(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 033581 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.06

(21) Номер заявки
201590286

(22) Дата подачи заявки
2013.08.23

(51) Int. Cl. *A61M 15/00* (2006.01)

(54) АЭРОЗОЛЬНОЕ ИНГАЛЯЦИОННОЕ УСТРОЙСТВО

(31) **12182122.7**
(32) **2012.08.29**
(33) **EP**
(43) **2015.08.31**
(86) **PCT/EP2013/067514**
(87) **WO 2014/033057 2014.03.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КЬЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
Брамбилла Гаэтано, Джонсон Роберт, Льюис Дэвид Эндрю (IT)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) EP-A2-0132352
US-A-3361306
US-A1-2012085345
GB-A-1219090
US-A-5435297

(57) Изобретение относится к исполнительному механизму (1) для аэрозольного ингаляционного устройства, содержащему корпус, выполненный с возможностью приема аэрозольной емкости (2), содержащей находящуюся под давлением лекарственную форму, мундштук, через который пользователь вдыхает, сопловой блок (5), проход (8) и трубчатый элемент (11), продолжающийся в мундштуке от отверстия прохода в продольной оси, выровненной с продольной осью мундштука. В частности, указанный трубчатый элемент расположен таким образом, чтобы охватывать отверстие прохода внутри углубления. Трубчатый элемент выполнен таким образом, что одно из его концевых отверстий может плотно прилегать к наружной поверхности соплового блока вокруг отверстия прохода таким образом, чтобы находиться на непрерывном пути движения потока по проходу. Подобная конфигурация предусматривает значительное уменьшение невдыхаемой крупной фракции аэрозольного лекарства за счет инерционного соударения и задерживания в исполнительном механизме, а не в ротоглотке, с последующим уменьшением сопутствующих побочных эффектов и кандидоза полости рта у пациента. Наличие трубчатого элемента оказывает минимальное, незначительное воздействие на дозу мелких частиц и на распределение размера (PSD) доставляемых частиц, имеющих аэродинамический диаметр ниже чем 9 мкм.

033581 B1

033581 B1

Область техники

Представленное изобретение относится к области ингаляторов для лекарств и в частности к усовершенствованию аэрозольных устройств для переноса в дыхательную систему пациента и в частности в легкие, посредством пероральной ингаляции, отмеренной дозы лекарства, содержащегося в находящемся под давлением дозирующем контейнере.

Уровень техники изобретения

Хорошо известно применение аэрозольных ингаляционных устройств для введения посредством ингаляции лекарств в виде аэрозоля. Среди устройств, доступных для доставки лекарств в легкие, широко используются находящиеся под давлением дозирующие ингаляторы (pMDI).

pMDI представляют собой аэрозольные системы доставки, выполненные с возможностью доставки лекарства, в состав которого входит сжиженный под давлением вытесняющий газ и факультативно, по меньшей мере, одна подходящая добавка. pMDI выполняют с возможностью дозирования предварительно заданного количества лекарства, полностью растворенного (в растворе) или в виде тонко измельченных твердых частиц, диспергированных или суспендированных в лекарственной форме, и с возможностью распределения дозы в виде ингаляционного аэрозольного облака или струи.

На фиг. 1 показан общепринятый pMDI. pMDI содержит исполнительный механизм 1, содержащий, в своей вертикальной полой части, корпус, выполненный с возможностью приема емкости 2. Емкость 2 заключает в себе лекарственную форму, в которой лекарство находится в растворе или в суспензии с системой вытеснения с низкой точкой кипения, необязательно содержащей, по меньшей мере, одну подходящую фармацевтически приемлемую добавку. Емкость 2 обычно снабжена дозирующим клапаном, имеющим полый клапанный шток 3 для дозирования отдельных доз лекарственного средства. Дозу распределяют в виде ингаляционного облака или струи 4.

Типичные исполнительные механизмы 1 имеют сопловой узел или сопловой блок 5, который принимает полый клапанный шток 3 аэрозольной емкости 2. Сопловой блок 5 образует стенки приемника 13 клапанного штока, расширительной камеры или отстойника 6, и проход 7, который заканчивается в отверстии 8, имеющем увеличенную секцию с формой усеченного конуса, оканчивающуюся цилиндрическим участком с параллельными сторонами.

Проход 7 сквозь отверстие 8 служит для проталкивания аэрозольной лекарственной формы в мундштук, в направлении отверстия 10 мундштука и содействует распылению аэрозольной лекарственной формы. Традиционно проход 7 предоставляется таким образом, что его продольная ось выровнена с продольной осью 9 мундштука исполнительного механизма, так что аэрозоль выходит из прохода в среднем направлении в сторону отверстия 10 мундштука. Продольная ось прохода 7 в сопловом блоке 5, выровненная с продольной осью 9 мундштука, обычно расположена под углом, большим или равным 90°, предпочтительно в диапазоне от приблизительно 90 до приблизительно 120°, а более предпочтительно от приблизительно 90 до приблизительно 110° в направлении продольной оси полого клапанного штока 3 аэрозольной емкости 2. Вследствие этого, когда емкость 2 приводят в действие, лекарственная форма, содержащая газ-вытеснитель, движется по штоку 3 и расширяется внутри расширительной камеры 6 перед вытеснением через проход 7 из своего отверстия 8 в направлении отверстия 10 мундштука. Вследствие этого, лекарственная форма распыляется в направлении, проходящем под углом от приблизительно 90 до приблизительно 120° и предпочтительно 110° относительно продольной оси аэрозольной емкости 2.

В известных pMDI лекарство выделяется в ответ на воздействие пользователя, выполняемое посредством передвижения емкости относительно клапанного штока, в то же самое время лекарство вдыхается пользователем через отверстие мундштука, создавая воздушный поток, поступающий из промежутков между внешними стенками емкости и внутренними стенками вертикальной части исполнительного механизма, расположенными выше по потоку от мундштука.

Обычно в подобных устройствах, отсутствует или имеется небольшое ограничение воздушного потока между поступающим воздухом и мундштуком. По этой причине пользователем устройства может создаваться существенный воздушный поток, а вследствие того, что лекарство выстреливает в воздушный поток в том же самом направлении, что и воздушный поток, эффект состоит в том, что испускаемые частицы лекарства могут передвигаться с достаточно существенными скоростями, например, свыше 40 м/с, когда они достигают мундштук. Так как ингаляторы данного типа обычно выполняют, чтобы они были как можно меньше для практического удобства пользователей, расстояние между точкой, в которой лекарство выстреливает в воздушный поток, и ртом пациента обычно достаточно маленькое, так что имеется небольшое расстояние для уменьшения инерции частиц лекарства, с результатом, что крупные, невдыхаемые (аэродинамический диаметр >9 мкм) аэрозольные частицы могут воздействовать и оседать во рту, горле и стенках глотки.

Обычно это нежелательно, поскольку лекарства разрабатывались для доставки в дыхательную систему и могут не оказывать соответствующее влияние при оседании во рту и горле, потенциально вызывая кандидоз полости рта и дисфонию и системные побочные эффекты, при возможности поступления в желудочно-кишечный тракт за счет глотания.

Данные эффекты в настоящее время можно предотвращать за счет применения дополнительных

устройств, разделителей или удерживающих камер, например Volumatic™ и AeroChamber Plus™, которые способны предотвращать большую долю крупных частиц из дозы аэрозоля, достигающих пациента.

Делались различные попытки модифицировать распылительные характеристики ингаляторов.

GB-A-2279879 и EP-A-0839544 раскрывают ингаляторы, в которых воздухоприемники расположены таким образом, что в процессе ингаляции создается воздушный поток, который имеет составляющую, направленную в сторону от мундштука в направлении распыляемого аэрозоля. Обратная составляющая воздушного потока предназначена для создания турбулентности и замедления скорости частиц лекарства.

EP-A-862921 раскрывает аналогичные устройства, содержащие также регулятор потока, отжимаемый вручную для разгерметизации воздухоприемников.

WO 93/05837 и US-A-4972830 раскрывают ингаляторы, в которых проход, который направляет находящееся под давлением лекарство из емкости в камеру, имеет особые конфигурации для уменьшения скорости спрея и повышения рассеивания лекарства в воздушном потоке.

EP-A-0412648 раскрывает ингалятор, в котором отклонитель с формой усеченного конуса с небольшим проходом расположен на пути спрея перед мундштуком. Говорят, что капли аэрозоля в основном проходят через небольшой проход, замедляются и должны вдыхаться, пока вытесняющий газ в основном отклоняется в сторону от мундштука из ингалятора.

WO 00/50112 относится к исполнительным механизмам, выполненным с возможностью предотвращения воздушного потока благодаря пациенту поблизости от прохода соплового блока.

Три следующие заявки следуют аналогичному принципу, направленному на очень похожие устройства:

WO 2008/023014, в которой выпуск исполнительного механизма, через который пользователь вдыхает, имеет, по существу, замкнутую заднюю концевую секцию, которая отделяет выпуск от корпуса таким образом, что при ингаляции, воздушный поток втягивается, по существу, из наружной периферийной поверхности выпуска;

WO 2008/023015, в которой выпуск содержит по меньшей мере один путь прохождения потока, который обеспечивает, по существу, кольцевой воздушный поток, чтобы обеспечить огражденный воздушный поток;

WO 2008/023018, в которой выпуск сопла, соединенный или образованный в виде единого целого с выпуском исполнительного механизма, присутствует в виде образованного отдельно от соплового блока составного элемента и может быть снабжен одним или более воздухоприемниками различных форм, расположенных вокруг выпуска прохода соплового блока.

Однако, в данных случаях характеристики доставки лекарственного средства не считаются идентичными продукту общепринятого pMDI; и некоторые из данных устройств также являются объемными и неудобными, чтобы пациенты носили их с собой, часто приводя к уменьшению комплаенса пациентов.

В WO 2012/032088 исполнительный механизм выполнен таким образом, что распыленный спрей может испускаться из прохода с продольной осью, которая совпадает с продольной осью емкости. Однако правильное применение данного исполнительного механизма зависит от усилия на вдохе и согласованного действия пациента, кроме того, изготовление подобного устройства является более сложным и дорогим, чем общепринятое pMDI.

EP-A2-0132352, US 3361306 и US-A1-2012/0085345 описывают устройства для распределения лекарств из находящихся под давлением контейнеров, имеющих выпускной патрубок, снабженный внутри выпускным элементом, имеющим небольшой (капиллярный канал), расположенный на одном конце, для приема содержимого, выпускаемого из находящегося под давлением контейнера и оканчивающийся с другой стороны выпуском, направленным в сторону выпускного конца патрубка. Но данные устройства не предназначены для пероральной ингаляции лекарственных средств для лечения легочных, или пульмональных, заболеваний, но просто находятся в устройствах для введения спрея для локальной обработки состояний носа, рта или горла. Фактически их форма, в которой угол между продольной осью прохода (выпуска аэрозоля) и продольной осью клапанного штока емкости ниже чем 90°, делает данные устройства не подходящими для введения в легкие продукта посредством пероральной ингаляции. Кроме того форма патрубка явно не похожа на мундштук ингалятора.

В виду сказанного выше, сохраняется потребность в таких исполнительных механизмах и дозирующих ингаляторах, которые обеспечивают возможность удаления существенной доли невдыхаемых частиц или капель из аэрозольного облака перед распределением аэрозольного облака через отверстие мундштука, не влияя на другие параметры испускаемого аэрозоля, например, на распределение размера частиц (PSD) и вдыхаемую дозу, и без увеличения размера или значительного изменения формы ингалятора.

Сущность изобретения

Данные требования решаются посредством модифицированного исполнительного механизма pMDI и способа его применения, которые определены в сопровождающей формуле изобретения.

Согласно одному аспекту изобретения предоставлен исполнительный механизм для аэрозольного ингаляционного устройства, содержащий корпус, выполненный с возможностью приема аэрозольной

емкости, содержащей находящуюся под давлением лекарственную форму, снабженный дозирующим клапаном, имеющим полый клапанный шток, мундштук, оканчивающийся отверстием мундштука, через которое пользователь вдыхает, при этом продольная ось мундштука расположена под углом, большим или равным 90°, в направлении продольной оси полого клапанного штока, сопловой блок, образующий приемник клапанного штока, расширительную камеру или отстойник и проход для продвижения аэрозольной лекарственной формы в направлении отверстия мундштука, отличающийся наличием трубчатого элемента, проходящего в мундштук из отверстия прохода в продольной оси, выровненной с продольной осью мундштука исполнительного механизма и совпадающей с продольной осью прохода. В частности, указанный трубчатый элемент расположен таким образом, чтобы охватывать отверстие прохода внутри углубления.

Предпочтительно трубчатый элемент выполнен таким образом, что одно из его концевых отверстий может плотно прилегать к наружной поверхности соплового блока вокруг отверстия прохода таким образом, чтобы находиться на непрерывном пути движения потока по проходу.

Более предпочтительно трубчатый элемент выполнен таким образом, что одно из его концевых отверстий плотно пригнано к наружной поверхности соплового блока, вокруг отверстия прохода, таким образом, чтобы находиться на непрерывном пути движения потока по проходу.

В альтернативном варианте осуществления трубчатый элемент может быть приварен к наружной поверхности соплового блока, вокруг отверстия прохода.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления, трубчатый элемент может быть образован на боковой части формованного полого цилиндрического объекта, подходящего для плотной пригонки к наружной стороне соплового блока, закрывая его боковые поверхности таким образом, чтобы трубчатый элемент находился на непрерывном пути движения потока по проходу.

В дополнительном предпочтительном альтернативном варианте осуществления, трубчатый элемент, сопловой блок, корпус для аэрозольной емкости и мундштук образуют сформованный в виде единой детали исполнительный механизм.

Трубчатый элемент имеет внутренний диаметр от 2 до 15 мм, предпочтительно от 3 до 12 мм, даже более предпочтительно от 5 до 7 мм, а особо предпочтительный диаметр приблизительно равен 6 мм.

Трубчатый элемент имеет длину, т.е. расстояние между его отверстиями, от 2 до 20 мм, предпочтительно от 3 до 15 мм, даже более предпочтительно от 8 до 12 мм, а особо предпочтительные длины приблизительно равны 9, 10 и 11 мм.

Трубчатый элемент также может иметь обычную толщину для данного типа устройств, известную квалифицированным специалистам в данной области, однако, подходящая толщина трубчатого элемента может составлять от 0,1 до 3 мм или более, предпочтительно от 0,2 до 2 мм, более предпочтительно от 0,8 до 1,2 мм, а наиболее предпочтительно 1 мм.

Трубчатый элемент или формованный полый цилиндрический объект, содержащий на своей боковой стороне трубчатый элемент, подходящий для плотной пригонки к наружной стороне соплового блока, может быть образован из одного и того же материала, что и сопловой блок, или из другого материала специально подходящего для этих целей.

Согласно дополнительному аспекту изобретения, предоставлен формованный полый цилиндрический объект, подходящий для плотной пригонки к наружной стороне соплового блока исполнительного механизма для ингаляторов pMDI, закрывающий его боковые поверхности и содержащий на своей боковой стороне трубчатый элемент таким образом, что трубчатый элемент находится на непрерывном пути движения потока по проходу соплового блока.

Согласно еще одному аспекту изобретения, предоставлен ингалятор, содержащий исполнительный механизм по любому аспекту или варианту осуществления, описанному в данном документе, и емкость, имеющую дозирующий клапан и содержащую находящуюся под давлением лекарственную форму. Емкость содержит клапанный шток, подлежащий установке в приемник клапанного штока, образованного в сопловом блоке.

Согласно еще одному аспекту, предоставлен исполнительный механизм дозирующего ингалятора. Исполнительный механизм содержит корпус, имеющий мундштук и участок приема емкости, выполненный с возможностью приема емкости. Исполнительный механизм дополнительно содержит сопловой блок, расположенный внутри корпуса и образующий приемник клапанного штока, выполненный с возможностью приема клапанного штока емкости, проход в сообщении по текучей среде с приемником клапанного штока для продвижения аэрозольной лекарственной формы в направлении отверстия мундштука и трубчатый элемент, проходящий в мундштуке из отверстия прохода в продольной оси, выровненной с продольной осью мундштука исполнительного механизма и совпадающей с продольной осью прохода.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предоставлен набор деталей, содержащий исполнительный механизм аэрозольного ингаляционного устройства, формованный полый цилиндрический объект, подходящий для плотной пригонки к наружной стороне соплового блока, и аэрозольную емкость, содержащую находящуюся под давлением лекарственную форму.

Согласно еще одному аспекту предоставлен способ, в котором исполнительный механизм по любому аспекту или варианту осуществления, описанному в данном документе, используется для распределе-

ния аэрозольной лекарственной формы из емкости. Способ может использоваться для распределения аэрозольной лекарственной формы без взаимодействия с организмом человека или животного. Например, способ может использоваться для распределения аэрозольной лекарственной формы при заправке дозирующего ингалятора.

Еще одним аспектом изобретения является применение исполнительного механизма, содержащего трубчатый элемент согласно любому аспекту или варианту осуществления, описанному в данном документе, для уменьшения невдыхаемой дозы и последующего потенциального ротоглоточного оседания распределенной аэрозольной лекарственной формы при приведении ингалятора в действие.

Наличие трубчатого элемента согласно изобретению влияет на воздушный поток внутри мундштука исполнительного механизма, создавая область низкой скорости непосредственно за отверстием прохода и изменяя динамику расширения мгновенно вскипающей жидкости, испускаемой из прохода, в результате чего получаются значительные преимущества по сравнению с предшествующим уровнем техники.

Среди главных преимуществ одно состоит в значительном уменьшении невдыхаемой крупной фракции аэрозольного лекарства за счет инерционного соударения и задерживания в исполнительном механизме, а не в ротоглотке. Вдыхаемая фракция часто связана с системными побочными эффектами и кандидозом полости рта и дисфонии (в случае лечения ингаляционными кортикостероидами).

В дополнение, наличие трубчатого элемента оказывает минимальное, незначительное воздействие на распределение размера (PSD) доставляемых частиц, имеющих аэродинамический диаметр ниже, чем 9 мкм. Фактически PSD, наблюдаемое in vitro при использовании каскадного импактора Андерсена (ACI), оснащенного USP горловиной (устройство 1, фармакопея США-USP34-NF29), очень даже сравнимо с PSD общепринятого исполнительного механизма.

Исполнительный механизм согласно изобретению, задерживающий крупную дозу на стенке трубчатого элемента посредством инерционного соударения, может устранять потребность в дополнительных устройствах, разделителях или задерживающих камерах, например Volumatic™ и AeroChamber Plus™, которые предотвращают достижение пациента большой доли крупных частиц из дозы, но создают резкие изменения в PSD относительно продуктов "только исполнительного механизма". Это уменьшает необходимость содержать такие дополнительные устройства, которые являются громоздкими и представляют собой дополнительный фактор, учитывающий согласие пациента.

Минимизируется так называемый "эффект холодного фреона", в котором аэрозоль с высокой скоростью ударяется в заднюю часть горла, вызывающий икоту и заставляющий пациентов преждевременно останавливать ингаляцию.

Генерируемый пациентом воздушный поток идентичен воздушному потоку, генерируемому в исполнительном механизме общепринятого MDI без трубчатого элемента согласно изобретению. Продолжительность струи и способ применения пациентом также не затрагиваются.

Данный тип исполнительного механизма совместим с технологией приготовления аэрозольной лекарственной формы для pMDI, основанной на гидрофторалканных (HFA) газах-вытеснителях. Аэрозольной лекарственной формой может быть лекарственная форма в виде аэрозольного раствора или лекарственная форма в виде аэрозольной суспензии. Аэрозольная лекарственная форма может содержать по меньшей мере один активный ингредиент в газе-вытеснителе или в системе газ-вытеснитель/растворитель и, необязательно, дополнительные эксципиенты. В частности с лекарственной формой в виде раствора, содержащего спиртовой сорастворитель, может иметься необязательный компонент с низкой летучестью, например, глицерин.

Производительность данного типа исполнительного механизма на протяжении срока годности емкости является адекватной.

Любые возможные отложения лекарства в трубчатом элементе или в мундштуке исполнительного механизма могут быть удалены посредством общепринятых технологий мойки.

Приведенные выше и другие эффекты будут проиллюстрированы дальше со ссылкой на иллюстративные варианты осуществления, описанные со ссылкой на чертежи.

Краткое описание чертежей

Далее в качестве примера будет сделана ссылка на сопровождающие чертежи, на которых

фиг. 1 представляет собой схематичное изображение в продольном разрезе общепринятого находящегося под давлением дозирующего ингалятора (pMDI) согласно предшествующему уровню техники;

фиг. 2 представляет собой схематичное изображение в продольном разрезе исполнительного механизма pMDI варианта осуществления изобретения;

фиг. 3A представляет собой схематичное изображение в продольном разрезе исполнительного механизма pMDI еще одного варианта осуществления изобретения, представляющего пустотелый формованный полый цилиндрический объект (черным), содержащий на своей боковой стороне трубчатый элемент, подходящий для плотной пригонки к наружной стороне соплового блока;

фиг. 3B представляет собой увеличенное изображение исполнительного механизма фиг. 3A части, содержащей полый цилиндрический объект фиг. 3A;

фиг. 3C представляет собой вид спереди исполнительного механизма pMDI фиг. 3A;

фиг. 4 представляет собой увеличенное изображение в разрезе части исполнительного механизма pMDI согласно варианту осуществления, на котором показаны выступы, обозначающие диаметр (D) и длину (L) трубчатого элемента;

фиг. 5 представляет собой увеличенное изображение в разрезе части исполнительного механизма pMDI согласно варианту осуществления, на котором внутренний диаметр трубчатого элемента был шире, чем коническая часть соплового блока исполнительного механизма;

фиг. 6-15 и фиг. 18-19 представляют графики или изображения результатов тестов, выполняемых в примерах.

Фиг. 6: Взаимосвязь между отношением длины/диаметра трубчатого элемента и осадком во впускном порту.

(Количество емкостей для каждого образца n=2 или 3).

Фиг. 7: Взаимосвязь между отношением длины/диаметра трубчатого элемента и FPD.

(Количество емкостей для каждого образца n=2 или 3. Пунктирная линия обозначает FPD той же самой лекарственной формы, доставленной из общепринятого исполнительного механизма).

Фиг. 8: Данные массы порций на протяжении срока годности емкости для лекарственной формы BDP 250 соединены с исполнительным механизмом, имеющим прототип 204 трубчатого элемента. (Пунктирные линии представляют ±15% средней зарегистрированной массы порций).

Фиг. 9: Микроскопические изображения отверстия прохода и трубчатого элемента, сделанные после каждых 20 доз (пронумерованных) на протяжении срока годности емкости.

Фиг. 10: температурные следы струи для лекарственной формы BDP 250 табл. 1, доставляемой через исполнительный механизм с прототипом 204 трубчатого элемента и общепринятый исполнительный механизм, (количество емкостей для каждого образца n=5.

Фиг. 11: Сравнение эффективности кленила 250 с общепринятым исполнительным механизмом (в поставляемом виде) и с исполнительным механизмом с прототипом 204 трубчатого элемента.

Фиг. 12: Сравнение эффективности кленила 200 с общепринятым исполнительным механизмом (в поставляемом виде) и с исполнительным механизмом с прототипом 204 трубчатого элемента.

Фиг. 13: Сравнение эффективности кленила 100 с общепринятым исполнительным механизмом (в поставляемом виде) и с исполнительным механизмом с прототипом 204 трубчатого элемента.

Фиг. 14: Сравнение эффективности кленила 50 с общепринятым исполнительным механизмом (в поставляемом виде) и с исполнительным механизмом с прототипом 204 трубчатого элемента.

Фиг. 15: Сравнение эффективности фостаира (беклометазона дипропионат-формотерола фумарата дигидрат (100-6 мкг/50 мкл) с общепринятым исполнительным механизмом (в поставляемом виде) и с исполнительным механизмом с прототипом 204 трубчатого элемента.

Фиг. 16A представляет собой схематичное изображение в продольном разрезе исполнительного механизма pMDI варианта осуществления изобретения, представляющее сформованный в виде единой детали исполнительный механизм плюс сопловой трубчатый элемент со сглаженным уклоном между участком с формой усеченного конуса отверстия прохода и отверстием трубки

Фиг. 16B представляет собой вид спереди исполнительного механизма pMDI фиг. 16A

Фиг. 17A представляет собой схематичное изображение в продольном разрезе исполнительного механизма pMDI варианта осуществления изобретения, представляющее сформованный в виде единой детали исполнительный механизм плюс сопловой трубчатый элемент со ступенчатой деталью между отверстием прохода и отверстием трубки.

Фиг. 17B представляет собой увеличенное изображение ступенчатого исполнительного механизма фиг. 17A в части трубчатого элемента.

Фиг. 17C представляет собой вид спереди ступенчатого исполнительного механизма фиг. 17A.

Фиг. 18: Сравнение эффективности Кленила Композитума (беклометазона дипропионат-салбутамол (100-6 мкг/воздействие) с общепринятым исполнительным механизмом (в поставляемом виде) и с исполнительным механизмом с прототипом 270 трубчатого элемента.

Фиг. 19: Сравнение эффективности тройной комбинации беклометазона дипропионата (BDP), формотерола фумарата (FF) гликопиррония бромида (GLY) 100-6-12,5 мкг/воздействие с общепринятым исполнительным механизмом и с исполнительным механизмом с прототипом 270 трубчатого элемента.

Фиг. 20 (A)-(D) представляет альтернативные варианты осуществления трубчатого элемента согласно изобретению.

Определения

Термины "активное лекарственное средство", "активный ингредиент", "активный", "активное соединение" "активное вещество" и "терапевтическое средство" используют в качестве синонимов.

Термины "сопловой блок" или "сопловой узел" используют в качестве синонимов для определения почти цилиндрического элемента, который вмещает клапанный шток аэрозольной емкости и направляет испускаемую дозу в направлении мундштука. Он строго продолжается в корпусе исполнительного механизма, выполненном с возможностью приема емкости из центрального внутреннего положения его основания.

Как используется в данном описании, термин "выровненные" при ссылке на две оси означает "сов-

падающие или параллельные друг другу".

Термин "продольная ось" относится к центральной продольной оси соответствующей вогнутости составного элемента.

"Вдыхаемая фракция", также называемая "фракция мелких частиц" относится к индексу процентного содержания активных частиц, которые достигнут глубоких легких у пациента.

Вдыхаемая фракция вычисляется как отношение между "вдыхаемой дозой" и "доставленной дозой". Их оценивают in vitro с использованием многоступенчатого каскадного импактора, например, каскадного импактора Андерсена (Устройство 1, Фармакопея США-USP34-NF29), оснащенного горловиной USP, определяемой также как впускной порт, согласно методикам, описанным в общих Фармакопеях.

"Доставленную дозу" определяют из кумулятивного осаждения в устройстве, тогда как "вдыхаемую дозу", определяемую также, как "доза мелких частиц", вычисляют из оседания на стадии 3 (S3) на фильтре (AF), соответствующего частицам ≤4,7 мкм.

"Невдыхаемой" дозой является количество более крупных аэрозольных частиц, которые, при ингаляции, сталкиваются внутри рта и горла пациента и могут быть проглочены, потенциально вызывая побочные эффекты. Ее определяют по количеству испускаемых аэрозольных частиц, блокируемых на уровне горловины USP.

Подробное описание изобретения

Далее будут описаны иллюстративные варианты осуществления изобретения со ссылкой на чертежи. Признаки вариантов осуществления могут быть объединены друг с другом если конкретно не утверждается иное.

Фиг. 2 представляет собой схематичное изображение в поперечном разрезе, сделанном вдоль плоскости центральной симметрии, исполнительного механизма (1) для ингалятора pMDI согласно изобретению, содержащего корпус, выполненный с возможностью приема аэрозольной емкости, содержащей находящуюся под давлением лекарственную форму, снабженный дозирующим клапаном и полым клапанным штоком, мундштук, оканчивающийся отверстием 10 мундштука, через которое пользователь вдыхает, сопловой блок 5, образующий приемник 13 клапанного штока, расширительную камеру или отстойник 6, и проход 8 для продвижения аэрозольной лекарственной формы в направлении отверстия мундштука, отличающегося наличием трубчатого элемента 11, продолжающегося в мундштуке от отверстия прохода в продольной оси 9, выровненной с продольной осью мундштука исполнительного механизма и совпадающей с продольной осью 8 прохода, при этом указанный трубчатый элемент расположен таким образом, чтобы охватывать отверстие прохода внутри углубления.

Трубчатый элемент 11 выполнен таким образом, что одно из его концевых отверстий может быть плотно посажено или туго пригнано к наружной поверхности соплового блока 5, вокруг отверстия 8 прохода таким образом, чтобы находиться на непрерывном пути движения потока с указанным проходом.

Одно из концевых отверстий трубчатого элемента 11 может быть прикреплено к наружной поверхности соплового блока вокруг отверстия прохода, чтобы находиться на непрерывном пути движения потока с указанным проходом, с использованием подходящей методики соединения, например, сварки, пайки или других подходящих технологий, например, с помощью способа химического связывания, среди прочего адгезионного связывания.

Адгезионное связывание может выполняться посредством осаждения подходящего жидкого клейкого вещества или клея вокруг окружности соединения одного концевого отверстия трубчатого элемента и вокруг отверстия прохода, необязательно с последующим отверждением клейкого вещества, например, с помощью УФ-света.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления, который показан на фиг. 3A-3C, трубчатый элемент 11 может быть образован на боковой части формованного полого цилиндрического объекта 12, подходящего для плотной пригонки к наружной стороне соплового блока 5, закрывая его боковые поверхности таким образом, чтобы трубчатый элемент 11 находился на непрерывном пути движения потока по проходу 8. В данном случае полый цилиндрический объект 12 и трубчатый элемент 11 могут быть отлиты в виде одной детали, в качестве единого блока, или, в качестве альтернативы, они могут быть соединены вместе вокруг бокового отверстия цилиндрического объекта 12, на уровне отверстия 8 прохода, и одного из концевых отверстий трубчатого элемента 11 с использованием подходящей методики соединения, например, сварки, пайки или других подходящих технологий, например, методом химического связывания, как описано выше.

В дополнительном предпочтительном альтернативном варианте осуществления трубчатый элемент 11, сопловой блок 5, корпус для аэрозольной емкости и мундштук исполнительного механизма 1, согласно представленному изобретению, могут быть отлиты в виде одной детали, в качестве единого блока через единые инструменты для инжекционного формования.

Инжекционное формование при использовании подходящего инструмента предоставляет возможность изготовления в виде единой детали исполнительного механизма плюс соплового трубчатого элемента со сглаженным уклоном между участком с формой усеченного конуса отверстия 8 прохода и отверстием трубки, как показано на фиг. 16A-16B, или со ступенчатой деталью между отверстием 8 прохода и отверстием трубки, как показано на фиг. 17A-17C.

Приведение в действие дозирующего клапана аэрозольной емкости обеспечивает возможность высвобождения из клапана через шток 3 одной дозы лекарственной формы, и проталкивания в направлении отверстия мундштука соответственно с прохождением через промежуточный отстойник 6, проход 7 и трубчатый элемент 11.

Трубчатый элемент 11 имеет по существу цилиндрическую форму, открытую в двух основаниях и с внутренним диаметром от 2 до 15 мм, предпочтительно от 3 до 12 мм, даже более предпочтительно от 5 до 7 мм, а особо предпочтительный диаметр приблизительно равен 6 мм.

Трубчатый элемент 11 имеет длину, т.е. расстояние между его отверстиями, от 2 до 20 мм, предпочтительно от 3 до 15 мм, даже более предпочтительно от 8 до 12 мм, а особо предпочтительные длины приблизительно равны 9, 10 и 11 мм.

Приемлемыми являются и могут считаться включенными в представленное изобретение трубчатые элементы с допусками изготовления, составляющими ±0,2 мм, а предпочтительно ±0,1 мм относительно заданного диаметра и/или длины.

Трубчатый элемент 11 также может иметь общепринятую толщину для данного типа устройств, известную квалифицированным специалистам в данной области; однако, подходящая толщина трубчатого элемента может составлять от 0,1 до 3 мм или более, предпочтительно от 0,2 до 2 мм, более предпочтительно от 0,8 до 1,2 мм, а наиболее предпочтительно 1 мм. В данном случае приемлемыми являются и также включены в представленное изобретение допуски изготовления, составляющие от ±0,05 до ±0,2.

Альтернативные варианты осуществления изобретения, представленные на фиг. 20, содержат трубчатые элементы с, по существу, цилиндрической формой, в которых предоставлены не параллельные трубки, а также параллельные трубки с наружным выступом и которые могут быть классифицированы по следующим геометрическим профилям:

Трубки с выступами (фиг. 20A): представленные параллельными трубками, состоящими из различных конструкций и признаков, окружающих выходной проход. Трубки с выступами, состоящие из ряда параллельных трубок, каждая с выступом варьируемой толщины (T), длины уступа (L) и плавной или ступенчатой деталью вокруг выходного прохода;

Узкие расходящиеся трубки (фиг. 20B): представленные не параллельными трубками с узким входным проходом (d_1=1,50±0,10 мм), которые вставляют в отверстие с формой усеченного конуса прохода 8 исполнительного механизма;

Широкие расходящиеся трубки (фиг. 20C): представленные не параллельными трубками с широким входным проходом (d_1=4,50+0,10 мм), которые устанавливают снаружи, вокруг отверстия с формой усеченного конуса прохода 8 исполнительного механизма;

Эллиптические трубки (фиг. 20D): представленные трубками эллиптической формы с различными внутренними признаками, например овальное или круглое сечение или с внутренними частичными признаками, препятствующими воздушному потоку.

Исполнительный механизм 1, сопловой блок 5, трубчатый элемент 11 и/или формованный цилиндрический объект 12 могут быть образованы из различных материалов и с различными характеристиками, которые подходят для специальных целей. Примеры подходящих материалов включают металлические материалы, например алюминий, алюминиевый сплав или нержавеющую сталь; но также пластмассовые полимерные материалы, например термопластичные смолы, необязательно отверждаемые под действием ультрафиолетового излучения, включая полипропилен (PP) различных сортов, материал первого выбора в общем для pMDI исполнительных механизмов, полиэтилен (т.е. HDPE, PE высокой плотности); фторированные полимеры, например политетрафторэтилен (PTFE); акрилонитрил-бутадиен-стирол (ABS); полиакрилат, например полиметилметакрилат (PMMA); поликарбонат (PC); полиамид (т.е. нейлон); полиэфир, например полиэтилентерефталат (PET). Кроме того пластмассовые полимерные материалы могут быть покрыты антистатическими средствами посредством способа литья под давлением или нанесения покрытия.

Боковая поверхность трубчатого элемента 11 может быть непрерывной или в качестве альтернативы перфорированной одним или более отверстиями оптимизированных форм (например, круглой, квадратной или ромбовидной) и размеров, расположенных линейно или друг напротив друга и с различными длинами и положениями относительно их отверстия в мундштуке исполнительного механизма.

Боковая внутренняя поверхность трубчатого элемента 11 также может представлять различные альтернативные структуры поверхности, фактически она может быть гладкой или сморщенной, с различной степенью шероховатости, для оптимизации производительности устройства.

Трубчатый элемент 11, формованный полый цилиндрический объект 12, подходящий для плотной пригонки к наружной стороне соплового блока и содержащий на своей боковой стороне трубчатый элемент 11, или сформованный в виде единой детали исполнительный механизм, содержащий трубчатый элемент 11, сопловой блок 5, корпус для аэрозольной емкости 2 и мундштук 9, подходят для применения в распределении лекарственной формы пациенту через общепринятые pMDI ингаляционные устройства.

pMDI ингаляционные устройства известны в данной области. Указанные устройства содержат емкость, оснащенную дозирующим клапаном.

Часть или вся емкость может быть изготовлена из металла, например алюминия, алюминиевого сплава, нержавеющей стали или анодированного алюминия. В качестве альтернативы емкость может представлять собой пластмассовую банку или покрытую пластмассой стеклянную бутылку.

Металлические емкости могут иметь часть или все свои внутренние поверхности, разлинованные инертным органическим покрытием. Примерами предпочтительных покрытий являются эпоксифенольные смолы, перфорированные полимеры, например, алкоксиалкан, перфторалкоксиалкилен, перфторалкилены, например, политетрафторэтилен (Teflon), фторированный-этилен-пропилен (FEP), полиэфир сульфонат (PES) или фторированный-этилен-пропилен полиэфир сульфонат (FEP-PES) их смеси или комбинация. Другими подходящими покрытиями могут быть полиамид, полиимид, полиамидимид, полифенилен сульфид или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, могут быть использованы емкости, имеющие свои внутренние поверхность, разлинованными FEP-PES или Teflon. В других особых вариантах осуществления, могут быть использованы емкости, изготовленные из нержавеющей стали.

Емкость закрыта дозирующим клапаном для доставки суточной терапевтически эффективной дозы активного ингредиента. В общем, узел дозирующего клапана содержит металлический наконечник, имеющий образованное в нем отверстие, корпусную отливку, прикрепленную к металлическому наконечнику, которая вмещает дозирующую камеру, шток, состоящий из сердечника и удлинителя сердечника, внутреннее и наружное уплотнение вокруг дозирующей камеры, пружину вокруг сердечника и манжету для предотвращения утечки газа-вытеснителя через клапан.

Герметизирующая прокладка и уплотнения вокруг дозирующего клапана могут содержать эластомерный материал, например EPDM, хлорбутиловый каучук, бромбутиловый каучук, бутиловый каучук или неопрен. EPDM каучуки являются особенно предпочтительными. Дозирующую камеру, сердечник и удлинитель сердечника изготавливают с использованием подходящих материалов, таких как нержавеющая сталь, полиэфиры (например, полибутилентерефталат (PBT)) или ацетали. Пружину изготавливают из нержавеющей стали, включающей в конечном счете титан или другие сплавы инертных металлов. Металлический наконечник может быть изготовлен из металла, например алюминия, алюминиевого сплава, нержавеющей стали или анодированного алюминия. Подходящие клапаны поставляются такими изготовителями, как Valois, Bespak pic и 3M-Neotechnic Ltd.

pMDI приводят в действие с помощью дозирующего клапана, способного доставлять объем между 25-100 мкл, предпочтительно между 40-70 мкл, и необязательно приблизительно 50 мкл, или приблизительно 63 мкл на воздействие.

В обычной конфигурации клапанный шток сидит в сопловом блоке, который имеет проход, ведущий в расширительную камеру. Расширительная камера имеет входной проход 8, который продолжается в мундштук. (Выходные) проходы исполнительного механизма, имеющие диаметр в диапазоне 0,15-0,45 мм и длину от 0,30 до 1,7 мм в общем являются подходящими. Предпочтительно используется проход, имеющий диаметр от 0,2 до 0,44 мм, например 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 или 0,42 мм.

В некоторых вариантах осуществления может быть полезно использовать проходы исполнительного механизма, имеющие диаметр, колеблющийся от 0,10 до 0,22 мм, в частности от 0,12 до 0,18 мм, например, проходы, описанные в WO 03/053501. Применение указанных тонких проходов также может повышать продолжительность образования облака и, следовательно, может облегчать координацию образования облака с медленным вдыханием пациента.

Емкость заключает в себе аэрозольную лекарственную форму, которой может быть аэрозольная лекарственная форма в виде раствора или аэрозольная лекарственная форма в виде суспензии. Аэрозольная лекарственная форма может содержать по меньшей мере один активный ингредиент в газе-вытеснителе или в системе газ-вытеснитель/растворитель и необязательно дополнительно фармацевтическую приемлемую добавку или эксципиент.

По меньшей мере одним активным ингредиентом лекарственной формы может быть любой фармацевтический активный ингредиент, известный в данной области, вводимый только посредством ингаляции или в комбинации для отдельного, последовательного или одновременного применения. Предпочтительно известен активный ингредиент для профилактики или лечения респираторных заболеваний и их симптомов и, в частности, при заболеваниях, характеризующихся нарушением проходимости периферийных дыхательных путей в результате воспаления и наличия слизи, например астма всех типов, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), бронхиолит, хронический бронхит, эмфизема, острое повреждение легких (ALT), кистозный фиброз, ринит и синдром расстройства дыхания у взрослых или синдром острой дыхательной недостаточности (ARDS).

По меньшей мере один активный ингредиент выбирают из класса бета-2 агонистов, ингаляционных кортикостероидов, антимускариновых средств, ингибиторов фосфодиэстеразы IV и их комбинаций.

Более предпочтительно бета-2 агонист выбирают из группы салбутамола, (R)-салбутамол (левосальбутамол) фенотерола, формотерола, арформотерола, кармотерола (TA-2005), индакатерола, милветерола, вилантерола (GSK 642444), тербуталина, салметерола, битолтерола и метапротеренола в виде единственных стереоизомеров, диастереоизомерных смесей и их фармацевтически приемлемых солей или их гидратов.

Более предпочтительно ингаляционный кортикостероид выбирают из группы беклометазона дипропионата, флутиказона пропионата, флутиказона фуроата, бутиксокорта, мометазона фуроата, триамцинолона ацетонида, будесонида и его 22-эпимер, циклезонида, флунизолида, лотепреднола и рофлепонида.

Более предпочтительно антимускариновое средство выбирают из группы метскополамина, ипратропия, окситропия, тиотропия, гликопиррония, аклидиниума, умеклидиниума, троспия и их солей с фармацевтическим приемлемым противоионом.

Более предпочтительно ингибитор фосфодиэстеразы IV выбирают из группы циломиласта, пикломиласта, рофлумеласта, тетомиласта, CHF 6001 и их фармацевтически приемлемых солей.

Даже более предпочтительный активный ингредиент может быть выбран из группы беклометазона дипропионата, флутиказона пропионата, флутиказона фуроата, мометазона фуроата и будесонида только или в комбинации с одним или более активным ингредиентом, выбранным из салбутамола, формотерола, салметерола, индакатерола, вилантерола, гликопиррония, тиотропия, аклидиниума, умеклидиниума и их солей.

Наиболее предпочтительные активные ингредиенты выбирают из беклометазона дипропионата, будесонида, формотерола фумарата, комбинации беклометазона дипропионата - салбутамол сульфата, беклометазона дипропионат - формотерола фумарат комбинация и комбинации беклометазона дипропионата - формотерола фумарата -гликопиррония бромида.

Газом-вытеснителем может быть любой сжиженный под давлением газ-вытеснитель, и предпочтительным является гидрофторалкан (HFA) или смесь различных HFA, более предпочтительно выбранных из группы, состоящей из HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтана), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана) и их смесей.

Растворитель, который может быть включен в лекарственную форму, имеет в общем более высокую полярность, чем полярность газа-вытеснителя и может содержать одно или более веществ, например фармацевтически приемлемый спирт, в частности этанол, полиол, например пропиленгликоль или полиэтиленгликоль или их смеси.

Преимущественно растворитель выбирают из группы низших разветвленных или линейных алкиловых (C_1-C_4) спиртов, например этанола и изопропилового спирта. Предпочтительно сорастворителем является этанол.

Предпочтительно, что по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент лекарственной формы, по существу, полностью и равномерно растворяется в системе газ-вытеснитель/растворитель, т.е. предпочтительно композицией является лекарственная форма в виде раствора.

Необязательно лекарственная форма может содержать другие фармацевтические приемлемые добавки или эксципиенты, известные в данной области, которые по существу являются инертными материалами, которые не являются токсичными и не взаимодействуют отрицательным образом с другими компонентами лекарственной формы. В частности, лекарственная форма может содержать один или более сорастворитель, поверхностно-активное вещество, углевод, фосфолипид, полимер, увлажняющее средство, стабилизатор, смазывающее вещество или компонент с низкой летучестью.

Среди стабилизаторов предусматривается применение подходящего количества кислоты, которой может быть органическая или неорганическая кислота (минеральные кислоты), которая может быть выбрана из фармацевтически приемлемой одноосновной или многоосновной кислоты, такой как, (но без ограничения): галогеноводороды (хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота и т.д.) фосфорная кислота, азотная кислота, серная кислота, галогеновые оксокислоты.

Компоненты с низкой летучестью полезны для того, чтобы увеличивать масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD) аэрозольных частиц при приведении ингалятора в действие и/или для улучшения растворимости активного ингредиента в системе газ-вытеснитель/растворитель.

Компонент с низкой летучестью, при наличии, имеет давление пара при 25°C ниже чем 0,1 кПа, предпочтительно ниже чем 0,05 кПа. Примерами компонентов с низкой летучестью являются сложные эфиры, например изопропиловый миристат, аскорбиловый миристат, сложные токофероловые эфиры; гликоли, например пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин; и поверхностно-активные агенты, например, насыщенные органические карбоксиловые кислоты (например, лауриновая, миристиновая, стеариновая кислота) или ненасыщенные карбоксиловые кислоты (например, олеиновая или аскорбиновая кислота).

Количество компонента с низкой летучестью может варьировать от 0,1-10% мас./мас., предпочтительно от 0,5 до 5% (мас./мас.), более предпочтительно между 1 и 2% (мас./мас.).

В еще одном варианте осуществления, в лекарственные формы необязательно может быть добавлено количество воды, содержащееся между 0,005 и 0,3% (мас./мас.), для того, чтобы благоприятно влиять на растворимость активного ингредиента без увеличения MMAD аэрозольных капель при воздействии.

Изобретение подробно проиллюстрировано на следующих примерах.

Пример 1А.

Разработали и изготовили ряд трубчатых элементов предварительно заданных размеров. Их разработали таким образом, чтобы обеспечить возможность легко вставлять их в общепринятый исполнительный блок, преобразуя, таким образом, исполнительный механизм в исполнительный механизм согласно изобретению с конструкцией углубленного отверстия прохода. Фиг. 3В и 4 показывают основную предпосылку конструкции и соответствующий диаметр D и длину L тестируемых геометрических параметров. Наименьший внутренний диаметр, равный 3 мм, меньше чем диаметр конуса прохода, вследствие этого имел скошенную кромку для предотвращения воздействия на поверхность и создания потенциального мертвого пространства. Наибольшие диаметры трубок требовали ступенчатой детали, позволяющей обеспечить дополнительную ширину, так как внутренний диаметр был шире, чем сопловой блок исполнительного механизма (фиг. 5).

Трубчатые элементы изготовили из отверждаемой под действием ультрафиолетового излучения акриловой пластмассы. Все трубки-прототипы устанавливали на исполнительные механизмы с диаметром прохода 0,30 мм.

Прототипы исполнительного механизма на основании фиг. 2-5 получали и тестировали относительно общепринятого исполнительного механизма фиг. 1 с диаметром прохода 0,30 мм.

Во всех экспериментах использовали лекарственную форму в виде раствора беклометазона дипропионата 250 мкг/дозу (BDP 250), подробно изложенную в табл. 1 и изготовленную согласно WO 9856349A1. Лекарственную форму упаковывали в стандартную алюминивую 19 мл емкость, оснащенную общепринятым 50 мкл клапаном.

Таблица 1.

Заданная лекарственная форма для изготовления BDP, 250 мкг/50 мкл

Компонент	Масса на емкость (мг)	% масс./масс.
BDP	60,112	0,442
Безводный этанол	2040,000	15,000
Глицерин	176,800	1,300
HFA 134a	11323,088	83,258

Характеристику доставки лекарственного средства прототипов, в сочетании с лекарственной формой BDP 250, определяли с помощью каскадного импактора Андерсена (Устройство 1, Фармакопея США-USP34-NF29), оснащенного горловиной USP, определяемой также, как впускной порт, согласно методикам, описанным в обычными Фармакопеях, со скоростью протекания, равной 28,3 (±5%) л мин$^{-1}$.

Оседание лекарственного средства на каждой стадии и во впускном порту количественно оценивали посредством UPLC/MS (сверхпроизводительная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия).

Определяемые аэрозольные характеристики включают масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD), т.е. диаметр, вокруг которого равномерно распределяются массовые аэродинамические диаметры испускаемых частиц; доставленную дозу (DD), определяемую из кумулятивного осаждения в устройстве, дозу мелких частиц (FPD) или вдыхаемую дозу, соответствующую количеству частиц с диаметром ≤4,7 мкм; фракцию мелких частиц (FPF), которая является процентным отношением между FPD и DD.

Ряд геометрических параметров трубчатых элементов, изготовленных в фазе 1, описан в табл. 2, а их характеристики доставки лекарственного средства, анализируют при использовании лекарственной формы BDP 250 табл. 1.

Данные результаты привели к получению предпочтительного суженного диапазона геометрических параметров для фазы 2, окружающих критические размеры 10 мм длины для 6 мм диаметра, для которых результат фазы 1 идентифицировали, как наиболее предпочтительную производительность (табл. 3).

Примечание: изготовили два прототипа с измерениями длины (L), равной 10 мм, и внутреннего диаметра (D), равного 6 мм: прототип 189 (табл. 2) и прототип 204 (табл. 3).

Таблица 2.

Фаза 1: Номера прототипов для геометрических параметров трубчатых элементов

прототипы		Длина L (мм)			
		3	5	10	15
Внутренний диаметр D (мм)	3	184	186	188	191
	6	185	187	**189**	192
	9			190	193
	12				194

Таблица 3.

Фаза 2: Номера прототипов для геометрических параметров трубчатых элементов

прототипы		Длина L (мм)				
		8	9	10	11	12
Внутренний диаметр D (мм)	5	197	200	203	206	209
	6	198	201	204	207	210
	7	199	202	205	208	211

Фиг. 6 и 7 представляют данные из обеих фаз 1 и 2, демонстрирующие корреляции между соотношением длина/диаметр (L/D) трубчатого элемента, осадком во впускном порту и FPD соответственно.

Увеличение соотношения L/D трубчатого элемента приводит к уменьшению осадка во впускном порту.

Это может быть отражением взаимосвязи между уплотненной массой и конусным углом испускаемой струи. По мере того, как длина трубчатого элемента увеличивается, относительно внутреннего диаметра, больше частиц из струи может воздействовать на боковые стороны трубки сопла, так как естественный конусный угол становится все более и более ограниченным.

Однако фиг. 7 показывает, что по мере того, как отношение увеличивается до больше чем 2, FPD начинает значительно падать, сдвигая распределение размера испускаемых аэрозольных частиц в сторону от распределения лекарственной формы BDP 250, испускаемой из общепринятого исполнительного механизма. Это может быть вследствие того, что конусный угол струи ограничен до такой степени, что в дополнение к крупной фракции на трубчатом элементе соударяется и задерживается увеличенное количество более тонких частиц.

Вследствие этого, за счет выбора соответствующей геометрии трубчатого элемента может быть получена заданная эффективность доставки лекарственного средства.

Табл. 4 ниже представляет объединенные наборы данных фаз 1 и 2, которые лучше всего совпадают с распределением размера частиц тестируемой лекарственной формы (BDP 250: табл. 1). Все данные геометрические параметры трубки уменьшают осадок во впускном порту на аналогичную массу относительно той же самой лекарственной формы, доставляемой через общепринятый исполнительный механизм, сохраняя в то же время постоянной производительность в показателях дозы мелких частиц, MMAD и GSD (Геометрическое стандартное отклонение).

Аналогичное уменьшение осадка во впускном порту из выбранных прототипов предполагает, что потенциальные небольшие различия в геометрии итогового прототипа, вызываемые допусками в материалах, используемых при изготовлении, не будут влиять на производительность устройства.

Таблица 4. Данные для выбора прототипов исполнительного механизма с трубчатым элементом, по сравнению с общепринятым исполнительным механизмом (n = количество емкостей)

	Исполнительный механизм, снабженный трубчатым элементом различной длины L и внутреннего диаметра D (мм)					**Общепринятый исполнительный механизм**
Прототипы	**197**	**204**	**205**	**207**	**211**	
	L=8, D=5 L/D=1,6	**L=10, D=6 L/D=1,7**	**L=10, D=7 L/D=1,4**	**L=11, D=6 L/D=1,8**	**L=12, D=7 L/D=1,7**	
Отмеренная доза (мкг)	226	232±7	238	232	242	248
Доставленная доза (мкг)	124	121±5	136	113	124	225
Осадок во впускном порту (мкг)	51	49	61	43	57	147
FPD (мкг)	56	57±2	59	55	53	56
FPF(%)	45	47±1	44	49	43	25
MMAD (мкг)	3,3	3,1±0,1	3,2	3,3	3,2	3,4
GSD	2,1	2,1±0,1	2,2	2,1	2,2	2,5
n	2	3	2	2	2	2

Пример 1B.

Изготовили и протестировали на эффективность ряд сформованных отдельно исполнительных механизмов плюс трубчатыми элементами с длиной 10 мм и диаметром 6 мм с плавными или ступенчатыми признаками трубки сопла, как показано на фиг. 16A-B и на фиг. 17A-C.

В табл. 5 показаны семь полученных вариантов также зависели от диаметров проходов и типов материалов: Полипропилен (PP: Ineos 100-GA3), полиметилметакрилат (PMMA: Aultglas V825T), Поликарбонат (PC: Makrolon 2405).

Таблица 5. Сформованные отдельно исполнительные механизмы плюс трубчатыми элементами, изготовленные согласно примеру 1B

Прототип №	Ступенчатый признак	Материал	Диаметр прохода (мм)
269	Да	Полипропилен	0,32
270	Да	Полипропилен	0,30
271	Нет	Поликарбонат	0,30
272	Нет	Поликарбонат	0,32
273	Да	Поликарбонат	0,30
274	Да	Поликарбонат	0,32
275	Нет	Полиметилметакрилат	0,32

Пример 2.

Исполнительный механизм, оснащенный одним из предпочтительных трубчатых элементов (т.е. прототипом 204 примера 1A) с длиной (L) 10 мм и внутренним диаметром (D) 6 мм тестировали для проверки надежности концепции. Провели тестирование на протяжении срока годности емкости для оценки эффективности доставки лекарственного средства прототипа, в частности когда пациент не проводит чистку, т.е. сценарий "худшего случая".

Также измеряли температурный профиль струи для определения, может ли наличие трубки сопла потенциально уменьшить эффект "холодного фреона".

Тестирование на протяжении всего срока годности

Прототип 204 соединили с новой, нештрихованной емкостью, содержащей лекарственную форму в виде раствора беклометазона дипропионата 250 мкг/дозу (BDP 250 табл. 1). Каждые 5 мин в пробозаборник единичной дозы выдоха (DUSA; Copley Instruments, UK) доставляли четыре дозы и регистрировали все массы порций. Обеспечивали возможность испарения этанола за пятиминутный период и высыхания области вокруг прохода и трубки сопла; можно было бы ожидать, что это будет происходить между дозами при ежедневном использовании пациентом. После каждых двадцати доз делали микроскопическую фотографию отверстия прохода и трубчатого элемента. Тестирование каскадного импактора Андерсена (ACI) проводили в начале, в середине и в конце срока годности использования емкости. Вслед за расходованием емкости, устройство промывали для определения легкости, с которой может быть удален слой осадка внутри скрытого сопла.

Фиг. 8 представляет данные массы порций для исследования на протяжении срока годности емкости. Средняя масса порции составляла 52,6±1,3 мг, при расчете всех масс порций (199) за исключением первичной дозы 1. Все массы порций (за исключением первичной) находятся в пределах ±15% средней зарегистрированной массы порции.

Распределение размера частиц, как показано в табл. 6, является адекватным в начале, в середине и в конце срока годности емкостей, предполагая, что любой осадок лекарственного средства и другого нелетучего материала на внутренней поверхности трубчатого элемента не влияет на производительность на протяжении срока годности емкости.

Таблица 6. Данные распределения размера частиц, проведенного в начале, в середине и в конце срока годности для лекарственной формы BDP 250, соединенной с исполнительным механизмом, имеющим прототип 204 трубчатого элемента

	Начало срока годности	Середина срока годности	Конец срока годности
Отмеренная доза (мкг)	228	NA	NA
Доставленная доза (мк)	118	117	113
FPD (мкг)	56	55	53
FPF (%)	48	47	47
MMAD (мкм)	3,1	3,1	3,1
n	2	1	1

Микроскопические изображения фиг. 9 показывают постепенное аккумулирование нелетучего материала, считающегося в основном частицами лекарственного средства и глицерина, на нижней поверхности трубчатого элемента. Однако данное нарастание не блокирует отверстие прохода и может быть легко удалено посредством мойки исполнительного механизма теплой водой, согласно методикам мойки, предложенным для аналогичных продаваемых продуктов.

Температура струи

Струи испускаемых аэрозолей собирали в DUSA, и температурные профили регистрировали с помощью термопар (Omega, UK, K-Type, время ответа 3 мс), установленных на 20 мм от впуска DUSA. Данные собирали непрерывно с помощью PC при использовании программного обеспечения для получения данных Dasylab, обеспечивающего, чтобы захватывался весь температурный профиль струи, согласно Brambilla, G. с соавт. Plume Temperature Emitted from Metered Dose Inhalers. Int. J. Pharm. 405 (1-2), 9-15, 2011.

Средняя минимальная температура струи, (MMPT), для каждого тестируемого состояния сообщается, как среднее ± стандартное отклонение самых низких температур от каждой из пяти повторных струй.

Наличие углубленного трубчатого элемента вызывает общее увеличение температурного профиля струи, по сравнению с общепринятым исполнительным механизмом (диаметр прохода 0,30 мм), как показано на фиг. 10. Средняя минимальная температура струи, MMPT, для прототипа составляет 0,9±0,4°C, по сравнению с -5,9±1,9°C без трубки сопла. Более теплая струя может вызывать меньший дискомфорт для пациента, что может оказывать более положительное влияние на согласие пациента.

Наличие трубчатого элемента согласно изобретению продемонстрировало также надежную работу на протяжении срока годности емкости, с согласованными данными массы порций и распределения размера частиц в начале, в середине и в конце срока годности емкости. Температурный профиль струи также является благоприятным по сравнению с общепринятым исполнительным механизмом находящегося под давлением дозирующего ингалятора без трубчатого элемента.

Пример 3.

В исследованиях доставки лекарственного средства в исполнительном механизме согласно представленному изобретению, отличающемся наличием трубчатого элемента, вплоть до данного момента использовали лекарственную форму BDP 250 в виде раствора табл. 1, которая имитирует лекарственную форму продаваемой лекарственной формы (Clenil Modulite 250). В настоящее время на рынке имеются четырех дозовые дозировки данного продукта; вследствие этого, исполнительные механизмы с прототипом 204 трубчатого элемента тестировали с каждой имеющейся на рынке лекарственной формой для проверки, или производительность характеристики, замеченные для BDP 250 (Clenil Modulite 250) замеченные до сих пор, продолжаются в аналогичных лекарственных формах с иной дозировкой активного ингредиента.

Данные по доставке лекарственного средства собирали для имеющегося на рынке ряда Clenil Modulite, продаваемого в аптеке, который включает дозировки: BDP 250, 200, 100 и 50 г/50 мкл.

Данные также собирали для Фостаир, еще одного имеющегося на рынке продукта, продаваемого в аптеке, основанного на комбинации активных ингредиентов беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата 100-6 мкг, соответственно на воздействие 50 мкл находящегося под давлением раствора для ингаляции, включающего этанол, хлористоводородную кислоту и норфлуран (HFA 134a). Лекарственная форма Фостаир не содержит глицерин.

Данные собирали для каждого продукта, в поставляемом виде, перед тем, как емкость удаляли и тестировали с исполнительным механизмом, снабженным прототипом 204 трубчатого элемента согласно изобретению.

Данные для всех четырех дозировок имеющегося на рынке Clenil Modulite показаны на фиг. 11-14 и суммированы в табл. 7.

Распределения размеров частиц для всех продуктов выгодно отличаются от результатов, генерируемых при использовании прототипа 204, тогда как осадок во впускном порту значительно уменьшается с исполнительными механизмами с трубчатыми элементами на своем месте, увеличивая вследствие этого фракцию мелких частиц.

Таблица 7. Сравнение эффективности кленила с общепринятым исполнительным механизмом (в поставляемом виде) и с исполнительным механизмом с прототипом 204 трубчатого элемента (n = количество тестируемых емкостей)

	Clenil Modulite 250		Clenil Modulite 200		Clenil Modulite 100		Clenil Modulite 50	
	Общепринятый исполнительный механизм	Исполнительный механизм с прототипом 204 трубчатого элемента	Общепринятый исполнительный механизм	Исполнительный механизм с прототипом 204 трубчатого элемента	Общепринятый исполнительный механизм	Исполнительный механизм с прототипом 204 трубчатого элемента	Общепринятый исполнительный механизм	Исполнительный механизм с прототипом 204 трубчатого элемента
Отмеренная доза (мкг)	248	232	195	191	100	95	48	47
Доставленная доза (мкг)	225	121	174	109	91	56	43	25
Невдыхаемая доза (мкг)	**168**	**64**	**128**	**62**	**66**	**28**	**30**	**12**
FPD (мкг)	**57**	**57**	**46**	**47**	**25**	**27**	**13**	**13**
FPF (%)	25	47	26	44	27	48	30	50
MMAD (мкм)	3,4	3,1	3,4	3,4	3,3	3,3	3,2	2,9
n	2	3	2	2	2	2	2	2

Фиг. 15 и табл. 8 демонстрируют, что исполнительный механизм с прототипом 204 трубчатого элемента также эффективно функционирует с имеющейся на рынке лекарственной формой Фостаир. Доставленная доза уменьшается с 89 до 49 мкг и с 5,4 до 2,9 мкг для BDP и формотерола соответственно, так как уменьшается осадок во впускном порту.

Таблица 8. Сравнение эффективности фостаира с общепринятым исполнительным механизмом (в поставляемом виде) и с исполнительным механизмом с прототипом 204 трубчатого элемента (n=количество тестируемых емкостей)

	Фостаир: данные BDP		Фостаир: данные формостерола	
Исполнительный механизм	Общепринятый исполнительный механизм	Исполнительный механизм с прототипом 204 трубчатого элемента	Общепринятый исполнительный механизм	Исполнительный механизм с прототипом 204 трубчатого элемента
Отмеренная доза (мкг)	98	93	6,0	5,5
Доставленная доза (мкг)	89	49	5,4	2,9
Невдыхаемая доза (мкг)	**57**	**19**	**3,5**	**1,1**
FPD (мкг)	**32**	**30**	**1,9**	**1,8**
FPF (%)	36	61	35	63
MMAD (мкм)	1,6	1,4	1,7	1,4
n	2	2	2	2

После проведения всех предшествующих исследований с использованием лекарственной формы, которая имитирует лекарственную форму коммерциализированного Кленила 250, представленные результаты подтвердили, что исполнительный механизм, снабженный трубчатым элементом согласно изобретению, оказывал аналогичное влияние не только для Кленила 200, 100 и 50, но также для Фостаира, который представляет собой комбинацию двух активных ингредиентов и не содержит компонент с низкой летучестью, например, глицерин.

Проведенные эксперименты показали, что исполнительный механизм, снабженный трубчатым элементом согласно изобретению, точно соответствовал распределению размера частиц и дозе мелких частиц двух коммерческих лекарственных форм, значительно уменьшая в то же время невдыхаемую дозу и последующеее потенциальное ротоглоточное оседание.

Пример 4.

Чтобы выяснить, играет ли роль материал трубчатого элемента либо в удерживании, либо в соударении лекарственной формы, либо в распределении размера частиц струи, изготовили трубчатые элемен-

ты с размерами, соответствующими прототипу 204 (внутренний диаметр: 6 мм; длина: 10 мм) из следующих материалов: алюминий, политетрафторэтилен (PTFE), полипропилен (PP), нержавеющая сталь, нейлон.

Их тестировали в исполнительном механизме с диаметром прохода 0,32 при использовании лекарственной формы BDP 250 табл. 1 (пример 1A).

Результаты, описанные в табл. 9, показывают, что большинство материалов продемонстрировали эквивалентное распределение размера частиц для BDP 250 с аналогичной способностью уменьшения горлового оседания.

PTFE по-видимому приводит к пониженному FPD и повышенному горловому оседанию.

Таблица 9. Сравнение эффективности лекарственной формы BDP 250 через исполнительные механизмы с трубчатыми элементами из различных материалов и с такими же размерами, как у прототипа 204 (среднее двойных результатов)

	PP	PTFE	Нейлон	Алюминий	Нержавеющая сталь
Отмеренная доза (мкг)	254	245	236	258	255
Доставленная доза (мкг)	138	134	126	136	141
Оседание во впускном порту (мкг)	63	76	56	57	55
FPD (мкг)	60	51	58	61	63
FPF (%)	44	38	46	45	45
MMAD (мкм)	3,1	2,8	3,0	3,2	3,5
GSD	2,2	2,2	2,1	2,2	2,1
Масса порции (мг)	55	54	55	55	56

Пример 5.

Исследования доставки лекарственного средства в исполнительном механизме согласно представленному изобретению, отличающимся наличием трубчатого элемента, также провели с находящимся под давлением дозирующим ингалятором, содержащим комбинацию двух активных ингредиентов, при этом первый активный ингредиент растворен в лекарственной форме, а тонко измельченные частицы второго активного ингредиента диспергированы в лекарственной форме.

Данные собирали для Кленил Композитума, имеющегося на рынке продукта, продаваемого в аптеке, основанного на комбинации активных ингредиентов беклометазона дипропионата и салбутамол сульфата 250-100 мкг (в виде свободного салбутамола), соответственно, на 50 мкл воздействия находящейся под давлением ингаляционной лекарственной формы, содержащей этанол, олеиновую кислоту и норфлуран (HFA 134a) в качестве неактивных соединений.

Данные, собранные для каждого продукта, в поставляемом виде, перед тем, как емкость удаляли и тестировали с исполнительным механизмом, снабженным прототипом 270 трубчатого элемента согласно изобретению, показаны на фиг. 18 и суммированы в табл. 10.

Также в случае комбинации одного активного ингредиента в суспензии и одного активного ингредиента в растворе исполнительный механизм согласно изобретению приводит к почти 50% уменьшению невдыхаемой дозы как для беклометазона дипропионата, так и для салбутамола. Уместный выбор размеров прохода обеспечивает возможность более тесного соответствия дозы мелких частиц аэрозольной струи общепринятого, имеющегося на рынке продукта.

Эти результаты являются очень важными для уменьшения потенциального воздействия обоих активных ингредиентов, которые могут вызывать известные важные побочные эффекты, например, для бета-2 агониста (салбутамола): тремор, головную боль и сердцебиение, тогда как для ингаляционного кортикостероида (беклометазона дипропионата) местно: кандидоз полости рта и дисфонию, и системно: адреналную супрессию, остеопороз, уменьшенный рост у детей.

Таблица 10. Сравнение эффективности лекарственной формы Кленила Композитума с общепринятым исполнительным механизмом (в поставляемом виде) и с исполнительным механизмом с прототипом 270 трубчатого элемента (n = количество тестируемых емкостей)

	Данные BDP Кленила Композитума		Данные Сальбутамола Кленила Композитума	
Исполнительный механизм	Общепринятый исполнительный механизм	Исполнительный механизм с прототипом 270 трубчатого элемента	Общепринятый исполнительный механизм	Исполнительный механизм с прототипом 270 трубчатого элемента
Доставленная доза (мкг)	216,9	158,5	128,6	82,4
FPD (мкг)	60,2	74,6	26,7	30,5
Невдыхаемая масса (мкг)	156,7	83,9	101,9	51,9
N	2	2	2	2

Пример 6.

Исследования доставки лекарственного средства в исполнительном механизме согласно представленному изобретению, отличающемся наличием трубчатого элемента, также выполняли с находящимся под давлением дозирующим ингалятором, содержащим тройную комбинацию из трех различных активных ингредиентов, растворенных в лекарственной форме.

В эксперименте авторы изобретения использовали лекарственную форму в виде раствора беклометазона дипропионата 100 мкг/дозу (BDP), формотерола фумарата 6 мкг/дозу (FF) и гликопиррония бромида 12,5 мкг/дозу (GLY), подробно изложенную в табл. 11 и изготовленную согласно WO 2011076843A1, в которую добавлены безводный этанол в качестве сорастворителя и 1M хлористоводородная кислота в качестве стабилизирующего средства. Лекарственную форму упаковывали в стандартную алюминиевую 19 мл емкость, оснащенную общепринятым 63 мкл клапаном и общепринятым исполнительным механизмом с диаметром прохода 0,30 мм.

Таблица 11. Лекарственная форма тройной комбинации активных ингредиентов примера 6 (Содержание % мас./мас. означает процентное содержание по массе каждого компонента относительно суммарной массы лекарственной формы)

Компонент	Масса на воздействие (63мкл)	Содержание % (масс./масс.)
BDP	100	0,135
FF	6	0,0081
GLY	12,5	0,0169
Этанод	8856	12,000
1M HCl	14	0,0019
HFA 134a	64811,5	87,820

Данные, показанные на фиг. 19 и суммированные в табл. 12, собирали для каждого из активных ингредиентов комбинированного продукта, перед тем как емкость удаляли и тестировали с исполнительным механизмом, имеющим такие же диаметр и длину прохода, но снабженным прототипом 270 трубчатого элемента согласно изобретению.

Эксперимент показал, что исполнительный механизм, снабженный трубчатым элементом согласно изобретению, точно соответствовал дозе мелких частиц комбинации, доставляемой через общепринятый исполнительный механизм, значительно уменьшая в то же время невдыхаемую дозу более чем на 30% и последующее потенциальное ротоглоточное оседание.

Таблица 12. Сравнение эффективности тройной лекарственной формы (BDP, FF, GLY), доставляемой общепринятым исполнительным механизмом и исполнительным механизмом с прототипом 270 трубчатого элемента (n = количество тестируемых емкостей)

	Данные BDP тройной комбинации		Данные FF тройной комбинации		Данные GLY тройной комбинации	
Исполнительный механизм	Общепринятый исполнительный механизм	Исполнительный механизм с прототипом 270 трубчатого элемента	Общепринятый исполнительный механизм	Исполнительный механизм с прототипом 270 трубчатого элемента	Общепринятый исполнительный механизм	Исполнительный механизм с прототипом 270 трубчатого элемента
Доставленная доза (мкг)	79,8	52,6	4,9	3,1	10,2	5,6
FPD (мкг)	31,5	34,3	1,9	2,1	3,9	3,7
Невдыхаемая масса (мкг)	48,4	18,3	3,0	1,0	6,3	1,9
N	2	2	2	2	2	2

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Исполнительный механизм (1) для перорального аэрозольного ингаляционного устройства, содержащий корпус, выполненный с возможностью приема одной аэрозольной емкости (2), содержащей находящуюся под давлением лекарственную форму, снабженный дозирующим клапаном, имеющим полый клапанный шток (3), мундштук, оканчивающийся отверстием (10) мундштука, один сопловой блок (5), образующий приемник (13) клапанного штока, расширительную камеру или отстойник (6) и проход (7), который заканчивается в отверстии (8), имеющем увеличенную секцию с формой усеченного конуса, для продвижения аэрозольной лекарственной формы в направлении отверстия (10) мундштука, при этом секция с формой усеченного конуса увеличивается в направлении потока аэрозоля; причем продольная ось прохода (7) в сопловом блоке (5), выровненная с продольной осью (9) мундштука, расположена под углом, большим чем 90°, к направлению продольной оси полого клапанного штока (3); отличающийся тем, что содержит трубчатый элемент (11), проходящий в мундштуке от отверстия (8) прохода в продольной оси, выровненной с продольной осью (9) мундштука (10) исполнительного механизма и совпадающей с продольной осью (9) прохода (7); причем трубчатый элемент имеет внутренний диаметр D в диапазоне от 5 до 7 мм и длину L в диапазоне от 8 до 12 мм.

2. Исполнительный механизм (1) по п.1, в котором трубчатый элемент (11) выполнен таким образом, что одно из его концевых отверстий может плотно прилегать к наружной поверхности соплового блока (5) вокруг отверстия (8) прохода таким образом, чтобы находиться на непрерывном пути движения потока по проходу и окружать отверстие (8) прохода внутри углубления.

3. Исполнительный механизм (1) по п.1, в котором трубчатый элемент (11) прикреплен к наружной поверхности соплового блока (5) вокруг отверстия (8) прохода так, чтобы находиться на непрерывном пути движения потока с указанным проходом (7).

4. Исполнительный механизм (1) по п.1, в котором трубчатый элемент (11) образован на боковой части формованного полого цилиндрического объекта (12), плотно посаженного на наружной стороне соплового блока (5), закрывая его боковые поверхности так, что трубчатый элемент (11) находится на непрерывном пути движения потока по проходу (7).

5. Исполнительный механизм (1) по п.1, в котором трубчатый элемент (11), сопловой блок (5), корпус для аэрозольной емкости (2) и мундштук образуют сформованный в виде единой детали исполнительный механизм (1).

6. Исполнительный механизм (1) по п.4, в котором по меньшей мере один из соплового блока (5), трубчатого элемента (11) и формованного полого цилиндрического объекта (12) образован из одинаковых или различных материалов, выбранных из металлических материалов, таких как алюминий, алюминиевый сплав или нержавеющая сталь; пластмассовых полимерных материалов, выбранных из термопластичных смол, необязательно отверждаемых под действием ультрафиолетового излучения, включая полипропилен или полиэтилен различных сортов; фторированных полимеров; акрилата; поликарбоната; полиамида; полиэфира.

7. Исполнительный механизм (1) по п.6, в котором пластмассовые полимерные материалы покрыты антистатическими средствами посредством способа литья под давлением или нанесения покрытия.

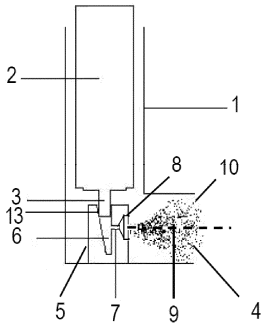
8. Исполнительный механизм (1) по п.1, в котором продольная ось прохода (7) в сопловом блоке (5), выровненная с продольной осью (9) мундштука, расположена под углом в диапазоне от 90 до 120° к направлению продольной оси полого клапанного штока (3).

9. Исполнительный механизм (1) по п.1, в котором продольная ось прохода (7) в сопловом блоке (5), выровненная с продольной осью (9) мундштука, расположена под углом в диапазоне от 90 до 110° к направлению продольной оси полого клапанного штока (3).

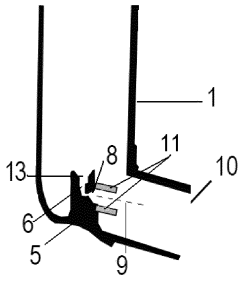
10. Пероральный ингалятор, содержащий емкость, имеющую дозирующий клапан и содержащую

находящуюся под давлением лекарственную форму, и исполнительный механизм (1) по любому одному из пп.1-9.

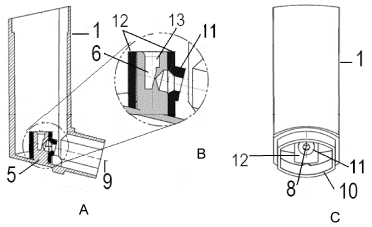
11. Пероральный дозирующий ингалятор, содержащий исполнительный механизм (1) по любому одному из пп.1-9 и емкость, имеющую дозирующий клапан и содержащую находящуюся под давлением лекарственную форму.



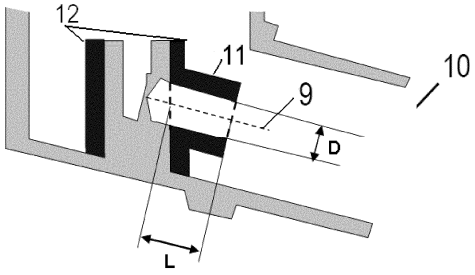
Фиг. 1



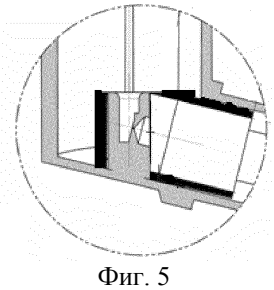
Фиг. 2



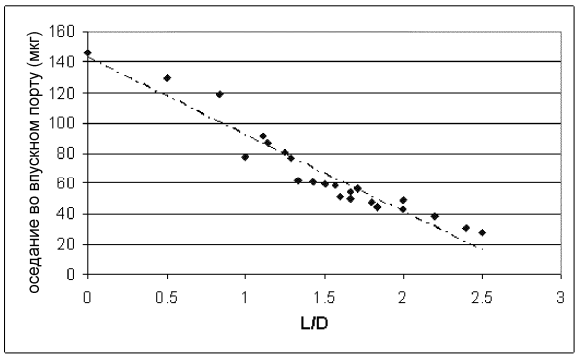
Фиг. 3A-C



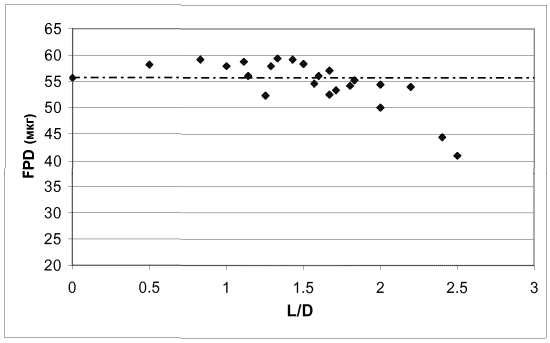
Фиг. 4



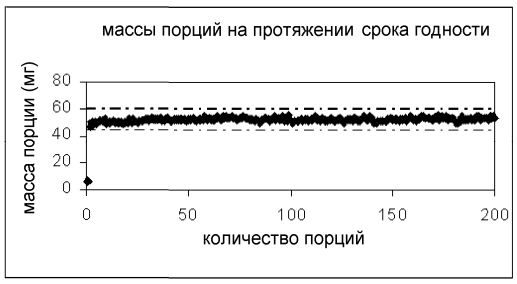
Фиг. 5



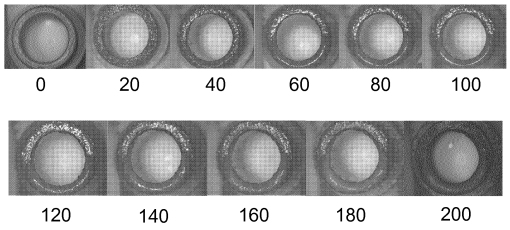
Фиг. 6



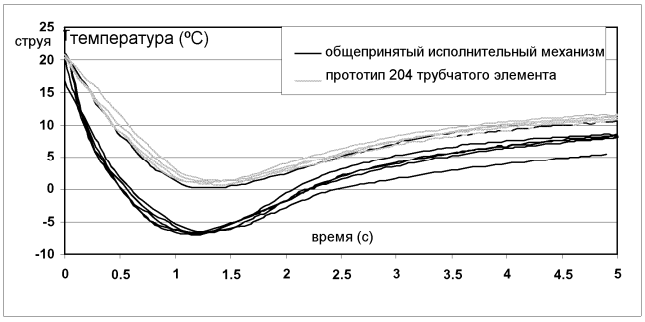
Фиг. 7



Фиг. 8



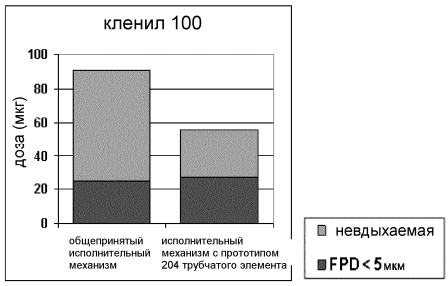
Фиг. 9



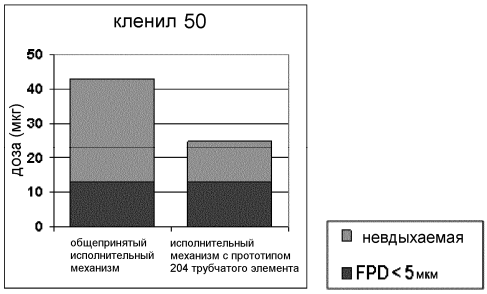
Фиг. 10

Фиг. 11

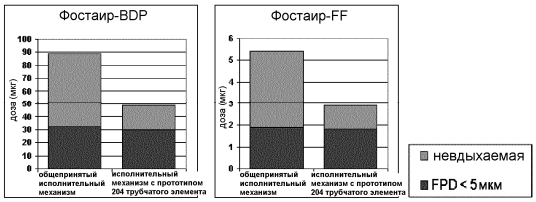
Фиг. 12



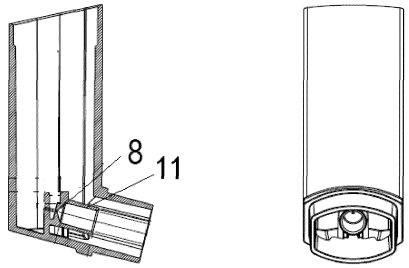
Фиг. 13



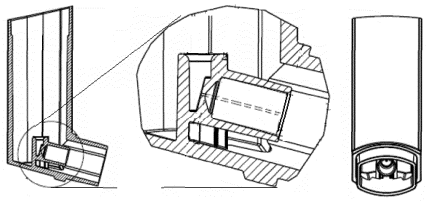
Фиг. 14



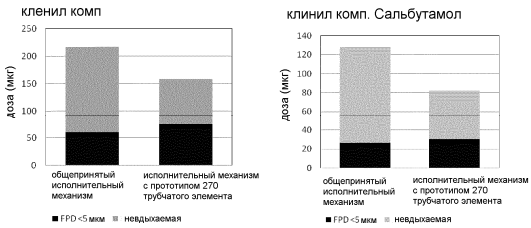
Фиг. 15



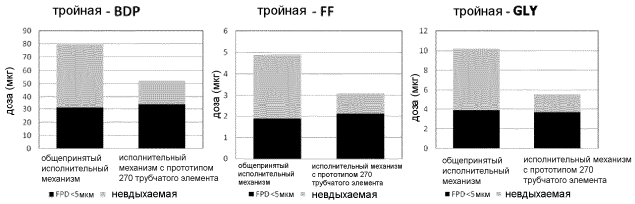
Фиг. 16A-B



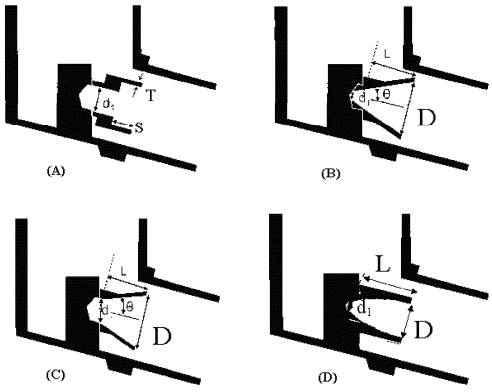
Фиг. 17A-C



Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20