

Даний винахід стосується двокамерного контейнера для рідин, зокрема лікарських сумішей, для формування доз аерозолів, вільних від пропеленту.

У міжнародній заявці РСТ/EP96/04351 описаний пристрій для видачі без використання пропеленту дозованої кількості рідкого лікарського засобу, призначеного для інгаляційного застосування. Для застосування такого пристрою в зазначених цілях потрібно заповнити контейнери розчинами, що містять активну речовину, так, щоб у них містилися лише невеликі залишки повітря і газу. Недолік такого пристрою полягає в тому, що наявність газових бульбашок приводить до ненадійного і недостатньо точного дозування активної речовини.

Відомий також контейнер для дозованих аерозолів, описаний у публікації W096/03344 міжнародної патентної заявки РСТ/US 95/09384, який можна було б використовувати для дозованих аерозолів, що не містять пропелентів. Зазначений контейнер містить ємність із запірним ковпачком для дозування рідин, що лежить усередині окружного виступу, що у закритому положенні заходить знизу під циліндричне кільце, жорстко зв'язане з запірним ковпачком штуцера, який витісняє частину вмісту ємності під час насування запірного ковпачка на горловину ємності.

Ємність контейнера виконана у вигляді пляшки, а сам контейнер містить нагвинчувану головку і вставку, що вводиться в ємність, яка має усередині одну чи кілька камер. Вставка на своєму верхньому кінці має кільце, що лежить на горловині ємності, коли вставка введена в ємність. Зазначена вставка є елементом, що вводиться в ємність, забезпечуючи її закриття, однак при цьому щільне запирання ємності не забезпечується.

Таким чином, для активних речовин, що розкладаються у розчинах вже через кілька місяців, не було розроблено придатних контейнерів, що дозволили б застосовувати в комерційних масштабах чутливі препарати в дозованих аерозолях, що не містять пропеленту.

В основу винаходу покладена задача розробки контейнера для дозованих аерозолів, що не містять пропелентів, конструкція якого забезпечувала б щільне запирання ємності, у результаті чого досягалося б надійне збереження і застосування дозованих аерозолів, що не містять пропелентів.

Поставлена задача вирішена за допомогою контейнера для дозованих аерозолів, що не містять пропелентів, який складається з ємності і запірного ковпачка для дозування рідин, що має розміщений всередині окружний виступ, який у закритому положенні заходить знизу під циліндричне кільце, і жорстко зв'язаний з ним штуцер, який під час насування запірного ковпачка на горловину ємності витісняє частину вмісту ємності, при цьому, відповідно до винаходу, штуцер містить щонайменше одну камеру, герметизовану від зовнішнього простору двома перегородками, придатними для проколювання канюлею.

Відповідно до вищеописаної конструкції контейнер має дві камери для роздільного збереження активної речовини і розчинника. Контейнер виконаний таким чином, що при встановленні його в пристрій для утворення аерозолу камера, що містить активну речовину, проколюється канюлею; при цьому активна речовина входить у контакт із розчинником і розчиняється. Завдяки роздільному збереженню активної речовини і розчинника термін збереження лікарського препарату може бути істотно збільшений. Активна речовина може перебувати у камері у вигляді порошку, грануляту чи таблетки. Можуть бути присутні також фармакологічно прийнятні допоміжні речовини. Як правило, перевагу мають такі галенові суміші, що полегшують розчинення активної речовини в розчиннику.

Було б доцільно, щоб зазначена камера містила лікарський засіб. Однак можливий і інший не менш доцільний варіант, при якому камера містить активну речовину для інгаляційного застосування.

Було б доцільно, щоб камера містила активну речовину для інгаляційного застосування, однак можливий і інший варіант, при якому камера містить активну речовину, що перебуває у формі таблетки.

Доцільно, щоб ємність контейнера містила розчинник.

Найкраще контейнер працює в тому випадку, коли перегородка камери, що герметизує її від навколишнього середовища, виконана у вигляді перетинки, а перегородка, що герметизує її від внутрішньої порожнини ємності - у вигляді термозварюваної плівки.

Для досягнення найбільшої ефективності в роботі контейнера камера в місцях її приєднання до штуцера має ослаблені ділянки, у результаті чого при проколюванні перетинки і прикладенні тиску до камери остання відривається саме в цих ослаблених ділянках.

Особливу увагу слід звернути на виконання запірного ковпачка для ємності контейнера, призначеного для дозованих аерозолів, вільних від пропеленту, з виконаним усередині виступом, який у закритому положенні заходить знизу під циліндричне кільце і жорстко зв'язаним із запірним ковпачком штуцером, що витісняє частину вмісту ємності під час насування запірного ковпачка на горловину ємності; відмінною ознакою даного ковпачка є те, що штуцер містить щонайменше одну камеру, герметизовану від зовнішнього простору двома перегородками, придатними для проколювання канюлею.

Саме при такому виконанні запірного ковпачка робота всього контейнера в цілому найбільш ефективна.

Застосування описаного вище запірного ковпачка найбільш доцільне тоді, коли камера містить активну речовину для інгаляційного застосування, однак можливий і інший варіант, при якому активна речовина перебуває у формі таблетки.

Найбільша ефективність запірного ковпачка досягається в тому випадку, коли перегородка камери, що герметизує її від навколишнього середовища, виконана у вигляді перетинки, а перегородка, що герметизує її від внутрішньої ємності - у вигляді термозварюваної плівки.

Можливий варіант виконання запірного ковпачка, при якому камера в місцях її приєднання до штуцера має ослаблені ділянки, так що при проколюванні перетинки в результаті прикладення тиску до камери остання відривається в ослаблених ділянках.

Доцільно, щоб перетинка запірного ковпачка була виготовлена з еластичного матеріалу, який герметизує внутрішню порожнину ємності від зовнішнього середовища навіть після проколювання канюлею.

Предметом цього винаходу є також мінітаблетка, яка використовується як носій активної речовини для вільних від пропеленту дозованих аерозолів і містить активну речовину для інгаляційного застосування, а також, при необхідності, фармакологічно прийнятні допоміжні речовини. Відмінною рисою зазначеної мінітаблетки є те, що вона має твердість від 2 до 10 Н/мм<sup>2</sup>.

Було б доцільно, щоб мінітаблетка мала діаметр у діапазоні від 2 до 3 мм і довжину в діапазоні від 1,0

до 4,0мм.

У разі застосування таких мінітаблеток можуть бути додані допоміжні речовини, що сприяють кращому розчиненню таблеток. Також можуть бути додані допоміжні речовини, що підвищують стійкість активних речовин.

Нижче винахід докладніше описується на конкретних прикладах його здійснення з посиланням на прикладені креслення, на яких зображено:

Фіг.1 поздовжній аксіальний переріз контейнера, виконаного відповідно до винаходу, з камерою для прийому активної речовини, причому камера є невід'ємною складовою частиною запірною ковпачка;

Фіг.2 варіант виконання запірною ковпачка з камерою в закритому стані контейнера, причому ємність показана лише умовно;

Фіг.3а-3с інші варіанти виконання запірною ковпачка, виконаного відповідно до винаходу, з камерою;

Фіг.4 поздовжній переріз запірною ковпачка, виконаного відповідно до винаходу у варіанті виконання, у якому камера містить мінітаблетку як запас активної речовини.

На Фіг.1 показаний контейнер 1 згідно з винаходом, що складається з ємності 4 і запірною ковпачка 3. Запірний ковпачок 3 має пристосування - у даному випадку у формі заглибного штуцера 5, через який під час процесу закривання частина вмісту витісняється з ємності і ємність заповнюється практично без повітряних бульбашок. Виступ 6, виконаний на нижньому краї запірною ковпачка 3 по його периферії з внутрішнього боку, заходить у закритому положенні знизу під циліндричне кільце 7, виконане на горловині ємності з зовнішнього боку. У закритому положенні проміжний простір між плоскою частиною запірною ковпачка 3 і верхнім краєм горловини ємності, при необхідності оснащеним для кращого ущільнення круговим ребром 10, заповнено ущільнювальним кільцем 11, завдяки чому внутрішня порожнина ємності 3 герметизується. Внутрішній діаметр ущільнювального кільця 11 підібраний так, що він тісно прилягає до штуцера 5. Отвір (отвори) 8 для видалення повітря може (можуть) бути виконані також і в інших місцях із зовнішнього боку ковпачка, наприклад збоку в циліндричній частині ковпачка.

В іншому варіанті виконання, згідно з Фіг.2а, запірний ковпачок 3 закривається обтискною гільзою 20 з алюмінію. Гільза 20 виконана таким чином, що вона має центральний отвір 21 для пропущення канюлі 22. Цей отвір може бути закрито перетинкою для запобігання від попадання пилу й інших забруднень. Ця пакувальна техніка відома, наприклад, з області виготовлення ампул для ін'єкцій.

В особливому варіанті виконання ємність 4 містить спадаючу внутрішню ємність 4а з гнучкого матеріалу. У кращому варіанті внутрішня ємність може бути закріплена на нижній частині ємності 4 пристроєм 12.

Камера 2 знаходиться в нижній частині штуцера 5, причому вона герметизована від зовнішнього простору перегородкою, наприклад, у формі перетинки 13, і від внутрішньої порожнини 4б ємності перегородкою, наприклад, у формі плівки 14. Перетинка 13 і плівка 14 виготовлені з матеріалу, що легко може бути проколотий канюлею з гострим чи закругленим кінцем. Перетинка 13 виконана переважно з матеріалу, який навіть при його проколюванні канюлею герметизує внутрішню порожнину 4б від навколишнього середовища. Зазвичай перегородки виконані з тонких пластмасових чи алюмінієвих плівок. В одному варіанті виконання перегородка 13 може мати в зоні її з'єднання з бічною стінкою штуцера 5 ослаблені ділянки, завдяки чому при проколюванні перегородки остання розривається в цих ослаблених ділянках. Переважно плівка 14 виконана у вигляді привареної дифузійно-щільної термозварюваної плівки, що при проколюванні відривається; при цьому активна речовина попадає у внутрішню порожнину 4б ємності. Ослаблені ділянки можуть бути розташовані також у зоні нижньої бічної стінки штуцера 5, причому в цьому випадку відривається також і нижня частина бічної стінки штуцера.

Положення перегородки (перетинки 13) можна варіювати в широких межах у внутрішній порожнині штуцера 5, однак у залежності від кількості активної речовини 16 її доцільно розташовувати так, щоб утворена між обома перегородками 13 і 14 внутрішня порожнина, за винятком випадків наявності в ній порошку, містила по можливості мінімальну кількість газу (повітря).

На Фіг.2 показаний також аксіальний переріз горловини ємності з надягнутим запірним ковпачком 3, причому камера 2 виконана інакше.

На Фіг.3а показаний ще один варіант виконання запірною ковпачка згідно з винаходом, у якого внутрішня порожнина заглибного штуцера виконана таким чином, що утворюється напрямна 17 для канюлі для відбору рідини. У даному випадку отвори 8 для видалення повітря розташовані у верхній частині ємності 4. Як вже описано вище, отвори для видалення повітря альтернативно можуть бути розташовані на запірному ковпачку. Камера 2 для прийому активної речовини розташована окремо в нижній частині штуцера 5. Замість проколюваної перегородки 14 можуть бути передбачені ослаблені ділянки 18, так що камера при проколюванні перегородки 13 у результаті прикладення тиску на перегородку 14 відривається на ослабленій ділянці 18. У цьому варіанті виконання перегородка 14 може бути сформована у вигляді дна штуцера 5.

На Фіг.3б і Фіг.3с показані інші варіанти виконання заглибного штуцера 5, а також направляючої 17 для канюлі для відбору рідини.

У варіанті виконання, показаному на Фіг.3б, напрямна 17 переходить у пресову посадку 19. Посадка з натягом розрахована стосовно діаметра і довжини так, що, з одного боку, опір для просування канюлі підтримується невеликим, а з іншого боку, досягається достатній тиск між штуцером і канюлею.

На Фіг.3с показаний варіант виконання з еластичною круглою в перерізі кільцевою прокладкою 20 між штуцером і канюлею, причому канюля не зображена. Не показаний також пристрій, що запобігає ненавмисному зняттю кільцевої прокладки.

Як показано на Фіг.3б і Фіг.3с, нижній кінець заглибного штуцера з перегородкою 14 переважно може бути скошений, переважно під кутом в діапазоні від 20° до 60° відносно осі штуцера. Завдяки цьому полегшується проколювання перегородки «тупою» канюлею, у якої торцева поверхня перпендикулярна осі канюлі. Переваги «тупої» канюлі в порівнянні з «гостро заточеною» канюлею полягають в меншій небезпеці ушкодження для користувача, у менших витратах на обробку при виготовленні торців канюлі й у меншій небезпеці стирання частинок об стінку штуцера при введенні канюлі.

Як показано на Фіг.4, що в основному відповідає Фіг.3а, камера 2 містить активну речовину у формі

маленької таблетки. При цьому в порівнянні з порошкоподібною активною речовиною істотно спрощується внесення активної речовини у форми мінітаблетки згідно з винаходом в камеру 2; з іншого боку, таблетка має переваги, які проявляються, коли перетинка 13 проколюється канюлею і потім таблетка 16а продавлюється через плівку 14. Гарантується, по-перше, що порівняно тверда таблетка не закупорить канюлю, а по-друге, що вся кількість активної речовини камери потрапить у ємність 4. Приймаючи в увагу високоефективні лікарські засоби, звичайно застосовувані в даний час у дозованих аерозолях, точно приготовлений розчин активної речовини є безумовно необхідною умовою в смислі лікарської безпеки. Крім того, при внесенні таблетки в камеру 2 термозварювана поверхня не забруднюється пилом, як це відбувається при заповненні камери порошком.

Таблетка згідно з винаходом має діаметр в діапазоні від 2 до 3мм, переважно від 2,2 до 2,3мм, а також довжину в діапазоні від 1,0 до 4,0мм. Таблетка згідно з винаходом має границю міцності при стисканні від 2 до 10Н/мм<sup>2</sup>. Вимірювання границі міцності при стисканні виробляється таким чином: затискають таблетки між плоскими поверхнями і підвищують зусилля для руйнування таблеток. Таблетки затискають таким чином, що вони торкаються плоских поверхонь уздовж двох твірних (не дном чи верхньою основою). Як границю міцності при стисканні вказують силу, поділену на площу поперечного перерізу (діаметр, помножений на довжину циліндричної таблетки).

Таблетки згідно з винаходом складаються з активної речовини і звичайних допоміжних речовин, застосовуваних при таблетуванні. Перевагу мають активні речовини, що можуть застосовуватися при малому дозуванні, наприклад до 100 мікрограм активної речовини на один прийом. Можна назвати, наприклад, Atrovent, антихолінергетики,  $\beta$ -симпатикоміметики, наприклад Formoterol. Переважними допоміжними речовинами є лактоза (200меш), глюкоза (200меш) і мастило для форм.

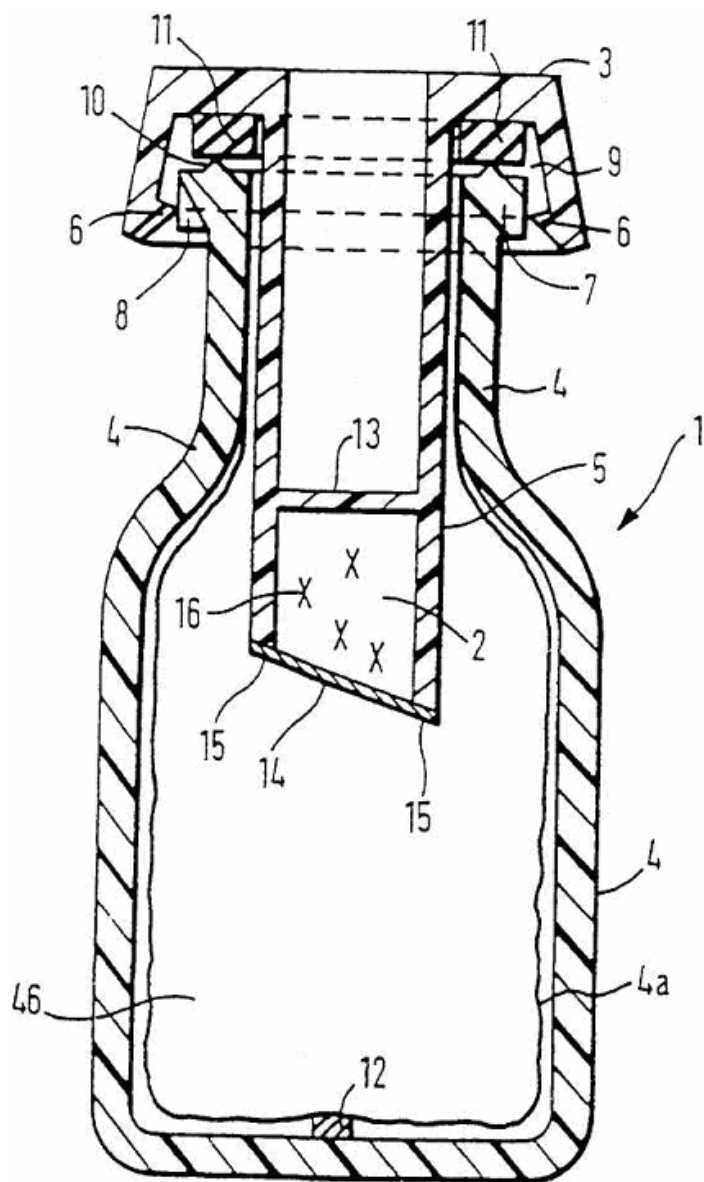
Ємність згідно з винаходом має об'єм розчинника 4мл, що дозволяє приготувувати з однією таблеткою, що важить 0,5мг, 0,5-процентні розчини активної речовини. Як розчинники використовують переважно воду чи етанол або їх суміші. Придатні також і інші фізіологічно стерпні розчинники.

Для відбору рідини з контейнера 1 згідно з винаходом проколюють канюлею перегородки 13 і 14. Кращі варіанти виконання, у яких ємність 4 має здатний легко деформуватися внутрішній мішечок 4а і кінець канюлі при відборі рідини перебуває на половині висоти ємності. У цьому випадку перешкоди від повітряних бульбашок мінімальні. Переважно в якості депо активної речовини використовують мінітаблетку 16а згідно з винаходом.

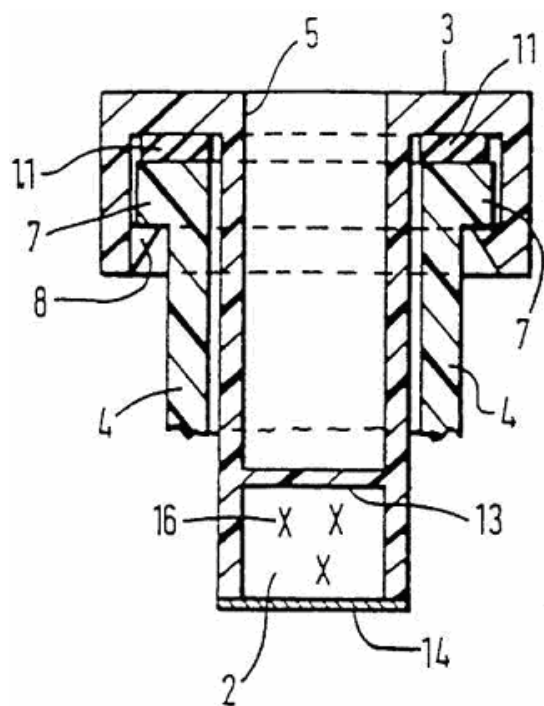
Ємності і запірні ковпачки виготовляють, як правило, із пластмаси. Тому що залита в ємність рідина практично нестислива, система, що складається з ємності і запірного ковпачка, повинна мати достатню деформованість при розширенні рідини під дією тепла. Також при відборі рідини стінки ємності повинні бути досить податливі, відповідно повинні бути здатні в достатній мірі спадати. Перегородка 14 складається, як правило, з тонкої пластмаси. Перегородку 14 переважно виготовляють з тонкої і покритої алюмінієм плівки, що наноситься методом термозварювання.

Для виготовлення таких ємностей, як і для виготовлення запірного ковпачка в розпорядженні фахівця є придатні пластмаси, наприклад поліетилен чи переважно поліпропілен.

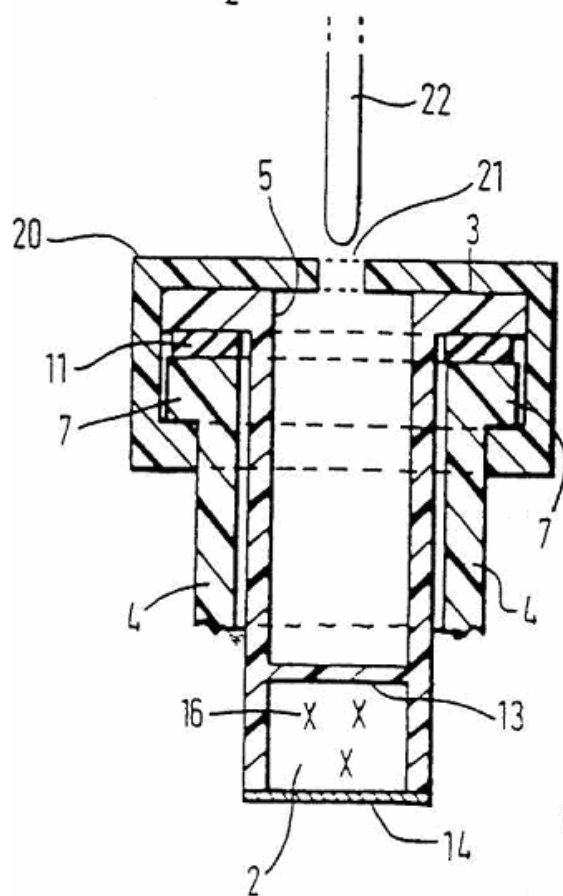
Контейнер згідно з винаходом для лікарських сумішей для інгалятора повинен мати здатність тривалого збереження. Для цього необхідно, щоб розчинник перед вживанням не міг дифундувати з внутрішньої порожнини ємності 4а в камеру 2, що містить активну речовину. Поряд з достатньою товщиною стінки камери, на зовнішні чи внутрішні поверхні камери 2 додатково може бути нанесене алюмінієве покриття. Необхідно відзначити, що встановлення контейнера з камерою 2 в інгалятор не вимагає від пацієнта ніяких інших прийомів, крім тих, котрі необхідні для встановлення звичайного контейнера.



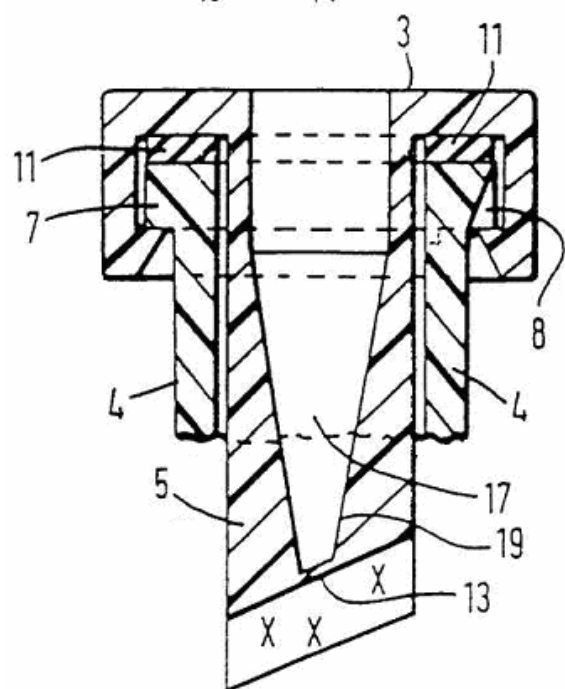
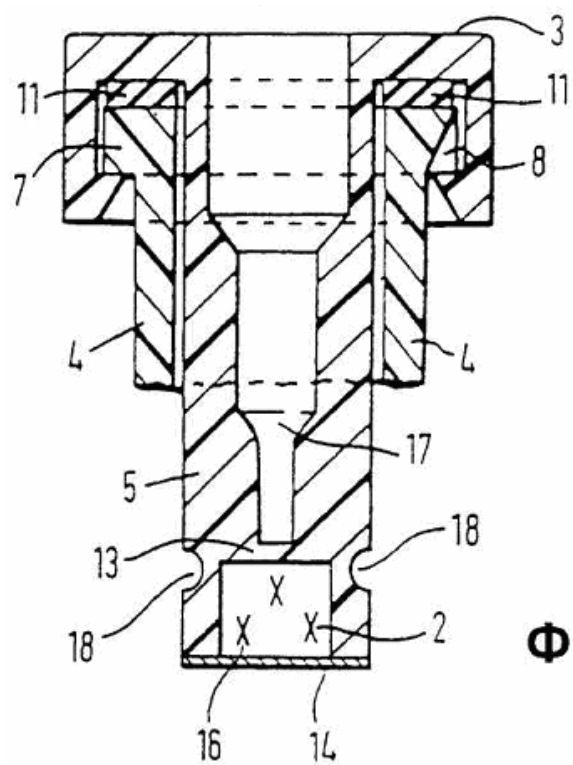
ФИГ. 1

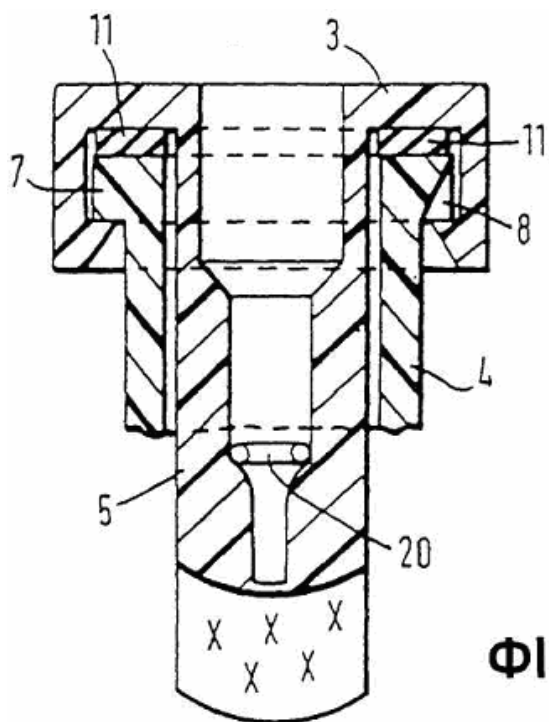


ФИГ. 2

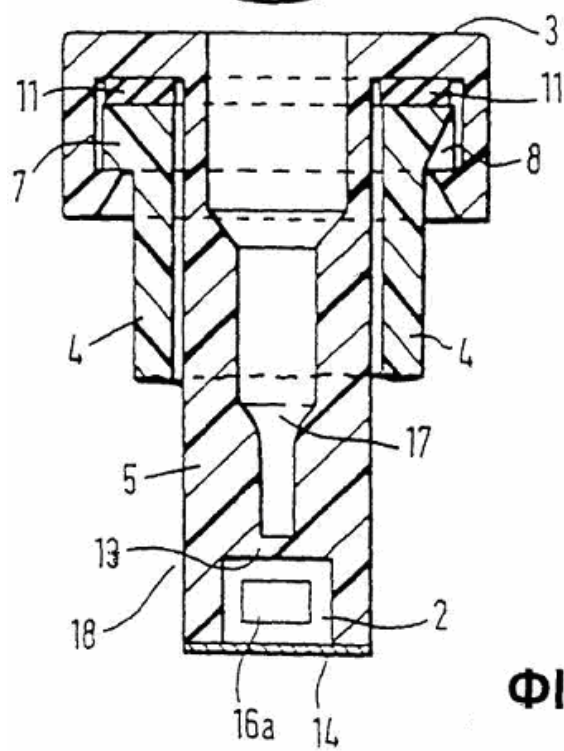


ФИГ. 2a





ΦΙΓ. 3c



ΦΙΓ. 4