvar med den foreliggende oppfinnelsen. Eksempler inkluderer RNaser, zanamivir, oseltamivir, zidovudine, og rimantadin, for å nevne noen få.

[0141] Administrasjon av en rekke vaksiner er også forutsett, slik som de ment for kuma, røde hunder og kombinasjonen MMR; influensa (sesongpreget, SARS, fugleinfluensa); hantavirus; pneumokokker; bakterielle/eukaryotiske; malaria; kopper;
 20 miltbrann; meningokokker; tuberkulose; og Francisella tularensis.

[0142] Vaksiner er vanligvis rekonstituerte tørre pulvere, og derfor lagringsustabile, varmeustabile og er derfor kortvarige, som tilsier rekonstituering øyeblikkelig før bruk, og kasting av enhver gjenværende mengde øyeblikkelig etter bruk.

[0143] I lys av det over, kan den aerosoliserte væsken omfatte et aktivt virkemiddel.

25 Det aktive virkemiddelet beskrevet her omfatter et virkemiddel, et medikament, en forbindelse, et preparat, eller en blanding derav, som tilveiebringer noen farmakologiske, ofte fordelaktige, effekter. Som brukt her, inkluderer uttrykket videre enhver fysiologisk eller farmakologisk aktiv substans som fremstiller en lokal eller systemisk effekt hos en pasient. Et aktivt virkemiddel som beskrevet her kan være en uorganisk
 30 eller en organisk forbindelse, inkludert, men ikke begrenset til, medikamenter som virker på: de perifere nervene, adrenergiske reseptorer, kolinerge reseptorer, skjellett-musklene, det kardiovaskulære systemet, glatte muskler, blodkretsløpet, synaptiske områder, nevroeffektor-knuter områder, endokrine og hormonsystemer, det immunologiske systemet, reproduksjonssystemet, skjellettsystemet, autacoid systemer, ernærings- og utskillingssystemer, histaminsystemet, og det sentrale nervesystemet.
 35 Egnede aktive virkemidler kan velges fra, for eksempel, antidepressiva, sovemidler og beroligende midler, psykiske aktiverende midler, bedøvelsesmidler, respirasjonsmedikamenter, anticonvulsiva, muskel avslappende midler, antiparkinson virkemidler (dopamin antagonist), smertestillende, antiinflammatoriske midler, angstdemepende

midler (anxiolytika), appetitttdempende midler, antimigrene virkemidler, muskel-sammentrekkende midler, antiinfektiva (antibiotika, antiviralia, antifungale, vaksiner), antiartritisk, antimalaria, antiemetika, antiepileptika, angiosentin II reseptorblokkere, epitelial natriumkanalblokkere, bronkodilatatorer, anticholinergika, cytokiner, vekstfaktorer, antikreft midler, antitrombine midler, antihypertensiva, kardiovaskulære medikamenter, antiarrhythmika, antioksidanter, anti-astma midler, hormonale midler inkludert prevensjonsmidler, sympatomimetika, urindrivende midler, fettregulerende midler, antiandrogene midler, antiparasittmidler, antikoagulant midler, neoplastiske midler, cytostatika, hypoglykemiske midler, ernæringsmidler og tilskudd, vekst-tilskudd, antienteritt midler, vaksiner, antistoffer, diagnostiske midler, og kontrastmidler. Det aktive virkemidlet kan, når det administreres ved inhalasjon, virke lokalt, systemisk, eller begge deler.

[0144] Det aktive virkestoffet passer inn i en av flere strukturelle klasser, inkludert, men ikke begrenset til, små molekyler, peptider, polypeptider, proteiner, polysakkarider, steroider, proteiner i stand til å stimulere fysiologiske effekter, nukleotider, oligonukleotider, polynucleotider, fettstoffer, elektrolytter, og lignende.

[0145] Eksempler på aktive virkemidler eller medikamenter som egner seg for bruk i denne oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, en av flere av amilorid, calcitonin, amfotericin B, erythropoietin (EPO), Faktor VIII, Faktor IX, ceredase, cerezyme, cyklosporin, Granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), veksthormon, menneskelig veksthormon (HGH), Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH), heparin, lavmolekylær heparin (LMWH), interferon alfa, interferon beta, interferon gamma, interleukin-1 reseptor, interleukin-2, interleukin-2 fusjonsprotein, interleukin-1 reseptor antagonist, interleukin-3, interleukin-4, interleukin-6, interleukin-11, luteiniserende hormon utløsningshormon (LHRH), insulin, pro-insulin, insulin analoger (f.eks., mono-acylert insulin som beskrevet i U.S. Patent No. 5,922,675), amylin, C-peptid, somatostatin, somatostatin analoger inkludert oktreotid, vasopressin, follikkelstimulerende hormon (FSH), insulinliknende vekstfaktor (IGF), insulinliknende vekstfaktor bindeprotein (f.eks., IGFBP3), insulintropin, macrophage colony stimulating factor (M-CSF), nerve growth factor (NGF), vev vekstfaktor, keratinocyte vekstfaktor (KGF), glia vekstfaktor (GGF), tumor nekrosis faktor (TNF), endotel vekstfaktor, parathyreoideahormon (PTH), glukagon-lignende peptid tymosin alfa 1, IIb/IIIa inhibitor, alfa-1 antitrypsin, fosfodiesterase (PDE) forbindelser, VLA-4 inhibitorer, bisfosfonater, respiratorisk-syncytialt virus antistoffer, cystisk fibrose transmembranregulator (CFTR) gen, deoksyribonuklease (DNase), baktericid/permeabilitet økende protein (BPI), anti-CMV antistoffer, 13-cis retinsyre, 9-cis retinsyre, makrolider slik som erythromycin, oleandomycin, troleandomycin, roxithromycin, clarithromycin, davercin, azithromycin, flurithromycin, dirithromycin, josamycin, spiramycin, midecamycin, leukomycin,

miocamycin, rokitamycin, andazithromycin, og swinolide A; fluorokinoloner slik som ciprofloxacin, ofloksacin, levofloxacin, trovafloxacin, alatrofloxacin, moksifloksacin, norfloksacin, enoxacin, grepafloksacin, gatifloxacin, lomefloxacin, sparfloxacin, temafloxacin, perfloksacin, amifloxacin, fleroxacin, tosufloxacin, prulifloxacin, 5 irloxacin, pazufloxacin, clinafloxacin, og sitafloxacin; aminoglykosider slik som gentamicin, netilmicin, paramecin, tobramycin, amikacin, kanamycin, neomycin, og streptomycin, vancomycin, teicoplanin, rampolanin, mideplanin, colistin, daptomycin, gramicidin, colistimethate, polymyxiner slik som polymyxin B, capreomycin, bacitracin, penemer; penicilliner inkludert penicillin-sensitive virkemidler som 10 penicillin G, penicillin V, penicillinase-resistente virkemidler som meticillin, oxacillin, cloxacillin, dikloksacillin, floxacillin, nafcillin; aktive gramnegative mikroorgansime midler som ampicillin, amoxicillin, og hetacillin, cillin, og galampicillin; pseudomonasemedisin penicilliner som karbenicillin, ticarcillin, azlocillin, mezlocillin, og piperacillin; cefalosporiner som cefpodoksim, cefprozil, ceftbuten, ceftizoxime, 15 ceftriaxon, cefalotin, cephapirin, cefalexin, cephradine, cefoksitin, cefamandol, cefazolin, cephaloridine, cefaklor, cefadroxil, cephaloglycin, cefuroxime, ceforanide, cefotaksim, cefatrizine, cephacetrile, cefepim, cefiksim, cefonicid, cefoperazon, cefotetan, cefmetazol, ceftazidime, loracarbef, og moxalactam; monobaktamer som aztreonam; og karbapenemer slik som imipenem, meropenem, pentamidin isethiouate, 20 albuterol sulfat, lidocaine, metaproterenol sulfat, beklometason dipropionat, triamcinolonacetonid, budesonideacetonid, flutikason, ipratropiumbromid, flunisolide, natrium cromolyn, ergotamine tartrat; rilapladib, darapladib, remogliflozin etabonate, otelixizumab, carvedilol, fondaparinux, metformin, rosiglitazon, farglitazar, sitamaquine, tafenoquine, belimumab, pazopanib, ronacaleret, solabegron, dutasterid, 25 mepolizumab, ofatumumab, orvepitant, casopitant, fimategrast, lamotrigin, ropinirol, iboctadekin, rituximab, totrombopag, lapatinib, elesclomol, topotecan, darotropan, zafirlukast, anastrozole, kandesartan cileksetil, bambuterol, terbutalin, mepivacain, bicalutamide, prilokain, rosuvastatin, propofol, fulvestrant, isosorbid-5-mononitrat, isosorbid dinitrat, propanolol, gefitinib, enalapril, felodipin, metoprolol, omeprazole, 30 bupivakain, primidon, ropivacaine, esomeprazole, atenolol, nifedipin, tamoxifen, formoterol, ramipril, kvetiapin, klortalidon, raltitrexed, viloksazin, lisinopril, hydrochlorothiazide, goserelin, zolmitriptan, saxagliptin, dapagliflozin, motavizumab, ibuprofen, ethinyl østradiol, levonorgestrel, loratadin, amiodarone, brompheniramine, dekstrometorfan, phenylephrine, fenylpropanolamin, venlafaxine, etanercept, 35 norgestrel, minocyclin, gemtuzumab ozogamicin, oprelvekin, pantoprazol, prometazin, medroksyprogesteron, epinefrin, desvenlafaxine, sirolimus, temsirolimus, ethionamide, tigecyklin, tazobactam, bazedoxifene, priniberel, bifeprunox, bapineuzumab, lecozotan, vabicaserin, rotigaptide, stamulumab, metylnaltrekson, bosutinib, alteplase, tenecteplase, meloxicam, tamsulosin, tiotropium, salbutamol, fenoterol, nevirapine,

tipranavir, duloksetin, pramipexole, dipyridamol, naproxen, bevacizumab,
 sulfamethoksazol trimethoprim, bezafibrat, ibandronat, mykofenolat mofetil,
 enfuvirtide, trastuzumab, saquinavir, granisetron, meflokin, levodopa benserazid,
 epoetin beta, filgrastim, dornase alfa, isotretinoin, oseltamivir, erlotinib, ketorolac,
 5 torasemid, valganciklovir, diazepam, tretinoin, nelfinavir, capecitabine, orlistat,
 daclizumab, tocilizumab, ocrelizumab, aleglitazar, pertuzumab, nicaraven,
 omalizumab, risedronat, feksofenadin, zolpidem, dolasetron, leflunomide, irbesartan,
 clindamycin, fluorouracil, leuprolid, rasburikase, oxaliplatin, hyaluronat, telitromycin,
 glargin, enoxaparin, ciclopirox, clopidogrel, riluzol, poly-L-melkesyre, docetaxel,
 10 alfuzosin, glimepirid, klorokin, mepenzolate, clomifen, desmopressin, meperidin,
 prednicarbate, glyburid, ergocalciferol, methanamine, hydrocortisone, betaksolol,
 furosemide, indapamid, ambenonium, nilutamid, metronidazole, desipramin,
 hydroksyklorokin, rifapentin, milrinone, diflorasone, rifampin, tiludronate,
 pentazocine, pentoksyfyllin, hyaluronsyre, benzalkonium, vevs plasminogenaktivator,
 15 CMV immunglobulin, glucocerebrosidase, trimetreksat, porfimer, steril thiotepa,
 amifostine, doxorubicin, 3TC, daunorubicin, cidofovir, karmustin, mitoksantron, HIV
 protease inhibitor, dopamin DA1 agonist, carbamazepine, sermorelin, peptid GP
 IIb/IIIa antagonist, palivizumab, thalidomide, infliximab, fomivirsen, doksycyclin,
 sevelamer, modafinil, anti-tymocyt globulin, hepatitt B immunglobulin, amprenavir,
 20 cytarabin, zanamivir, beksaroten, somatropin, zonisamide, verteporfin, colesevelam,
 direkte trombin inhibitor, trombin, antihemofilifaktor, methylphenidate, arsenikk
 trioksid, koriogonadotropin alfa, hyaluronan, epivir, retrovir, ziagen, bivalirudin,
 intron, alemtuzumab, triptorelin, nesiritide, osteogent protein, tenofovir disoproxil,
 bosentan, endotelin reseptor antagonist, dexmethyfenidat, 5HT 1B/1D agonist, Y2B8,
 25 sekretin, treprostinil, natrium oxybate, prasterone, adefovir dipivoxil, mitomycin,
 adalimumab, alefacept, agalsidase beta, laronidase, gemifloxacin, tositumomab, jod,
 nukleosid omvendt transkriptase inhibitor, palonosetron, gallium nitrat, efalizumab,
 risperidon, fosamprenavir, abarelix, tadalafil, cetuximab, cinacalcet, trospium,
 rifaximin, azacitidin, emtricitabine, erlotinib, natalizumab, eszopiclon, palifermin,
 30 aptaninb, klofarabin, iloprost, pramlintide, eksenatid, galaplast, hydralazine, sorafenib,
 lenalidomid, ranolazin, naltrexone, alglukosidase alfa, decitabin, ranibizumab,
 efavirenz, emtricitabin, idursulfase, oravescent fentanyl, panitumumab, telbivudin,
 aliskiren, eculizumab, ambrisentan, armodafinil, lanreotid, sapropterin, rimantadin,
 valsartan, losartan, atorvastatin, og der hvor det er anvendelig, analoger, agonister,
 35 antagonist, inhibitorer, og farmasøytiske akseptable saltformer av de over. I referanse
 til peptider og proteiner er oppfinnelsen også ment å inneslutte syntetisk, naturlig,
 glykosylert, uglykosylert, pegylert former, og biologiske aktive fragmenter og analoger
 derav.

[0146] Aktive virkemidler til bruk ifølge oppfinnelsen inkluderer videre nukleinsyrer, slik som kun nukleinsyremolekyler, RNAi, aptamerer, siRNA, vektorer, assosierte virale partikler, plasmid DNA eller RNA eller andre nukleinsyrekonstruksjoner av en type egnet for transfeksjon eller transformasjon av celler, dvs., egnet for genterapi inkludert ikke-kodende, og stamceller. Videre kan et aktivt virkemiddel omfatte levende, svekkede virus eller drepte virus egnet for bruk i vaksiner, slik som cytomegalovirus, rabies, HIV, *S. pneumoniae*, denguefeber, Epstein-Barr-virus, West Nile, hepatitt, malaria, tuberkulose, Varicella Zoster, influensa, herpes, difteri, tetanus, kikhoste, acellullær kikhoste, menneskelig papillom, BCG, Hib-MenCY-TT og MenACWY-TT. Det aktive virkemidlet kan også omfatte antistoffer, slik som monoklonal antistoff eller monoklonal antistoff fragment, slik som anti-CD4 mAb, digoxin-bindende saueantistoff fragment, anti-RSV Ab, anti-TAC mAb, eller anti-blodplate mAb. Andre nyttige medikamenter inkluderer de som er listet opp i Physician's Desk Reference (nyeste versjon).

EKSPERIMENTELL

[0147] Resultatene viser at anordningen i henhold til oppfinnelsen gjør det mulig å øke andelen av aerosol som kan inhaleres av pasienten. Anordningen fremskaffer en økning i ytelse av aerosolgeneratorene til 50 % eller mer, og til så høyt som 95 %, når det gjelder den inhalerte aerosolmassen. Anordningen påvirker ikke varigheten av forstøvningen, dermed kan anordningen brukes til å øke strømningshastigheten til aerosol administrert til pasienten.

Eksempel 1

[0148] I dette Eksempellet måles en *in-vitro* levert dose og partikkelstørrelses-distribusjonen (PSD) til anordningen fra FIG 1, ved å bruke en dose på 400 mg med amikacin (125 mg/ml; 3,2 ml). Dermed kvantifiseres *in-vitro* prosentandelen av inhalert masse med amikacinsulfat ved munnstykket under simulert pusting fra pasienten. Under de følgende forholdene: Åndedrettsvolum (TV) var 500 ml; Respirasjonshastighet (RR) var 15 og et innånding til utåndingsforhold var 2:3. Tre anordninger var testet. En *in-vitro* partikkelstørrelsesdistribusjon (PSD) var også fastsatt. Massebalansen var fastsatt ved slutten av den første prøvekjøringen med inhalert masse. Pusteparameterne til ventilatoren var verifisert før og etter prøvekjøringer med inhalert masse. Det eksperimentale oppsettet fremstilles i FIG 9.

Resultater og diskusjon

[0149] FIG 10 er en stablet graf som viser 98 % massebalanse etter en kjøring. Det kan observeres at 86 % leveres som målt ved vaske- og elueringsmetoden beskrevet her, med 5 % og 6 % gjenværende i kammeret og t-stykke, respektivt.

[0150] FIG 11 er en graf som viser sammenlignbare pusteprofiler fra før og etter testing. Dette betyr at bruken av anordningen, og de assosierte metodene, ifølge den foreliggende oppfinnelsen, fordelaktig ikke påvirker eller forandrer pasientens pustemønster eller karakteristikk.

[0151] FIG 12 er et stolpediagram for tre anordninger i samsvar med Eksempel 1 som viser prosentandelen av inhalert masse levert av anordningen. Det samlede snittet av inhalert masse på 87 % var oppnådd ved munnstykket for det simulerte pustemønsteret, som viser god reproduserbarhet.

[0152] FIG 12 er en graf som viser partikkelstørrelsesdistribusjonen (PSD) ved munnstykket. En sammenlignbar PSD over de tre håndholdte anordningene ble påvist, og som viser god reproduserbarhet.

[0153] En Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) for de aerosoliserte partiklene på 3,7 – 3,8 μm ble målt ved munnstykket for de tre håndholdte anordningene. En fin partikkeldose på mindre enn 5 mikroner ($\text{FPF}_{<5.0\mu\text{m}}$) var på omtrent 66 %, og en fin partikkeldose på mindre enn 5 mikroner ($\text{FPD}_{<5.0\mu\text{m}}$) var på rundt 240 mg.

Eksempel 2

[0154] I dette Eksempelen måles inhalert masse, og forstøvningstider, for en anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen, som illustrert i FIG 1, for tre forskjellige orienteringer i forhold til den sentrale akse AA: -45 grader, 0 grader og +45 grader, dvs., lent over mot den simulerte pasienten, stående, og lent bort fra den simulerte pasienten, respektivt. Siden den aerosoliserte utgangsporten heller i en oppadvendt vinkel (se FIG 1) på rundt 20 fører dette til at munnstykket er vinklet på rundt -25°, 20° og 65° respektivt. Testforholdene ble beskrevet i Eksempel 1. Tre anordninger, omfattende Aerogen forstøvere, som fremstilt i FIG 1 og 6 ble brukt til testen.

Resultater og diskusjon

[0155] Forstøvningstider i funksjon av orientering (gjennomsnitt for tre anordninger) ble vist å være: -45 = 10 minutter; 0 = 12 minutter og +45 = 11 minutter. Forstøveren ble vist å ha en estimert strømningshastighet på rundt 0,36 ml/min (forstøver #1); 0,25 ml/min (forstøver #2); 0,36 ml/min (forstøver #1). FIG 14 er et stolpediagram som viser massebalansene for de tre orienteringene. Som det kan observeres var rundt 78 % av aerosolmassen avsatt i innåndingsfilteret (som erstatning for pasientens lunge-

system) for anordningen med 0 hellingen, mens de to 45 orienteringene resulterte i rundt 71 % og 74 % avsetting. Den totale gjenvunnete massen hadde et gjennomsnitt på rundt 99 % for 0 hellingsanordningen, mens de to 45 orienteringene resulterte i 95 % og 97 %. Avsetting på munnstykket, utblåsningsfilteret aerosoliseringskammeret

5 forstøver og t-stykket vises i grafen for hver orientering.

[0156] FIG 15A og 15B er plott av leverte doser (munnstykket) versus strømningshastighet (FIG 15A) og gjennomsnittlig partikkelstørrelse volum (15B) for en amikacin formulering, aerosolisert med en anordning ifølge den foreliggende oppfinnelsen, og FIG 16 er et konturplott av dataene vist i FIG 15. Prosentandel som var levert var målt ved munnstykket som prosent av nominell amikacin løsning (som 3,2 ml av løsning). Strømningshastigheten vises i ml per minutt, og partikkstørrelse i mikroner.

Aerosoliseringsanordningen var i hovedsak slik den er fremstilt i FIG 1.

[0157] Selv om den foreliggende oppfinnelsen er beskrevet i detalj med hensyn til visse foretrukne versjoner derav, er andre versjoner mulige, og alterasjoner, permutasjoner og ekvivalenter av den viste versjonen vil fremgå for fagpersoner ved å lese spesifikasjonene. Derfor burde ethvert vedlagt krav ikke begrenses til beskrivelsen av de foretrukne versjonene som omfattes her og burde inkludere alle slike alterasjoner, permutasjoner og ekvivalenter.

P a t e n t k r a v

1. En aerosoloverføringsanordning (10) omfattende et formet aerosol-
 5 akkumuleringskammer (12) som har en sentral vertikal akse (A-A), og en øvre
 ende (12A) og en nedre ende (12C), har kammeret (12) en hoveddimensjon, den
 øvre enden (12A) omfatter en forstøvningsport (24) og en pasientgrensesnittport
 (26), den nedre enden (12C) omfatter en luftinngangsport (20), hvor
 10 luftinngangsporten (20) orienteres slik at den ikke er justert til den sentrale
 vertikale aksen (A-A), luftinngangsporten (20) omfatter videre en ventil (32), et
 ytre skall (50), som hovedsakelig omringer minst den nedre enden (12C) av
 aerosolakkumuleringskammeret (12), det ytre skallet (50) har en eller flere
 luftinngangspassasjer (56) rundt en periferi derav hvor en eller flere
 15 luftinngangspassasjer (56) er over luftinngangsporten (20), pasientgrensesnitt-
 porten (26) fluidalt koblet til en pasientgrensesnittanordning (16), og en
 aerosolisert utblåsningsport (104) mellom pasientgrensesnittanordningen (16) og
 pasientgrensesnittporten (26), og hvor anordningen tilpasses et medikament som
 blir forstøvet inni forstøvningsporten (24) som danner en aerosolsky, og
 20 akkumuleringskammeret (12) konfigureres og dimensjoneres slik at ved en
 inhalering av en pasient, dras romtemperert luft inn i anordningen (10) via
 luftinngangspassasjene (56), derfra inn til aerosolakkumuleringskammeret (12)
 hvor den strømmer motstrøms til aerosolskyen og dermed leverer aerosol
 effektivt til pasienten.
- 25 2. Anordningen ifølge krav 1, hvor akkumuleringskammeret (12) omfatter en
 konisk form med et sirkulært tverrsnitt, fortrinnsvis hvor aerosolakkumulerings-
 kammeret (12) omfatter en konisk form, fortrinnsvis hvor aerosolakkumule-
 ringskammeret (12) omfatter en stumpkonisk form, fortrinnsvis hvor aerosol-
 akkumuleringskammeret (12) omfatter en bifrustum form.
- 30 3. Anordningen ifølge krav 1, hvor luftinngangsporten (20) orienteres rundt nitti
 grader i forhold til den sentrale vertikale aksen (A-A).
4. Anordningen ifølge krav 1, og ytterligere inkludert en aerosolgenerator (14).
- 35 5. Anordningen ifølge krav 4, hvor aerosolgeneratoren (14) omfatter et
 vibrerende gitter.
6. Anordningen ifølge krav 4, hvor aerosolgeneratoren omfatter et piezoelektrisk
 40 aktivert vibrerende gitter (70).

7. Anordningen ifølge krav 6, hvor medikamentet omfatter et antibiotikum, fortrinnsvis amikacin.
- 5 8. Anordningen ifølge krav 6, hvor medikamentet omfatter en vaksine.
9. Anordningen ifølge krav 1, hvor aerosolgeneratoren (14) omfatter en ultrasonisk forstøver.
- 10 10. Anordning ifølge krav 1, hvor det ytre skallet (50) vanligvis er sylindrisk.
11. Anordning ifølge krav 10 hvor det ytre skallet (50) videre omfatter et gassreservoar (59), oppstilt rundt en nedre ende derav.
- 15 12. Anordning ifølge krav 1, og ytterligere inkludert en pasientgrensesnittanordning (16).
13. Anordningen ifølge krav 1, hvor den aerosoliserte utblåsningsporten (104) omfatter en ventil.
- 20 14. Anordningen ifølge krav 1, hvor den aerosoliserte utblåsningsporten (104) omfatter minst en åpning.
- 25 15. Anordningen ifølge krav 14, hvor åpningen videre omfatter et filtrasjonsmedium, som dekker åpningen.

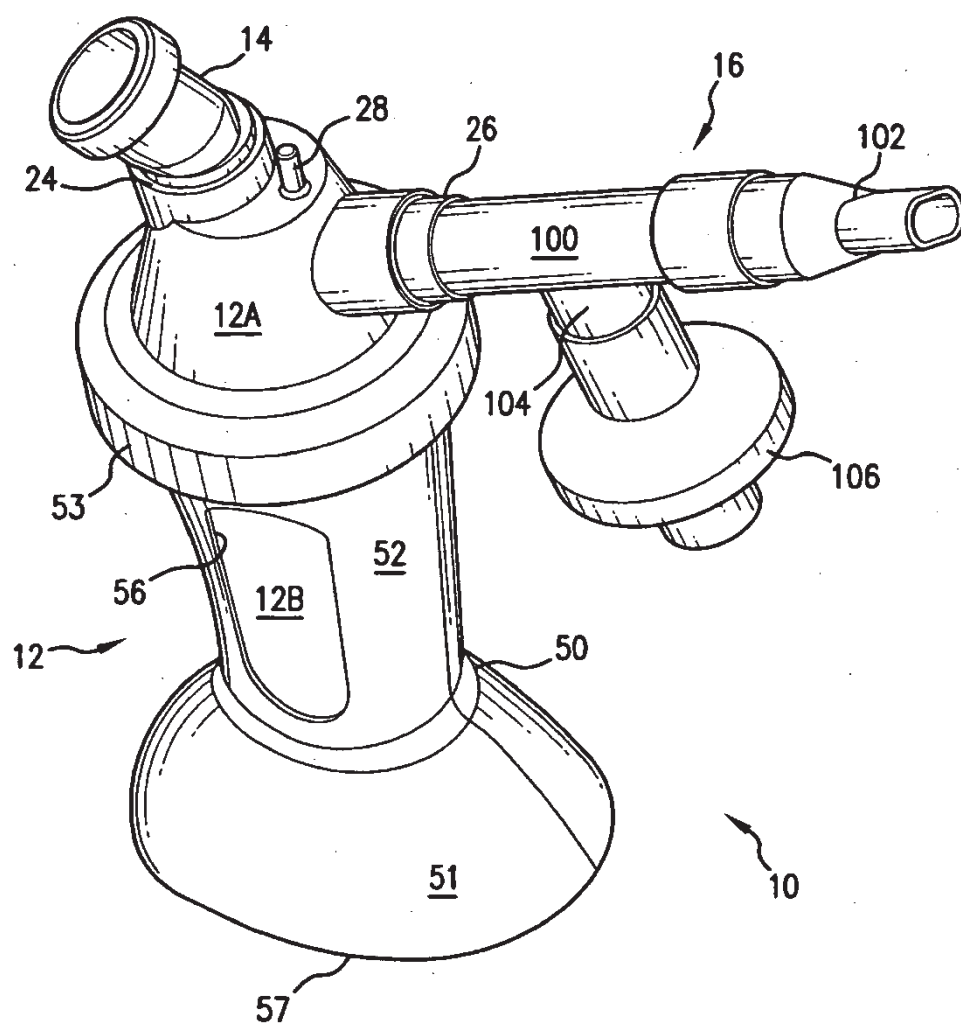


FIG. 1

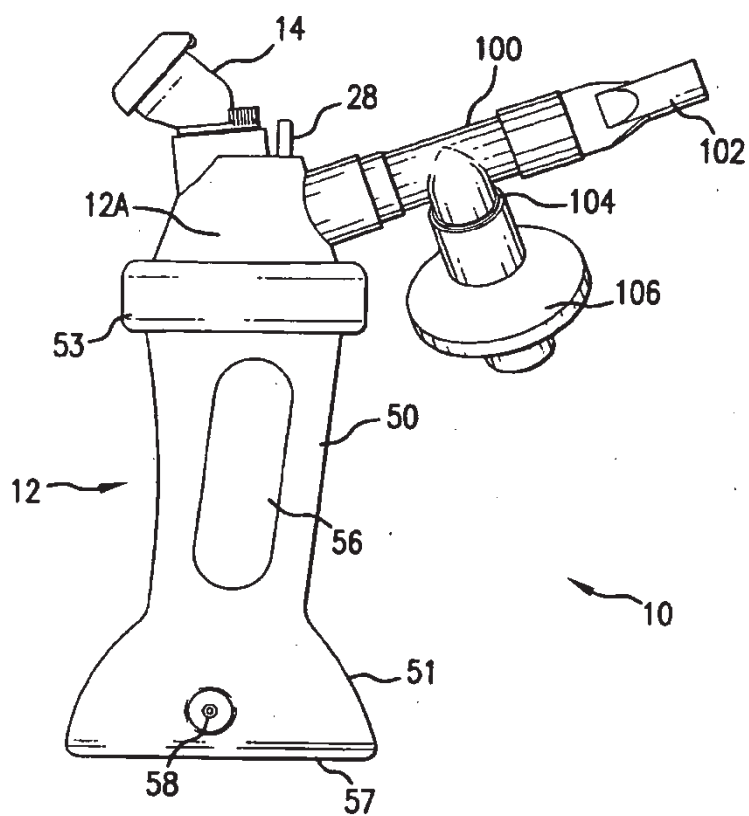


FIG. 2

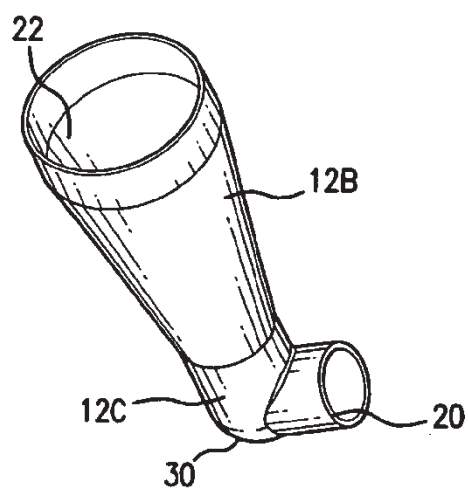


FIG. 4

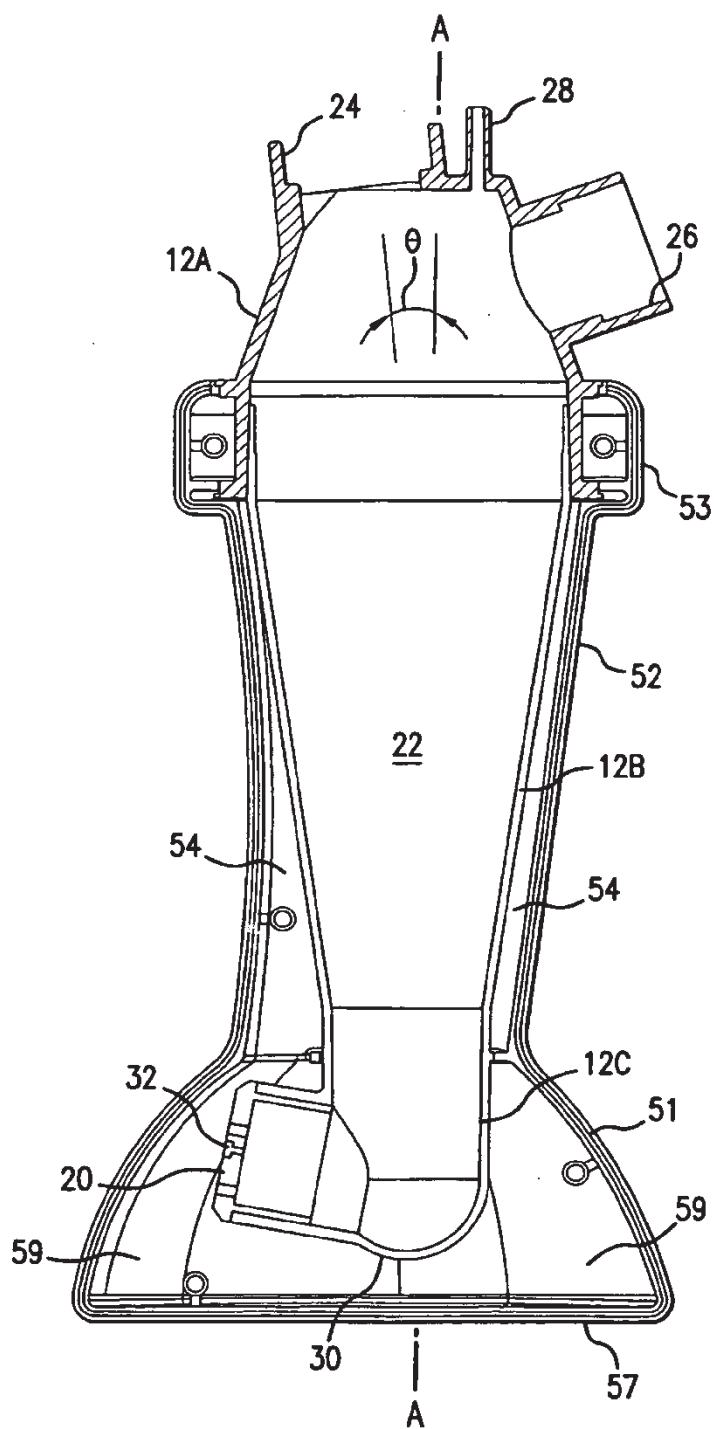


FIG.3

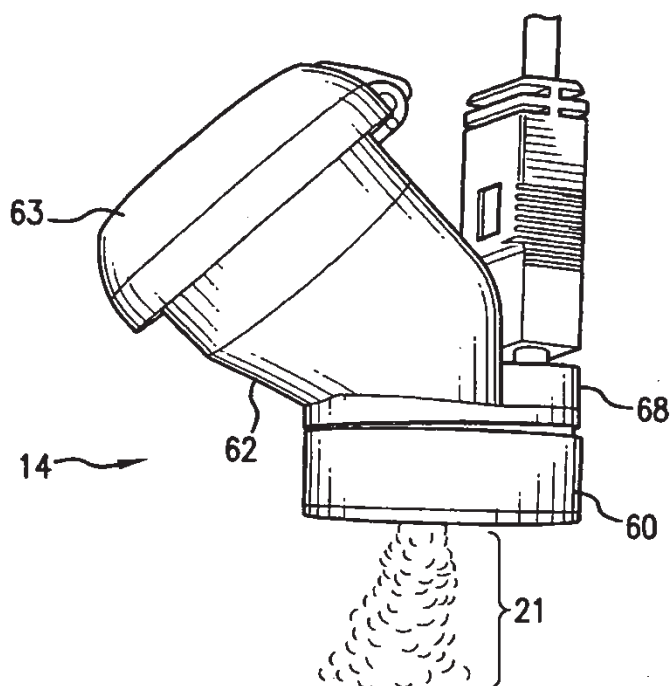


FIG. 5

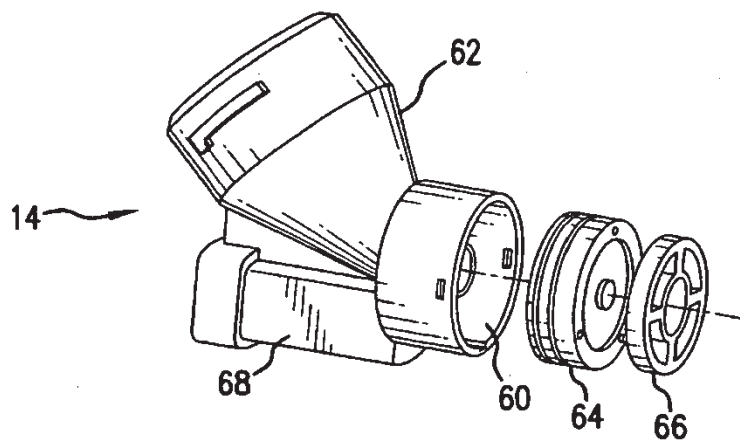


FIG. 6

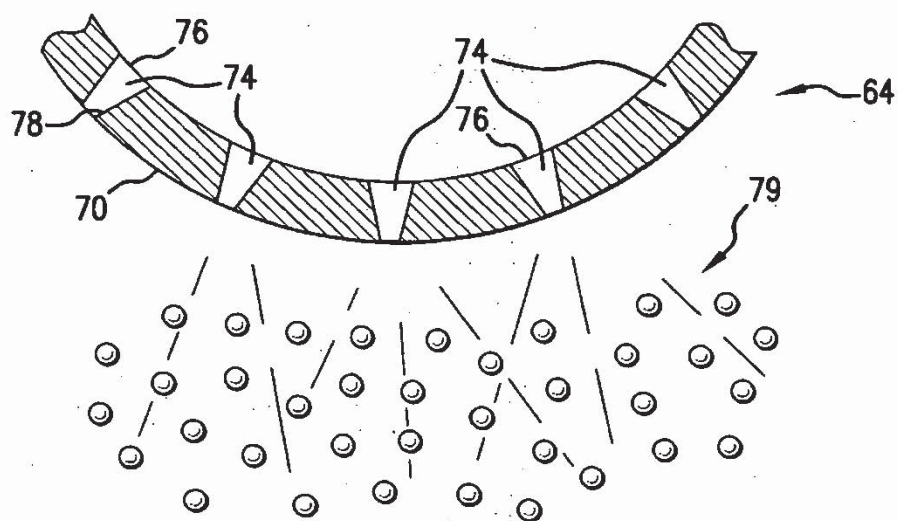


FIG. 7

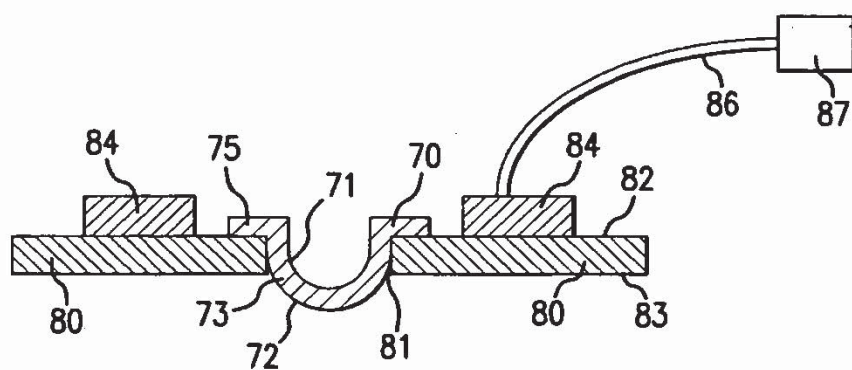
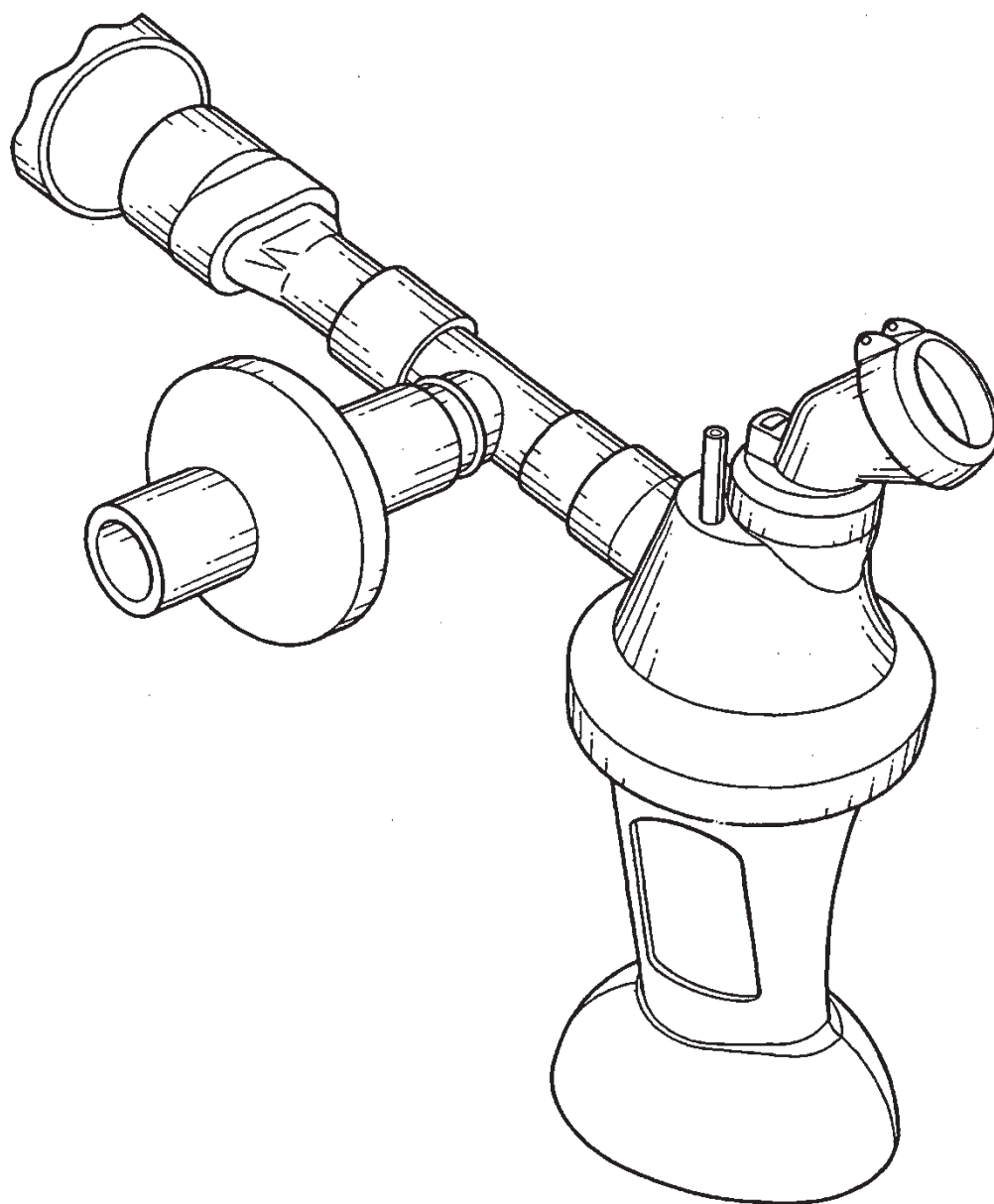


FIG. 8

**FIG.9**

7/11

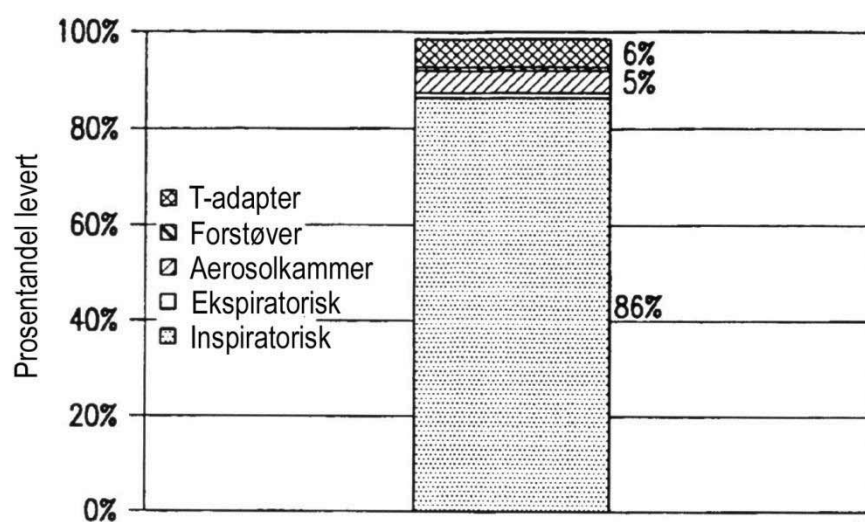


FIG.10

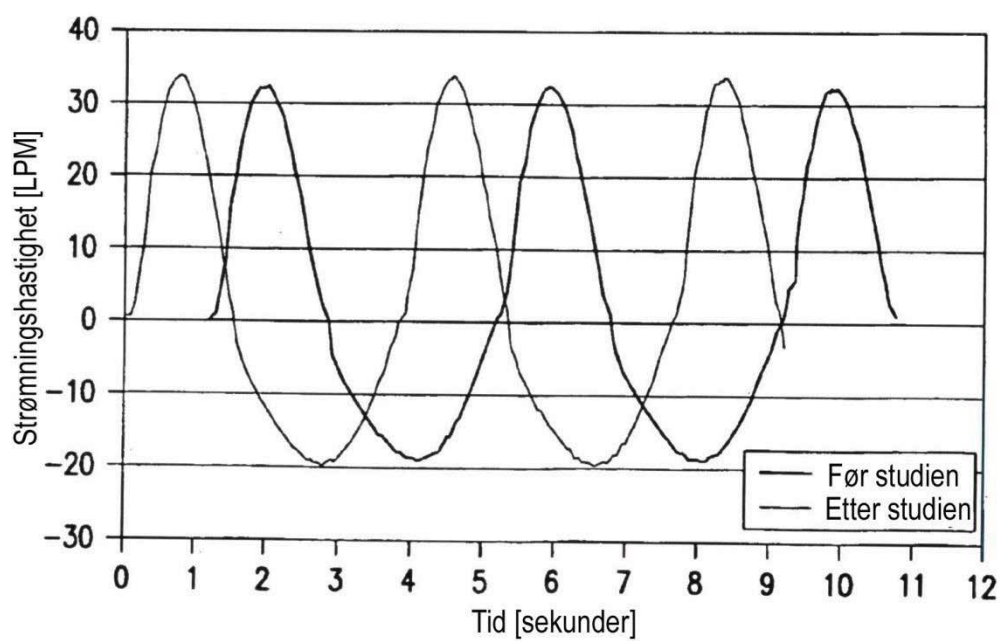


FIG.11

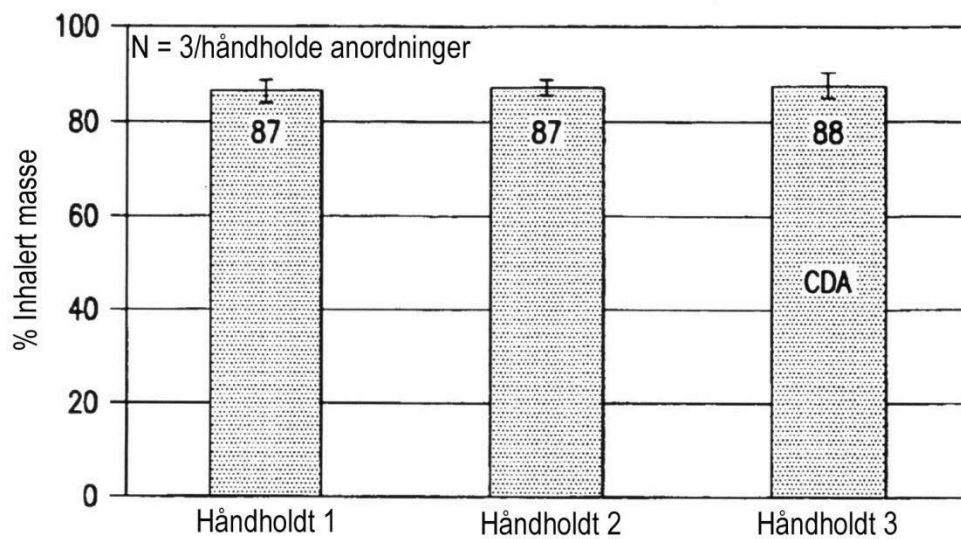


FIG. 12

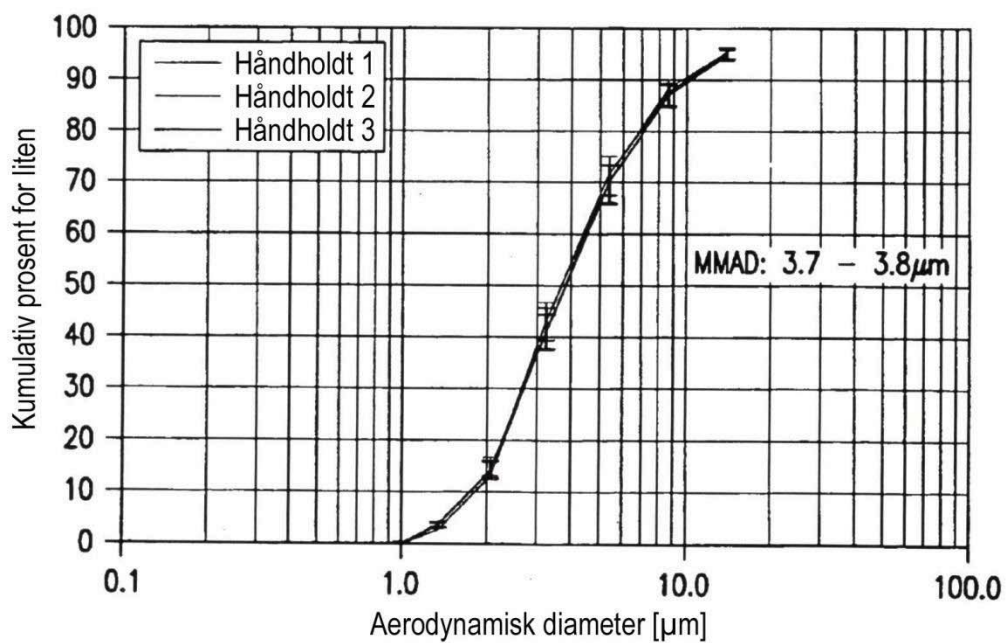


FIG. 13

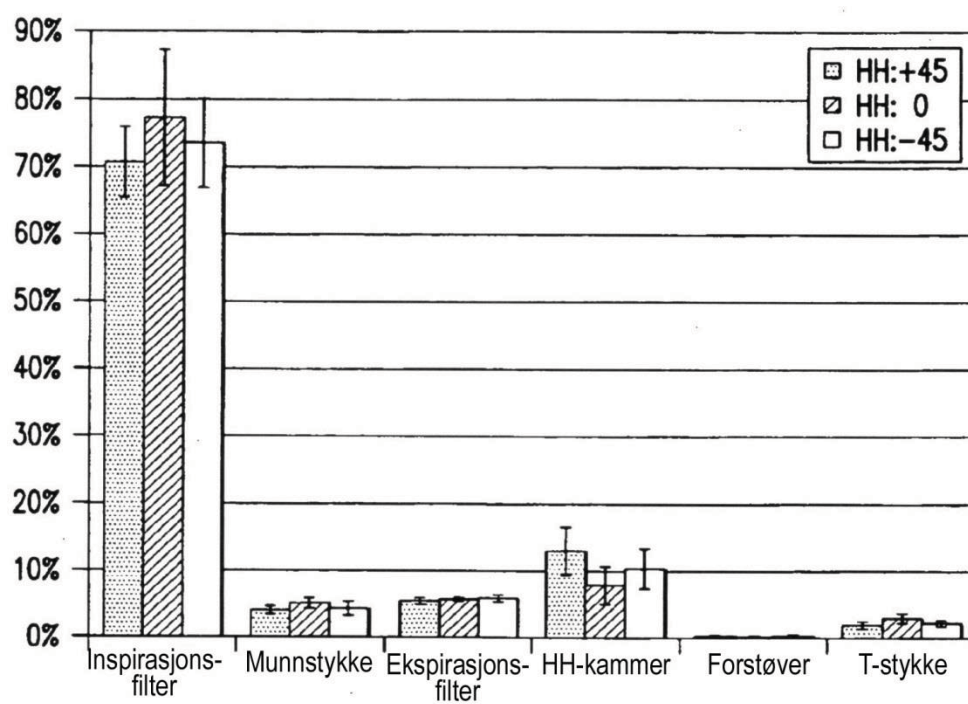


FIG.14

Håndholdt munnstykkedosering vs. strømningshastighet og VMD

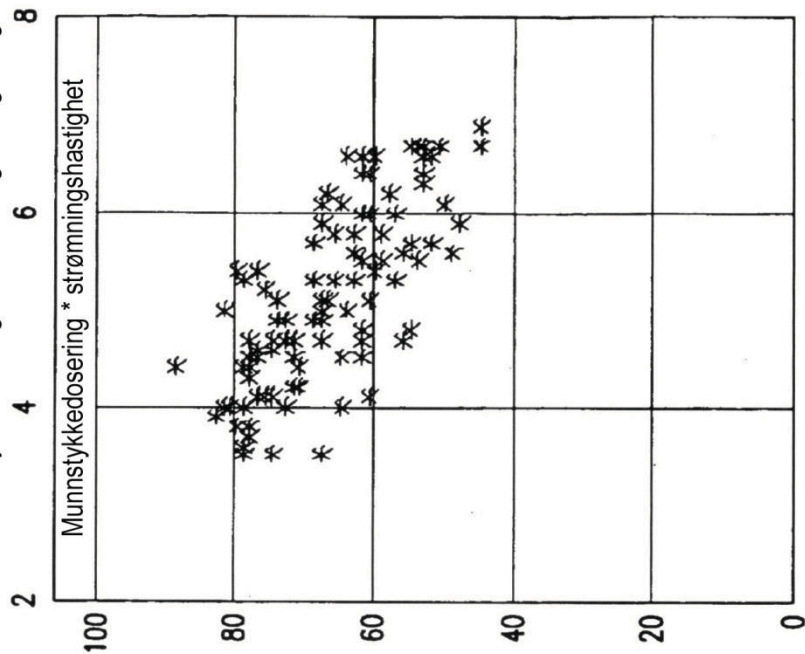


FIG. 15B

Håndholdt munnstykkedosering vs. strømningshastighet og VMD

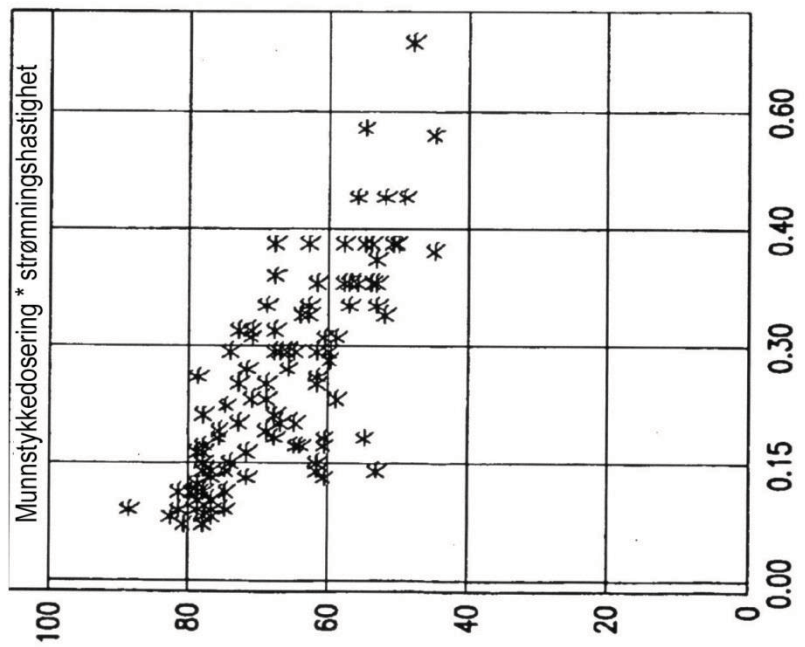


FIG. 15A

Overflateplott håndholdt: levert dosering etter
munnstykket vs. strømningshastighet og VMD

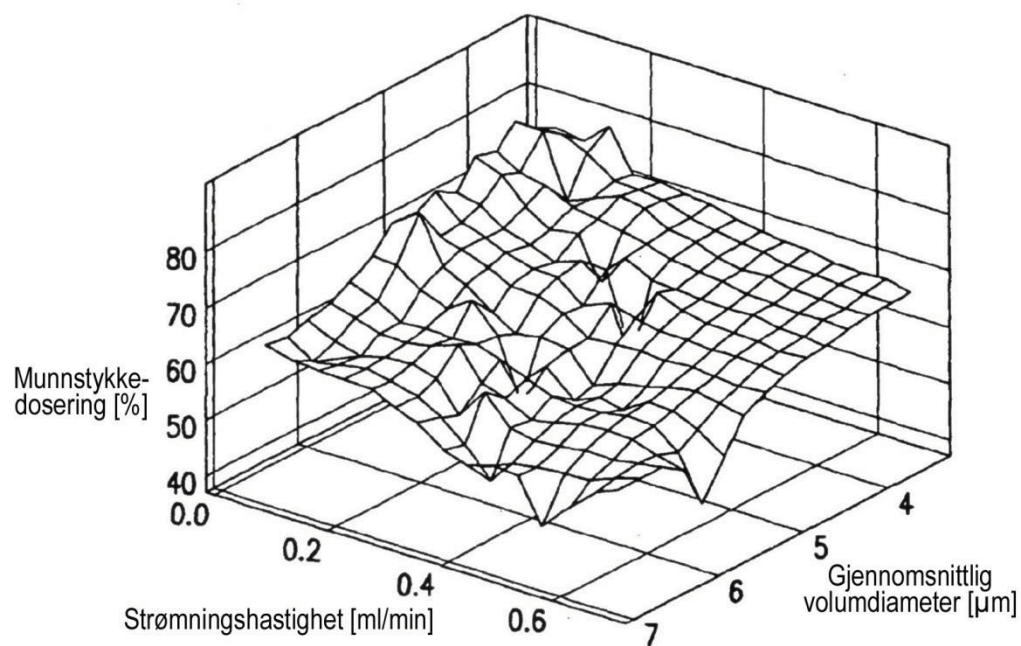


FIG. 16