

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991706 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. A61M 15/00 (2006.01)
G01N 15/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.01.16

(54) ИНГАЛЯТОРЫ И АДАПТЕРЫ ВОЗДУШНОГО ПОТОКА ДЛЯ ИНГАЛЯТОРОВ

(31) 1700727.9

(32) 2017.01.16

(33) GB

(86) PCT/EP2018/051036

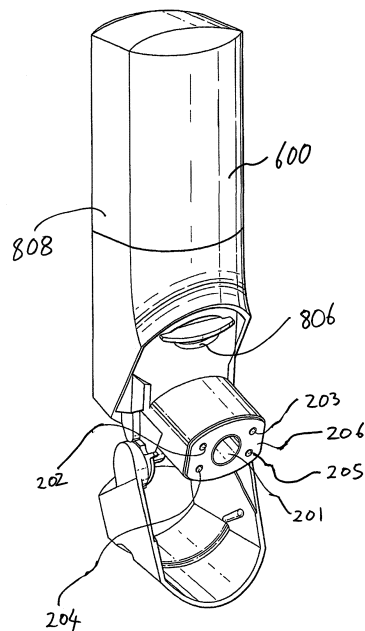
(87) WO 2018/130727 2018.07.19

(71) Заявитель:
НОРТОН (УОТЕРФОРД) ЛИМИТЕД
(IE)

(72) Изобретатель:
Бак Дэниэл Р. (IE)

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

(57) Настоящее изобретение относится к ингалятору для ингаляции порошкового лекарственного препарата. Ингалятор имеет корпус и по меньшей мере одну емкость, содержащую порошковый лекарственный препарат, при этом корпус содержит впускное отверстие для воздуха и выпускное отверстие для пропускания к пациенту воздуха, поступающего в корпус через впускное отверстие для воздуха, и порошкового лекарственного препарата. Выпускное отверстие имеет общую площадь поперечного сечения для потока, которая превышает 80% от общей площади поперечного сечения впускного отверстия для воздуха.



A1

201991706

201991706

A1

ИНГАЛЯТОРЫ И АДАПТЕРЫ ВОЗДУШНОГО ПОТОКА ДЛЯ ИНГАЛЯТОРОВ**Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к ингалятору сухого порошка. В частности, настоящее изобретение относится к активируемому вдохом ингалятору сухого порошка, содержащему адаптер воздушного потока. Изобретение относится также к способам лечения респираторных заболеваний или нарушений.

Уровень техники изобретения

При лечении респираторных заболеваний, в том числе, астмы и хронического обструктивного заболевания легких (COPD), проблема состоит в том, что пациенты характеризуются разной степенью тяжести заболевания. Такая тяжесть может изменяться от пациента к пациенту и у одного пациента в разные дни (хорошие дни и плохие дни). Наиболее тяжелые пациенты испытывают затруднение при создании высокоскоростного потока, когда они делают вдох, а менее тяжелые пациенты всегда могут создавать высокоскоростной поток на вдохе. В настоящее время существует единый подход к разработке ингаляторов. Одно и то же устройство применяется для введения лекарственного препарата всем пациентам, будь то тяжелые или средней тяжести. Для лечения тяжелых пациентов увеличивают количество действующего вещества. Такой подход не учитывает разброса объемной скорости потока на вдохе в популяции пациентов и влияния, которое оказывается на доставку фракции мелкодисперсных частиц.

Деагломераторы для активируемых вдохом ингаляторов сухого порошка раскрыты в заявке WO 01/97889.

Документ ЕР 2496294-А раскрывает один тип ингалятора с обходным контуром воздуха.

Однако, сохраняется потребность в снижении зависимости скорости потока активируемых вдохом ингалятором сухого порошка и, в частности, зависимости скорости потока доставляемой дозы лекарственного средства, которое они доставляют. В частности, требуется обеспечивать, чтобы разные группы пациентов получали, по существу, одинаковую доставляемую дозу из одного

активируемого вдохом ингалятора сухого порошка.

Существует также потребность в создании активируемых вдохом ингаляторов сухого порошка и, в частности, ингаляторов с деагломераторами, которые обеспечивают улучшенные характеристики доставляемой дозы. В частности, существует потребность в активируемых вдохом ингаляторах сухого порошка, которые обеспечивают улучшенную однородность доставляемой дозы.

Приведенные и другие проблемы решаются посредством активируемого вдохом ингалятора сухого порошка, содержащего адаптер воздушного потока; и способа видоизменения воздушного потока через выпускной канал деагломератора в соответствии с независимым пунктом формулы изобретения. Дополнительные полезные варианты осуществления раскрыты в зависимых пунктах формулы изобретения.

Сущность изобретения

Настоящее описание раскрывает ингалятор для ингаляции порошкового лекарственного препарата, например, сухого порошка, при этом ингалятор имеет корпус и, по меньшей мере, одну емкость, содержащую порошковый лекарственный препарат, причем корпус содержит впускное отверстие для воздуха и выпускное отверстие для пропускания к пациенту воздуха, поступающего в корпус через впускное отверстие для воздуха, и сухого порошкового лекарственного препарата, причем выпускное отверстие имеет общую площадь поперечного сечения, которая превышает 80% от общей площади поперечного сечения впускного отверстия для воздуха. Такое решение неожиданным образом и эффективно обеспечивает повышенную стабильность фракции мелкодисперсных частиц во всем диапазоне скоростей потоков. Это означает, что тяжелый пациент будет получать количество лекарственного препарата, аналогичное тому, которое будет доставляться пациенту с нетяжелой формой заболевания. Аналогично, пациент с нетяжелой формой заболевания в плохой день, т.е. при низкой скорости потока ингаляции, получит такое же количество, как в хороший день, т.е. при низкой скорости потока ингаляции. Предполагается, что относительно большая площадь сечения выходного потока, включающая воздух обходного контура, по сравнению с площадью

сечения входного потока, должна убавлять доставку лекарства при сниженных скоростях потока. Предполагается также, что дополнительное введение обходного контура воздушного потока должно создавать непредсказуемость доставки фракции мелкодисперсных частиц. Однако, неожиданным образом, зависимость от скорости потока фактически уменьшается.

Общая площадь поперечного сечения выпускного отверстия может быть больше 85% от общей площади поперечного сечения впускного отверстия; в некоторых случаях, меньше 125%, например, может составлять 90-100%, например, приблизительно 95%. Как выяснилось, конструкции, не отклоняющиеся от приведенных значений, в частности, от приблизительно 95%, обеспечивают особенно хорошую доставку фракции мелкодисперсных частиц в широком диапазоне скоростей потоков, 30-90 л/мин или 45-90 л/мин.

Выпускное отверстие может содержать основное выпускное отверстие для пропускания сухого порошкового лекарственного средства, увлеченного в воздух, а также, по меньшей мере, одно вспомогательное выпускное отверстие для пропускания только потока воздуха обходного контура, без лекарственного средства.

Каждое вспомогательное выпускное отверстие может иметь некольцеобразную или некольцевую форму.

Каждое вспомогательное выпускное отверстие может содержать круглое отверстие.

Может быть обеспечено множество упомянутых вспомогательных выпускных отверстий. В данном случае, упомянутые вспомогательные выпускные отверстия могут располагаться в виде группы, сформированной вокруг основного выпускного отверстия. Группа может содержать прямоугольную сетку из четырех круглых отверстий, хотя возможны и другие конструкции.

Основное выпускное отверстие может быть, по существу, круглым.

Основное выпускное отверстие может иметь площадь поперечного сечения 30-50 мм², обычно 35-45 мм², например, приблизительно 38,50 мм².

Общая площадь поперечного сечения всех упомянутых

вспомогательных выпускных отверстий может составлять 5-15 мм², обычно 8-12 мм², например, приблизительно 10,00 мм². В некоторых случаях, площадь поперечных сечений всех упомянутых вспомогательных выпускных отверстий составляет приблизительно от 10% до 50% от площади впускного отверстия для воздуха, обычно от 15% до 25%, например, приблизительно 20%.

Общая площадь поперечного сечения впускного отверстия для воздуха может быть 40-60 мм², обычно 45-55 мм², например, приблизительно 50,80 мм².

Впускное отверстие для воздуха обычно имеет эллиптическую форму и может иметь, по меньшей мере, верхний или нижний краевой участок отверстия, который является частью эллипса; при этом впускное отверстие для воздуха предпочтительно включает в себя, по меньшей мере, один решетчатый элемент, продолжающийся поперек всему отверстию, параллельно большой оси, в общем, эллиптической формы впускного отверстия для воздуха.

Ингалятор может включать в себя деагломератор, который содержит вихревую камеру, которая содержит, по меньшей мере, один впускной канал для воздуха без порошкового лекарственного средства, а также канал впуска лекарственного средства для воздуха с порошковым лекарственным средством, при этом площадь сечения потока через, по меньшей мере, один впускной канал, в сочетании с каналом впуска лекарственного средства, имеет суммарную площадь поперечного сечения, которая меньше общей площади поперечного сечения впускного отверстия в корпусе; предпочтительно, (а) также меньше площади поперечного сечения выпускного отверстия и/или (b) приблизительно равна 40 мм².

Суммарная площадь поперечного сечения может быть в 3-5 раз больше общей площади поперечного сечения всех упомянутых вспомогательных выпускных отверстий, например, больше, приблизительно, в 4 раза.

Выпускное отверстие может быть сформировано на мундштуке ингалятора.

Угол раствора конуса струи вещества, испускаемого ингалятором, может быть меньше 35 градусов. Данный угол раствора конуса может быть больше 25 или больше 30 градусов, например,

приблизительно 33,5 или 33,52 градусов. В любом из приведенных случаев, угол раствора конуса можно обеспечивать с помощью перепада давления 4 кПа, создаваемого на мундштуке ингалятора, чтобы вызывать протекание воздуха через ингалятор.

Площадь поперечного сечения на удалении 3 см от выхода из ингалятора струи вещества, выпускаемого из ингалятора, может быть меньше 6 см², в некоторых случаях, меньше 5 см², например, приблизительно 4,5 см². Данная площадь поперечного сечения, в любом из приведенных случаев, может быть больше 2 см², больше 3 см² или больше 4 см². В любом из приведенных случаев, площадь поперечного сечения может, в некоторых случаях, обеспечиваться перепадом давления 4 кПа, создаваемым на мундштуке ингалятора, чтобы вызывать протекание воздуха через ингалятор.

На удалении 3 см от выхода из ингалятора, отношение максимального и минимального поперечных размеров струи вещества, выпускаемого из ингалятора, может быть меньше 1,8, в некоторых случаях, меньше 1,7 или меньше 1,6, например, может равняться 1,55. Упомянутое отношение, в любом из приведенных случаев, может быть больше 1,2, больше 1,3, больше 1,4 или больше 1,5. В любом из приведенных случаев, отношение может обеспечиваться в некоторых примерах перепадом давления 4 кПа, создаваемым на мундштуке ингалятора, чтобы вызывать протекание воздуха через ингалятор.

Выходная струя может содержать, в общем, равномерную диаграмму распыла частиц порошка в поперечном сечении струи, хотя диаграмма распыла может иметь более плотный распыл вблизи центра и в центре струи, чем вблизи или по периферическому краю струи.

Ингалятор может содержать сухое порошковое лекарственное средство. Данное средство может включать в себя один или более активных ингредиентов, которые могут содержать комбинацию флутиказона пропионата и сальметерола. Сальметерол может быть сальметерола ксинафоатом. Для других вариантов осуществления предполагается возможность применения других активных ингредиентов, описанных ниже.

Основной и вспомогательные каналы могут быть выполнены так,

что доставка частиц на ступени 4 при испытании на импакторе нового поколения компании Copley Scientific, при перепадах давления 2 кПа, 4 кПа и 6 кПа, варьируется между наибольшей массой частиц и наименьшей массой частиц, и наибольшая масса частиц превышает наименьшую массу меньше, чем на 50%, в некоторых случаях, меньше, чем на 35% или меньше, чем на 30%, например, приблизительно, на 25%. Наибольшая масса может превышать наименьшую массу больше, чем на 1%, больше, чем на 5% или больше, чем на 10%.

Основной и вспомогательные каналы могут быть выполнены так, что доставка частиц на ступени 5 при испытании на импакторе нового поколения компании Copley Scientific, при перепадах давления 2 кПа, 4 кПа и 6 кПа, варьируется между наибольшей массой частиц и наименьшей масса частиц, и наибольшая масса частиц превышает наименьшую массу меньше, чем на 20%, в некоторых случаях, меньше, чем на 17,5% или меньше, чем на 15%, например, приблизительно, на 14%. Наибольшая масса может превышать наименьшую массу больше, чем на 1%, больше, чем на 5% или больше, чем на 10%.

Настоящее описание раскрывает также в другом аспекте ингалятор для ингаляции порошкового лекарственного препарата, например, сухого порошка, при этом ингалятор имеет корпус и, по меньшей мере, одну емкость, содержащую порошковый лекарственный препарат, причем корпус содержит впускное отверстие для воздуха и выпускное отверстие для пропускания к пациенту воздуха, поступающего в корпус через впускное отверстие для воздуха, и порошкового лекарственного препарата, причем выпускное отверстие содержит основное выпускное отверстие для пропускания сухого порошкового лекарственного средства, увлеченного в воздух, а также, по меньшей мере, одно вспомогательное выпускное отверстие для пропускания потока воздуха обходного контура, причем основное и вспомогательное выпускные отверстия выполнены с возможностью создания струи дисперсного вещества, испускаемого ингалятором, с углом раствора конуса струи, который меньше 35 градусов. В некоторых случаях, это обеспечивается при перепаде давления 4 кПа, создаваемом на ингаляторе.

Настоящее описание раскрывает в другом аспекте ингалятор для ингаляции порошкового лекарственного препарата, например, сухого порошка, при этом ингалятор имеет корпус и, по меньшей мере, одну емкость, содержащую порошковый лекарственный препарат, причем корпус содержит впускное отверстие для воздуха и выпускное отверстие для пропускания к пациенту воздуха, поступающего в корпус через впускное отверстие для воздуха, и порошкового лекарственного препарата, причем выпускное отверстие содержит основное выпускное отверстие для пропускания сухого порошкового лекарственного средства, увлеченного в воздух, а также, по меньшей мере, одно вспомогательное выпускное отверстие для пропускания потока воздуха обходного контура, причем основное и вспомогательное выпускные отверстия выполнены с возможностью создания струи дисперсного вещества, выпускаемого ингалятором, которая в плоскости на удалении 3 см от выхода из ингалятора имеет площадь поперечного сечения, которая меньше 6 см². В некоторых случаях, это обеспечивается при перепаде давления 4 кПа, создаваемом на ингаляторе.

Настоящее описание раскрывает в другом аспекте ингалятор для ингаляции порошкового лекарственного препарата, например, сухого порошка, при этом ингалятор имеет корпус и, по меньшей мере, одну емкость, содержащую порошковый лекарственный препарат, причем корпус содержит впускное отверстие для воздуха и выпускное отверстие для пропускания к пациенту воздуха, поступающего в корпус через впускное отверстие для воздуха, и порошкового лекарственного препарата, причем выпускное отверстие содержит основное выпускное отверстие для пропускания сухого порошкового лекарственного средства, увлеченного в воздух, а также, по меньшей мере, одно вспомогательное выпускное отверстие для пропускания потока воздуха обходного контура, причем основное и вспомогательное выпускные отверстия выполнены с возможностью создания струи дисперсного вещества, выпускаемого из ингалятора, которая в плоскости на удалении 3 см от выхода из ингалятора имеет отношение максимального и минимального поперечных размеров, которое меньше 1,8. В некоторых случаях, это обеспечивается при перепаде давления 4 кПа, создаваемом на

ингаляторе.

Настоящее описание раскрывает в другом аспекте ингалятор для ингаляции порошкового лекарственного препарата, при этом ингалятор имеет корпус, по меньшей мере, одну емкость, содержащую порошковый лекарственный препарат, и вихревую камеру для деагломерации порошкового лекарственного препарата, причем корпус содержит впускное отверстие для воздуха и выпускное отверстие для пропускания к пациенту воздуха, поступающего в корпус через впускное отверстие для воздуха, и порошкового лекарственного препарата, причем выпускное отверстие содержит основное выпускное отверстие для пропускания сухого порошкового лекарственного средства, увлеченного в воздух, а также, по меньшей мере, одно вспомогательное выпускное отверстие для пропускания потока воздуха обходного контура, причем основное и вспомогательное выпускные отверстия выполнены с возможностью создания струи дисперсного вещества, испускаемого ингалятором, с углом раствора конуса струи от приблизительно 95 градусов до приблизительно 100 градусов. В некоторых случаях, это обеспечивается при перепаде давления 4 кПа, создаваемом на ингаляторе.

Дополнительный аспект изобретения предлагает способ лечения респираторного заболевания или нарушения, содержащий этап приведения в действие ингалятора по любому из предыдущих аспектов его раскрытия, чтобы ввести терапевтически эффективное количество одного или более активных ингредиентов.

Ингалятор может быть ингалятором сухого порошка, и этап приведения в действие ингалятора может содержать вдыхание через ингалятор.

Респираторное заболевание или нарушение может быть астмой.

Респираторное заболевание или нарушение может быть хроническим обструктивным заболеванием легких (COPD).

Один или более активных ингредиентов могут включать в себя будесонид и/или формотерола фумарат.

Один или более активных ингредиентов могут содержать альбутерол или сальбуматола сульфат.

Один или более активных ингредиентов могут содержать

комбинацию флутиказона пропионата и сальметерола. Сальметерол может быть сальметерола ксинафоатом.

Один или более активных ингредиентов могут быть в форме сухого порошка. Сухой порошок может содержать комбинацию флутиказона пропионата и сальметерола. Сальметерол может быть сальметерола ксинафоатом. В других примерах могут применяться другие активные ингредиенты.

Краткое описание фигур

Настоящее изобретение может осуществляться различными способами, и предпочтительное раскрытие приведено далее в качестве примера со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

Фигура 1 - вид дистального конца адаптера воздушного потока, применяемого в предпочтительном ингаляторе;

Фигура 2 - вид проксимального конца адаптера воздушного потока, показанного на фигуре 1;

Фигура 3 - альтернативный вариант осуществления адаптера воздушного потока;

Фигура 4 - изображение деагломератора для применения с адаптером воздушного потока, показанным на фигуре 2, или в модифицированной форме, показанной на фигуре 3;

Фигура 5 - изображение деагломератора, показанного на фигуре 4, включающего в себя канал обходного контура вихревой камеры, при этом адаптер воздушного потока является таким, который показан на фигуре 2;

Фигура 6 - изображение ингалятора сухого порошка, который включает в себя части, показанные на фигурах 4 и 5;

Фигура 7 - сечение ингалятора сухого порошка, показанного на фигуре 6;

Фигура 8 - изображение впускного отверстия для воздуха в ингаляторе, показанном на фигурах 6 и 7;

Фигура 9 - сравнительные графики фракций мелкодисперсных частиц для партии сухого порошкового лекарственного препарата, один график предназначен для использования с ингалятором, показанным на фигурах 6 и 7, и другой график относится к тому же ингалятору, но с исключением обходного контура воздуха посредством исключения отверстий для обходного потока; и

Фигура 10 - графики, соответствующие графикам на фигуре 9, но для второй партии сухого порошкового лекарственного препарата.

Фигуры 11А-11С - графики, соответствующие результатам в таблице 1.

Фигуры 12А и 12В - результаты испытаний угол раствора конуса струи.

Фигура 13А и 13В - результаты испытаний диаграммы распыла.

Подробное описание

Фигура 1 представляет вариант осуществления адаптера воздушного потока в соответствии с настоящим изобретением, в частности, на фигуре показан дистальный конец 2010 адаптера 200 воздушного потока для применения в ингаляторе. Адаптер воздушного потока содержит трубку 2020 с первым окружным фланцем 206. Трубка 2020 имеет круглое поперечное сечение; однако, трубка может иметь любую форму поперечного сечения, например, круглую, квадратную или треугольную.

Фигура 2 является видом проксимального конца 2090 адаптера 200 воздушного потока. Адаптер воздушного потока содержит трубку 2020 с первым окружным фланцем 2030. Трубка показана с круглым поперечным сечением; однако, трубка может иметь любую форму поперечного сечения, например, круглую, квадратную или треугольную.

Адаптер 200 воздушного потока содержит также средство для пропускания течения воздуха от проксимального конца 2090 адаптера к дистальному концу 2010 адаптера, независимо от воздушного потока в трубке, когда на дистальном конце адаптера 200 воздушного потока создается низкое давление, вызванное вдыханием. Средство для пропускания течения воздуха от проксимального конца 2090 адаптера к дистальному концу 2010 адаптера, независимо от воздушного потока в трубке 2020, когда на дистальном конце 2010 адаптера 200 воздушного потока создается низкое давление, вызванное вдыханием, имеет форму четырех отверстий 202, 203, 204, 205 в первом окружном фланце 2030, который содержит также относительно большое круглое центральное выпускное отверстие 201.

В альтернативных вариантах осуществления может быть другое число отверстий, например, одно, два, три, пять, шесть, восемь или больше. Показанные отверстия имеют круглое поперечное сечение; однако, они могут иметь любую форму поперечного сечения, например, круглую, квадратную или треугольную.

Адаптер 200 воздушного потока, показанный на фигуре 2, дополнительно содержит второй окружной фланец 208. Второй окружной фланец содержит четыре отверстия 210, 211, 212, (четвертого не видно). Однако, окружной фланец может содержать любое число отверстий, например, одно, два, три, четыре, шесть или восемь отверстий. Показанные отверстия имеют круглое поперечное сечение; однако, они могут иметь любую форму поперечного сечения, например, круглую, квадратную или треугольную. Второй окружной фланец 208 может отсутствовать в других вариантах осуществления.

Первый и второй окружные фланцы могут иметь любую форму; однако, они предпочтительно имеют форму, которые позволяют им сопрягаться с мундштуком ингалятора сухого порошка. Они предпочтительно сопрягаются так, что, во время использования, воздух не будет протекать по сопрягающейся поверхности.

Проксимальный конец 2090 адаптера у трубки 2020 допускает сообщение по текучей среде от выпускного канала 532 деагломератор до дистального конца 2010 адаптера. В частности, адаптер 200 воздушного потока, показанный на фигуре 2, имеет сопрягающуюся поверхность 214 для сопряжения с выпускным каналом 532 деагломератора 500 (фигура 5). Они предпочтительно сопрягаются так, что, во время использования, воздух не будет протекать по сопрягающейся поверхности. Следует понимать, что, в некоторых вариантах осуществления, выпускной канал и адаптер воздушного потока могут быть единой конструкцией.

Фигура 3 представляет вид проксимального конца 301 модифицированного адаптера 300 воздушного потока. Адаптер воздушного потока содержит трубку 302 с первым окружным фланцем 303. Показанная трубка имеет круглое поперечное сечение; однако, она может иметь любую форму поперечного сечения, например, круглую, квадратную или треугольную.

Адаптер 300 воздушного потока содержит также средство для пропускания течения воздуха от проксимального конца адаптера к дистальному концу адаптера, независимо от воздушного потока в трубке, когда на дистальном конце адаптера 304, 305, 306 (четвертый не показан) воздушного потока создается низкое давление, вызванное вдыханием. Средство для пропускания течения воздуха от проксимального конца адаптера к дистальному концу адаптера, независимо от воздушного потока в трубке, когда на дистальном конце адаптера воздушного потока создается низкое давление, вызванное вдыханием, имеет форму четырех вторых трубок 304, 305, 306 (четвертая не показана), проходящих от второго окружного фланца 308 до первого окружного фланца 309. Показанные вторые трубки имеют круглые поперечные сечения 310, 311, 312 (четвертое не показано); однако, они могут иметь любую форму поперечного сечения, например, круглую, квадратную или треугольную.

Проксимальный конец 309 трубки 302 пригоден для создания сообщения по текучей среде с выпускным каналом деагломератора ингалятора сухого порошка. В частности, адаптер 300 воздушного потока, показанный на фигуре 3, имеет сопрягающуюся поверхность 313 для сопряжения с выпускным каналом деагломератора ингалятора сухого порошка. Они предпочтительно сопрягаются так, что, во время использования, воздух не будет протекать по сопрягающейся поверхности. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления, выпускной канал и адаптер воздушного потока могут быть единой конструкцией.

Адаптеры воздушного потока по настоящему изобретению могут быть формованными из любого подходящего полимерного материала. Подходящие полимерные материалы включают в себя полипропилен и акрилонитрил-бутадиен-стирол (оба выпускаются компанией BASF).

Фигура 4 представляет деагломератор 500, пригодный для включения в него адаптеров воздушного потока, показанных на фигурах 1-3. Деагломератор 500 содержит: внутреннюю стенку 512, ограничивающую вихревую камеру 514, продолжающуюся вдоль оси А от первого конца 518 до второго конца 520; канал 522 подачи сухого порошка на первом конце 518 вихревой камеры 514, для

обеспечения сообщения по текучей среде между каналом подвода сухого порошка в ингаляторе и первым концом 518 вихревой камеры 514; по меньшей мере, один впускной канал 524, 525 во внутренней стенке 512 вихревой камеры 514, расположенный рядом с первым концом 518 вихревой камеры 514 и обеспечивающий сообщение по текучей среде между областью снаружи деагломератора 500 и первым концом 518 вихревой камеры 514; выпускной канал 532, обеспечивающий сообщение по текучей среде между вторым концом 520 вихревой камеры 514 и адаптером воздушного потока (не показанным); вследствие чего низкое давление, вызванное вдыханием на дистальном конце адаптера воздушного потока (не показанного), вынуждает воздух протекать в вихревую камеру 514 по каналу 522 подачи сухого порошка и впускному каналу 524, 525.

В предпочтительном варианте, по меньшей мере, один впускной канал 524, 525 содержит два диаметрально противоположных впускных канала 524, 525, которые продолжают в направлении, по существу, поперечно оси А и, по существу, по касательной к круглому поперечному сечению вихревой камеры 514. В результате, воздушные потоки, показанные стрелками 2 и 3 на фигуре 4, попадающие в вихревую камеру 514 по впускным каналам, направляются, по меньшей мере, первоначально, поперечно относительно оси А вихревой камеры и сталкиваются с воздушным потоком, втекающим по каналу 522 подачи, с образованием турбулентности. Объединенные воздушные потоки, показанные стрелкой 4 на фигуре 4, сталкиваются затем с внутренней стенкой 512 вихревой камеры 514, формируют вихрь и создают дополнительную турбулентность по мере того, как они двигаются ко второму концу 520 вихревой камеры.

Как показано на фигуре 4, деагломератор 500 включает в себя лопасти 526 на первом конце 518 вихревой камеры 514, продолжающиеся, по меньшей мере, частично радиально наружу от оси А вихревой камеры. Каждая из лопастей 526 имеет наклонную поверхность 528, повернутую, по меньшей мере, частично в направлении, поперечном оси А вихревой камеры 514. Лопасты 526 имеют такие размеры, что, по меньшей мере, участок объединенных воздушных потоков 4 наталкивается на наклонные поверхности 528.

Лопастей предпочтительно содержат четыре лопасти 526, продолжающиеся, каждая, между осевым элементом 530, совпадающим с осью А, и стенкой 512 вихревой камеры 514.

Как показано на фигуре 4, деагломератор 500 дополнительно содержит выпускной канал 532 для обеспечения сообщения по текучей среде между вторым концом 520 вихревой камеры 514 и адаптером воздушного потока (не показанным). Низкое давление, вызванное вдыханием на дистальном конце адаптера воздушного потока (не показанного), создает воздушный поток по каналу 522 потоку и воздушные потоки 2, 3 по впускным каналам и втягивает объединенный воздушный поток 4 через вихревую камеру 514. Затем объединенный воздушный поток 4 выходит из вихревой камеры 514 по выпускному каналу 532. Выпускной канал 532 продолжается предпочтительно, по существу, поперечно оси А таким образом, что воздушный поток 4 будет сталкиваться с внутренней стенкой выпускного канала 532 и создавать дополнительную турбулентность.

При использовании деагломератора 500 в комбинации с активируемым вдохом ингалятором сухого порошка, содержащим канал подвода сухого порошка и емкость 800 для сухого порошка (смотри фигуру 7) для открывания предварительно заданного количества сухого порошка в подводящий канал, вдох пациента на дистальном конце 2010 адаптера 200 воздушного потока вынуждает воздушные потоки 2 и 3 поступать по, соответственно, каналу 522 подачи сухого порошка и впускным каналам 524, 525. Хотя и не показано, воздушный поток по каналу 522 подачи увлекает сухой порошок в вихревую камеру 514. Воздушный поток и увлеченный сухой порошок направляются каналом 522 подачи в вихревую камеру в продольном направлении, а воздушные потоки 2 и 3 из впускных каналов 524, 525 направляются в поперечном направлении таким образом, что воздушные потоки сталкиваются и, по существу, объединяются.

Затем участок объединенного воздушного потока 4 и увлеченный сухой порошок сталкиваются с наклонными поверхностями 528 лопастей 526, что вынуждает частицы и любые агломераты сухого порошка ударяться о наклонные поверхности и сталкиваться друг с другом. Геометрия вихревой камеры 514 заставляет объединенный воздушный поток 4 и увлеченный сухой порошок

следовать по турбулентному спиральному пути или вихрю через вихревую камеру. Следует понимать, что уменьшение поперечных сечений вихревой камеры 514 непрерывно изменяет направление и увеличивает скорость спиралевидного движения объединенного воздушного потока 4 и увлеченного сухого порошка. Таким образом, частицы и любые агломераты сухого порошка постоянно наталкиваются на стенку 512 вихревой камеры 514 и сталкиваются друг с другом, что приводит к взаимному истирающему или дробящему воздействию между частицами и агломератами. Кроме того, частицы и агломераты, отбитые от наклонных поверхностей 528 лопастей 526, приводят к дополнительным ударам и столкновениям. Постоянные соударения и столкновения приводят к разрушению любых агломератов на дополнительные частицы и вызывают, по существу, тонкое измельчение частиц.

После выхода из вихревой камеры 514, направление объединенного воздушного потока 4 и увлеченного сухого порошка снова изменяется на поперечное направление относительно оси А в выпускном канале 532. Объединенный воздушный поток 4 и увлеченный сухой порошок сохраняют вихревую составляющую потока, так что воздушный поток 4 и увлеченный сухой порошок спирально закручиваются по выпускному каналу 532. Поскольку тонко измельченный порошок и любые оставшиеся агломераты сохраняют вихревое движение, приданное в вихревой камере 514, то завихренный поток вызывает дополнительные столкновения в выпускном канале 532 и обеспечивает, в результате, дополнительное разрушение любых оставшихся агломератов до их выдыхания пациентом.

Фигура 5 представляет деагломератор 500 с адаптером воздушного потока 200 по изобретению. Деагломератор 500 содержит: адаптер 200 воздушного потока, создающий сообщение по текучей среде между выпускным каналом 530 и областью снаружи деагломератора. Отверстия 202, 203, 204, 205, 210, 211, 212 действуют как каналы обходного контура вихревой камеры, которые позволяют воздуху протекать (как показано стрелками 5) от проксимального конца 2090 адаптера воздушного потока к дистальному концу 2010 адаптера 200 воздушного потока,

независимо от вихревой камеры 514, когда на дистальном конце адаптера воздушного потока создается низкое давление, вызванное вдыханием. Вызванное вдыханием низкое давление на дистальном конце адаптера 200 воздушного потока также вынуждает воздух протекать в вихревую камеру 514 по каналу 522 подачи сухого порошка и по, по меньшей мере, одному впускному каналу 524, 525. Объединенный воздушный поток (по стрелке 4) покидает адаптер 200 воздушного потока по трубке 507 (показано стрелкой 6). Воздушный поток, который прошел в обход вихревой камеры, покидает адаптер воздушного потока через отверстия 202, 203, 204, 205 в первом окружном фланце 206 на дистальном конце 2010 адаптера воздушного потока (как показано стрелками 5).

Подходящие активируемые вдохом ингаляторы сухого порошка, включающие в себя деагломераторы и адаптеры воздушного потока по настоящему изобретению, раскрыты в документе US6748947 и продаются под торговым наименованием SPIROMAX™.

Фигура 6 представляет внешний вид активируемого вдохом ингалятора 600 сухого порошка, на который установлены адаптер 200 и деагломератор 500.

Фигура 7 представляет вид в разрезе ингалятора 600 сухого порошка, содержащего деагломератор 500, включающий в себя адаптер 200 воздушного потока.

Отверстия 202, 203, 204, 205, 210, 211, 212 в первом и втором окружных фланцах 2030, 208 выполняют функцию каналов обходного контура вихревой камеры. Соответственно, при использовании, низкое давление, вызываемое вдохом на дистальном конце 2010 адаптера 200 воздушного потока, вынуждает воздух протекать через отверстия в первом 2030 и втором 208 окружных фланцах. Низкое давление, вызываемое вдохом на дистальном конце 2010 адаптера 200 воздушного потока, вынуждает воздух также увлекать лекарственное средство и доставлять его в вихревую камеру 514 по каналу подачи.

Лопастей 526 неротационно жестко закреплены к первому концу вихревой камеры и продолжаются, по меньшей мере, частично радиально наружу от оси А вихревой камеры 514. Наклонные поверхности 528 устроены так, что участок объединенных воздушных

потоков отклоняется в, по существу, продольном направлении к второму концу 520 вихревой камеры 514.

Ингалятор содержит крышку 802 мундштука, которая является съемной или поворотной для рабочего перемещения мерного стаканчика 804 посредством рычажного механизма (не показанного), чтобы наполнить мерный стаканчик 804 сухим порошковым лекарственным средством из емкости 800 и поместить наполненный дозой мерный стаканчик 804 в канал подвода сухого порошка, который ведет из впускного отверстия 806 для воздуха ингалятора (фигуры 6 и 8) в канал 522 подачи (фигура 4).

Впускное отверстие 806 для воздуха является эллиптическим, с горизонтальной большой осью С эллипса, когда основной корпус 808 ингалятора удерживается вертикально во время ингаляции. Впускное отверстие 806 для воздуха имеет верхний край 810 и нижний край 812, каждый из которых сформирован для образования части эллипса. Впускное отверстие 806 для воздуха имеет центральный решетчатый элемент 814, продолжающийся вдоль его большой оси С. Впускное отверстие 806 для воздуха имеет площадь поперечного сечения $50,80 \text{ мм}^2$. Показанное впускное отверстие 806 является единственным источником воздушного потока к выпускному отверстию. Канал 522 подачи, канал(ы) обходного контура воздуха, впускные каналы 524, 525 и выпускной канал совместно используют, каждый, одно и то же впускное отверстие 806.

Площадь поперечного сечения канала 522 подачи составляет приблизительно $5\text{--}15 \text{ мм}^2$, например, приблизительно $7,5 \text{ мм}^2$.

Каждый из двух впускных каналов 524, 525 имеет площадь сечения приблизительно $10\text{--}20 \text{ мм}^2$, например, около 15 или около 16 мм^2 , поэтому общая площадь сечения обоих составляет приблизительно $20\text{--}40 \text{ мм}^2$, например, около 30 или около 32 мм^2 . Площадь поперечного сечения центрального круглого выпускного отверстия 816 трубки 2020 равна $38,50 \text{ мм}^2$, и каждое из отверстий 202, 203, 204, 205 для воздуха обходного контура, а также каждое из четырех отверстий 210, 211, 212 во втором окружном фланце 208 имеет площадь сечения $2,5 \text{ мм}^2$, вследствие чего общая площадь выпускного сечения составляет $48,50 \text{ мм}^2$, что составляет около 95% от площади сечения впускного отверстия 806 для воздуха. Поэтому,

площадь выпускного сечения относительно велика и, приблизительно равна площади впускного сечения. Кроме того, площадь 10 мм² сечения обходного контура для всех четырех отверстий 202, 203, 204, 205 на выпуске составляет приблизительно 20% от площади впускного сечения и приблизительно 25% от площади сечения центрального выпускного отверстия 816.

Приведенные конструкции имеют значительные преимущества, как показано на фигурах 9 и 10.

На фигуре 9, для партии 1S ромбическими обозначениями 900, 902, 904 показана фракция мелкодисперсных частиц (измеренная с использованием тестера NGI (импактора нового поколения) компании Copley Scientific, описанного в публикации «Copley Scientific - Quality Solutions for Inhaler Testing - 2012 Edition»), т.е. группы 3 или 4 (ступени 3, 4, 5, 6, 7, МОС (микродиафрагменный сепаратор)), доставляемая при разных объемных скоростях потока показанным ингалятором, но с исключением отверстий 202, 203, 204, 205, а также второго окружного фланца 208. Для партии 1M, квадратиками 906, 908, 910, 912 обозначены эквивалентные данные для раскрытого здесь ингалятора 600. Как неожиданным образом выяснилось, благодаря применению обходного контура воздуха и относительно большой площади выпускного сечения по сравнению с площадью впускного сечения ингалятора 600, в ингаляторе 600 отсутствует неблагоприятное снижение рабочей характеристики при низкой скорости потока. Напротив, более пологий градиент квадратных обозначений 906, 908, 910, 912 по сравнению с обозначениями 900, 902, 904 свидетельствует о существенном улучшении рабочей характеристики в том отношении, что имеет место значительно более стабильная доставка фракции мелкодисперсных частиц по всему диапазону объемных скоростей потока, как следует из более пологой прямой линии 916 для квадратных обозначений, в сравнении с более крутой прямой линией 918 для ромбических обозначений. Аналогично на фигуре 10, в случае со второй партией, прямая линия 920, приводящая к линейному виду квадратные обозначения 922, 924, 926 для ингалятора 600, является значительно более пологой, чем прямая линия 928, приводящая к линейному виду ромбические обозначения

930, 932, 934 для ингалятора без обходного контура воздуха.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИСПЫТАНИЕ

Мундштуки ингалятора, показанного на фигурах 6 и 7, (известного как «устройство с большим расходом») испытывали в сравнении с такими же мундштуками, но при отсутствии обходного контура воздуха через отверстия 202, 203, 204, 205, 210, 211, 212 обходного контура, (известными как стандартное устройство). Устройства испытывали с помощью тестера-импактора нового поколения (NGI) компании Copley Scientific, описанного в публикации «Copley Scientific - Quality Solutions for Inhaler Testing - 2012 Edition»), с использованием альбутерола в качестве активного ингредиента.

Испытания NGI А выполняли при следующих трех параметрах настройки давления с использованием тестера NGI:

Перепад давления	Устройства с большим расходом	Устройства со стандартным расходом
2 кПа	1 устройство	1 устройство
4 кПа	1 устройство	1 устройство
6 кПа	1 устройство	1 устройство

Испытания NGI А при 3 разных параметрах настройки перепада давления:

Скорость потока	Устройства с большим расходом
Низкая скорость потока, как при 2 кПа в вышеописанном случае со стандартным расходом	1 устройство
Средняя скорость потока, как при 4 кПа в вышеописанном случае со стандартным расходом	1 устройство
Высокая скорость потока, как при 6 кПа в вышеописанном случае со стандартным расходом	1 устройство

Примененные материалы:

Альбутерол в мультидозовом ингаляторе сухого порошка (MDPI)

с 90 мкг/доза, 200 доз (сальбуматола сульфата), вес наполнения 0,65 г, продувка 50 л/мин.

Устройства расходовались с такой же скоростью потока, с которой выполняли испытание.

Полученные результаты приведены ниже в таблице 1:

ТАБЛИЦА 1

			2 кПа			4 кПа			6 кПа		
ИСПЫТАНИЕ	НОМЕР ИНГАЛЯТОР А	ПАРАМЕТР (ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ)	Станда ртн. ингаля тор, 46 л/мин	Ингалят ор с большим расходи м, 65 л/мин	Ингалят ор с большим расходи м, 46 л/мин	Станда ртн. ингаля тор, 67 л/мин	Ингаля тор с больши м расход ом, 92 л/мин	Ингаля тор с больши м расход ом, 67 л/мин	Стандар тн. ингалят ор, 84 л/мин	Ингалят ор с большим расходи м, 117 л/мин	Ингалят ор с большим расходи м, 84 л/мин
ИМПАКТОР СЛЕДУЮЩЕГ О ПОКОЛЕНИЯ	Ингалятор ы 1-3 №№22-26	МР/ІР (мкг)	15,25	5,29	7,81	10,31	5,9706	4,4376	8,6468	6,4409	4,5011
		Пресепаратор (мкг)	37,24	50,27	51,38	35,44	45,616 6	48,670 1	34,9633	41,3343	47,8467
		Ступень 1 (мкг)	0,37	1,19	0,49	1,28	2,5615	1,4799	2,1202	3,5801	1,6608
		Ступень 2 (мкг)	0,58	1,25	0,82	1,16	2,95	1,1259	1,7529	4,4723	1,9029
		Ступень 3 (мкг)	2,33	4,36	2,56	4,55	7,5856	3,791	6,0295	9,0953	5,5148
		Ступень 4 (мкг)	10,91	11,85	10,57	14,61	13,381 6	11,141 3	16,4655	14,7192	12,7265
		Ступень 5 (мкг)	17,44	12,28	13,99	15,31	11,387 6	11,386	14,4183	10,7872	11,1037
		Ступень 6 (мкг)	9,58	4,89	5,76	8,75	5,5966	5,3054	8,4375	4,7022	4,5773
		Ступень 7 (мкг)	2,74	1,36	1,69	2,66	2,5954	1,398	2,5336	1,9779	1,2465
		Ступень МОС (мкг)	0,70	0,29	0,58	0,72	1,0738	0,3035	0,5688	0,5348	0,2694
		Общее извлечение лекарства (мкг)	97,16	93,04	95,66	94,79	98,719 3	89,038 7	95,9364	97,6442	91,3497
		Масс. баланс (%)	108	103	106	105,00	110	99	107	108	101

		Группа 1 (MP/IP, пресепаратор) (мкг)	52	56	59	46,00	52	53	44	48	52
		Группа 2 (ступени 1,2) (мкг)	1	2	1	2,00	6	3	4	8	4
		Группа 3 (ступени 3,4,5) (мкг)	31	28	27	34,00	32,0	26	37	35	29
		Группа 4 (ступени 6,7, МОС) (мкг)	13	7	8	12,00	9,0	7	12	7	6

MP/IP означает макрочастицы/нереспирабельные частицы, МОС означает микрофрагментный сборник

Как показано в таблице 1, а также на графиках на фигурах 11А-11С, устройства с большим расходом, то есть устройства с мундштуками, имеющими области обходной контур воздуха, описанные со ссылкой на фигуры 6 и 7, характеризуются значительно более равномерным извлечением на ступенях 4 и 5 (и других ступенях) в NGI, чем стандартные устройства, где ступени 4 и 5 являются особенно полезными терапевтическими размерами частиц.

Для частиц ступени 4, устройства большого расхода обеспечивали, при 2 кПа, 4 кПа и 6 кПа, в результате, соответственно, 11,85, 13,38 и 14,72 мкг, при этом максимальное из приведенных значений только на 24% выше, чем минимальное значение, а стандартные устройства обеспечивали эквивалентные результаты 10,91, 14,61 и 16,46 мкг, из которых максимальное значение на 51% выше минимального значения. Следовательно, устройствами с большим расходом обеспечивается более стабильная доставка частиц ступени 4, чем стандартными устройствами, в приведенном диапазоне создаваемых перепадов давления.

Кроме того, для частиц ступени 5, устройства с большим расходом обеспечивали, при 2 кПа, 4 кПа и 6 кПа, в результате, соответственно, 12,28, 11,39 и 10,79 мкг, при этом максимальное из приведенных значений только на 14% выше, чем минимальное значение, а стандартные устройства обеспечивали эквивалентные результаты 17,44, 15,31 и 14,41 мкг, из которых максимальное значение на 21% выше минимального значения. Следовательно, устройствами с большим расходом обеспечивается более стабильная доставка частиц ступени 5, чем стандартными устройствами, в приведенном диапазоне создаваемых перепадов давления.

ГЕОМЕТРИЯ СТРУИ И ДИАГРАММА РАСПЫЛА

С помощью высокоскоростной камеры с частотой 500 Гц фиксировали изображения частиц композиции от однотипных устройства с большим расходом и стандартного устройства, перемещающихся через световой лист, сформированный лазером FireFLY компании Oxford Lasers, с плоскостями светового пучка вдоль (вертикально) и перпендикулярно (также вертикально) направлению ожидаемого выходного потока (т.е. перпендикулярно выходному отверстию мундштука/окружного фланца 206), полученные

изображения обрабатывали прикладным программным обеспечением, Oxford Lasers Envision Patternate, чтобы обеспечить подробные данные о геометрии струи и диаграмме распыла устройства. Программное обеспечение можно купить у компании Oxford Lasers.

Скорость воздушного потока, соответствующая устройству каждого типа, достигалась, когда на соответствующий мундштук подавали перепад давления 4 кПа, при этом получали скорости потока около 60 л/мин для стандартных устройств и около 85 л/мин для устройств с большим расходом.

Результаты показаны на фигурах 12А, 12В, 13А и 13В и в нижеприведенных таблицах 2-5. Устройства с большим расходом по настоящему изобретению обеспечивали преимущество более узкого угла раствора конуса струи, в среднем 33,52 градусов, в сравнении с 35,72 градусами у стандартных ингаляторов; струя из мундштуков устройств с большим расходом является также более ровной, преимущественно, по измеряемым углом 97,73 градусов в среднем (от плоскости выходного отверстия мундштука), вместо 104,96 градусов со стандартными устройствами. Кроме того, диаграмма распыла на расстоянии 3 см от выходного отверстия мундштука имеет меньшую площадь сечения диаграммы распыла, в среднем, 4,51 см², вместо 6,16 см² у стандартных устройств. Кроме того, отношение максимального поперечного размера струи к минимальному в той же плоскости на расстоянии 3 см составляло, в среднем, 1,55 для устройств с большим расходом, что меньше 1,87 для стандартных устройств, следовательно, диаграмма распыла выгодно отличается большей компактностью и округлостью, и, очевидно, большей эффективностью. Как показано на приведенных фигурах, диаграмма распыла имеет более плотный распыл вблизи центра и в центре струи, чем вблизи или по периферическому краю струи.

Таблица 2. Результаты испытания геометрии распыла для стандартного ингалятора

Угол/ориентация струи (°)	Угол раствора конуса (°)	Ширина конуса (см) на расстоянии 3 см	Длина (см)

			от мундштука	
Среднее	104,96	35,72	1,57	10,65
Стандартное отклонение (SD)	0,71	1,85	0,2	0,66

Таблица 3. Результаты испытания геометрии распыла для ингалятора с большим расходом

	Угол/ориентация струи (°)	Угол раствора конуса (°)	Ширина конуса (см) на расстоянии 3 см от мундштука	Длина (см)
Среднее	97,73	33,52	1,41	11,18
Стандартное отклонение (SD)	1,91	1,94	0,08	0,17

Таблица 4. Результаты испытания диаграммы распыла для стандартного ингалятора

	Длина короткого диаметра (см)	Ориентация короткого диаметра (°)	Длина наибольшего диаметра (см)	Ориентация наибольшего диаметра (°)	Отношение мин/макс	Площадь сечения (см ²)
Среднее	2	62,02	3,72	37,08	1,87	6,16
Стандартное отклонение (SD)	0,22	11,76	0,25	10,25	0,22	0,54

Таблица 5. Результаты испытания диаграммы распыла для ингалятора с большим расходом

	Длина короткого диаметра (см)	Ориентация короткого диаметра (°)	Длина наибольшего диаметра (см)	Ориентация наибольшего диаметра (°)	Отношение мин/макс	Площадь сечения (см ²)
Среднее	1,93	59,78	2,97	31,03	1,55	4,51
Стандартное отклонение (SD)	0,21	15,56	0,17	14,98	0,08	0,59

Обычно, сухое порошковое лекарственное средство, применяемое в активируемом вдохом ингаляторе сухого порошка,

содержит лекарственное активное вещество, выбранное из группы, состоящее из противовоспалительных средств, антихолинергических средств, агонистов β_2 -адренорецепторов, противоинфекционных средств, антигистаминных средств и их комбинаций.

Подходящие противовоспалительные средства включают в себя кортикостероиды и нестероидальные противовоспалительные лекарства (NSAID). Подходящие кортикостероиды, которые можно использовать, включают в себя пероральные и ингаляционные кортикостероиды и их пролекарственные средства, которые имеют противовоспалительную активность. Примеры включают в себя метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон, флутиказона пропионат, 6a, 9a-дифтор-17a-[(2-фуранилкарбонил)окси]-11-гидрокси-16a-метил-3-оксо-андроста-1, 4-диен-17-тиокарбоновый кислоты S-фторметиловый сложный эфир, 6a, 9a-дифтор-11-гидрокси-16a-метил-3-оксо-17a-пропионилокси-андроста-1, 4-диен-17p-тиокарбоновой кислоты S-(2-оксо-тетрагидро-фуран-3S-и)ловый сложный эфир, сложные эфиры бекламетазона (например, 17-пропионата сложный эфир или 17,21-дипропионата сложный эфир), будесонид, флунизолит, сложные эфиры мометазона (например, сложный эфир фуруат), триамцинолон ацетонид, рофлепонид, циклесонид, бутиксокорта пропионат, RPR-106541 и ST-126. Предпочтительные кортикостероиды включают в себя флутиказона пропионат, 6a, 9a-дифтор-11-гидрокси-16a-метил-17a-[(4-метил-1,3-тиазол-5-карбонил)окси]-3-оксо-андроста-1, 4-диен-17, 8-тиокарбоновый кислоты S-фторметиловый сложный эфир и 6a, 9a-дифтор-17a-[(2-фуранилкарбонил)оксил-11-гидрокси-16a-метил-3-оксо-андроста-1, 4-диен-17p--тиокарбоновый кислоты S-фторметиловый сложный эфир, предпочтительнее, 6a, 9a-дифтор-17a-[(2-фуранилкарбонил)окси]-11-гидрокси-16a-метил-3-оксо-андроста-1, 4-диен-17-тиокарбоновый кислоты S-фторметиловый сложный эфир.

Подходящие средства NSAID включают в себя натрия кромогликат, недокромил натрия, ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) (например, теофиллин, ингибиторы PDE4 или смешанные ингибиторы PDE3/PDE4), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингибиторы синтеза лейкотриенов, ингибиторы iNOS, ингибиторы триптазы и

эластазы, антагонисты бета-2 интегрина и агонисты или антагонисты рецепторов аденозина (например, агонисты аденозиновых 2а-рецепторов), антагонисты цитокинов (например, антагонисты хемокиновых рецепторов) или ингибиторы синтеза цитокинов.

Подходящие другие агонисты β 2-адренорецепторов включают в себя сальметерол (например, ксинафоат), сальбуматол (например, сульфат или свободное основание), формотерол (например, фумарат), фенотерол или тербуталин и их соли.

Подходящие антихолинергические средства являются такими соединениями, которые действуют как антагонисты на мускариночувствительный холинорецептор, в частности, такие соединения, которые являются антагонистами рецепторов M1 и M2. Соединения включают в себя алкалоид растения белладонны, например, типа атропина, скополамина, гоматропина, гиосциамина; данные соединения обычно вводят в виде соли, являющейся третичным амином.

Особенно подходящие антихолинергические средства включают в себя ипратропий (например, бромид), поступающий в под названием Atrovent, окситропий (например, бромид), гликопирролат (например, бромид) и тиотропий (например, бромид) (CAS-139404-48-1). Интерес представляют: метантелин (CAS-53-46-3), пропантелина бромид (CAS-50-34-9), метилбромид анизотропина или Valpin 50 (CAS-80-50-2), клидиния бромид (Quarzan, CAS-3485-62-9), копирролат (Robinul), изопропамида йодид (CAS-71-81-8), мепензолата бромид (патент США 2,918,408), тридигексетила хлорид (Pathilone, CAS-4310-35-4) и гексоциклия метилсульфат (Tral, CAS-115-63-9). Смотри также циклопентолата гидрохлорид (CAS-5870-29-1), тропикамид (CAS-1508-75-4), тригексифенидила гидрохлорид (CAS-144-11-6), пирензепин (CAS-29868-97-1), телензепин (CAS-80880-90-9), AF-DX 116 или метоктрамин и соединения, раскрытые в заявке WO01/04118.

Подходящие антигистаминные средства (называемые также антагонистами H1-рецепторов) включают в себя любой один или более из многочисленных известных антагонистов, которые

ингибируют H1-рецепторы и безопасны для применения человеком. Все являются обратимыми, конкурентными ингибиторами взаимодействия гистамина с H1-рецепторами. Примеры включают в себя этаноламины, этилендиамины и алкиламины. Кроме того, другие антигистаминные средства первого поколения включают в себя средства, которые можно характеризовать как основанные на пиперизине и фенотиазилах. Антагонисты второго поколения, которые являются неседативными, имеют зависимость активности от структуры, аналогичную в том, что они сохраняют центральную этиленовую группу (алкиламины) или имитируют третично-аминовую группу пиперизином или пиперидином. Существуют следующие примерные антагонисты: этаноламины: карбиноксамина малеат, клемастина фумарат, дифенилгидрамина гидрохлорид и дименгидринат.

Этилендиамины: пириламина амлеат, трипеленамина гидрохлорид и трипеленамина цитрат.

Алкиламины: хлорфенирамин и его соли, например, соль малеиновой кислоты и акривастин.

Пиперазины: гидроксизина гидрохлорид, гидроксизина памоат, циклизина гидрохлорид, циклизина лактат, меклизина гидрохлорид и цитеризина гидрохлорид.

Пиперидины: Астемизол, левокабастина гидрохлорид, лоратадин или его дезкарбоэтокси-аналог, и терфенадин и фексофенадина гидрохлорид или другая фармацевтически приемлемая соль.

Азеластина гидрохлорид является еще одним антагонистом H1-рецепторов, который можно использовать в комбинации с ингибитором PDE4.

Особенно подходящие антигистаминные средства включают в себя метапирилен и лоратадин.

В общем, частицы порошковых лекарственных средств, подходящие для доставки в бронхиальную или альвеолярную область легких, имеют масс-медианный аэродинамический диаметр меньше 10 микрометров, предпочтительно, меньше 6 микрометров. Частицы других размеров можно использовать, если требуется доставка в другие участки дыхательных путей, например, носовую полость, рот или глотку. Лекарственное средство может доставляться в виде

чистого лекарства, но в более подходящем варианте лекарственные средства доставляются вместе с вспомогательными веществами (носителями), которые пригодны для ингаляции. Подходящие вспомогательные вещества включают в себя такие органические вспомогательные вещества, как полисахариды (например, крахмал, целлюлоза и т.п.), лактоза, глюкоза, маннитол, аминокислоты и мальтодекстрины, и такие неорганические вспомогательные вещества, как карбонат кальция или хлорид натрия. Лактоза является предпочтительным вспомогательным веществом.

Частицы порошкового лекарственного средства и/или вспомогательного вещества могут быть изготовлены традиционными методами, например, тонким измельчением, дроблением или калибровкой.

Кроме того, порошки лекарственных средств и/или вспомогательных веществ могут быть разработаны с конкретными плотностями, диапазонами размеров или характеристиками. Частицы могут содержать действующие вещества, сурфактантами, стенкообразующие вещества или другие компоненты, которые могут считаться необходимыми специалистами со средним уровнем компетентности в данной области.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингалятор для ингаляции порошкового лекарственного препарата, при этом ингалятор имеет корпус и, по меньшей мере, одну емкость, содержащую порошковый лекарственный препарат, при этом корпус содержит впускное отверстие для воздуха и выпускное отверстие для пропускания к пациенту воздуха, поступающего в корпус через впускное отверстие для воздуха, и порошкового лекарственного препарата, причем выпускное отверстие имеет общую площадь поперечного сечения, которая превышает 80% от общей площади поперечного сечения впускного отверстия для воздуха.

2. Ингалятор по п. 1, в котором общая площадь поперечного сечения выпускного отверстия превышает 85% от общей площади поперечного сечения впускного отверстия; в некоторых случаях, меньше 125%, например, составляет 90-100%, например, приблизительно 95%.

3. Ингалятор по п. 1, в котором выпускное отверстие содержит основное выпускное отверстие для пропускания сухого порошкового лекарственного средства, увлеченного в воздух, а также, по меньшей мере, одно вспомогательное выпускное отверстие для пропускания только потока воздуха обходного контура, без лекарственного средства.

4. Ингалятор по п. 3, в котором основное выпускное отверстие является, по существу, круглым.

5. Ингалятор по п. 3 или п. 4, в котором основное выпускное отверстие имеет площади поперечного сечения 30-50 мм², обычно 35-45 мм², например, приблизительно 38,50 мм².

6. Ингалятор по п. 3 или п. 4, или п. 5, в котором общая площадь поперечного сечения всех упомянутых вспомогательных выпускных отверстий составляет 5-15 мм², обычно 8-12 мм², например, приблизительно 10,00 мм².

7. Ингалятор по п. 1 или п. 2, или п. 3, в котором общая площадь поперечного сечения впускного отверстия составляет 40-60 мм², обычно 45-55 мм², например, приблизительно 50,80 мм².

8. Ингалятор по любому предыдущему пункту, в котором впускное отверстие для воздуха обычно имеет эллиптическую форму и имеет, по меньшей мере, верхний или нижний краевой участок

отверстия, который является эллиптическим; при этом впускное отверстие для воздуха предпочтительно содержит, по меньшей мере, один решетчатый элемент, продолжающийся поперек всему отверстию, параллельно большой оси, в общем, эллиптической формы впускного отверстия для воздуха.

9. Ингалятор по любому предыдущему пункту, который содержит деагломератор, который содержит вихревую камеру, которая содержит, по меньшей мере, один впускной канал для воздуха без порошкового лекарственного средства, а также канал впуска лекарственного средства для воздуха с порошковым лекарственным средством, при этом площадь сечения потока через, по меньшей мере, один впускной канал, в сочетании с каналом впуска лекарственного средства, имеет суммарную площадь поперечного сечения, которая меньше общей площади поперечного сечения впускного отверстия в корпусе; предпочтительно, (а) также меньше площади поперечного сечения выпускного отверстия и/или (b) приблизительно равна 40 мм^2 .

10. Ингалятор по п. 9, который является зависимым от п. 3, в котором суммарная площадь поперечного сечения в 3-5 раз больше общей площади поперечного сечения всех упомянутых вспомогательных выпускных отверстий, например, больше, приблизительно, в 4 раза.

11. Ингалятор по любому предыдущему пункту, в котором выпускное отверстие сформировано на мундштуке ингалятора.

12. Ингалятор по любому предыдущему пункту, в котором угол раствора конуса струи вещества, испускаемого ингалятором, меньше 35 градусов.

13. Ингалятор по любому предыдущему пункту, в котором площадь поперечного сечения на удалении 3 см от выхода из ингалятора струи вещества, испускаемого из ингалятора, меньше 6 см^2 , в некоторых случаях, меньше 5 см^2 , например, приблизительно $4,5 \text{ см}^2$.

14. Ингалятор по любому предыдущему пункту, в котором, на удалении 3 см от выхода из ингалятора, отношение максимального и минимального поперечных размеров струи вещества, испускаемого из ингалятора, меньше 1,8, в некоторых случаях, меньше 1,7 или

меньше 1,6, например, равняется 1,55.

15. Ингалятор по любому предыдущему пункту, который содержит сухое порошковое лекарственное средство.

16. Ингалятор по п. 3 или любому предыдущему пункту, зависимому от п. 3, в котором основной и вспомогательные каналы выполнены так, что доставка частиц на ступени 4, при испытании на импакторе нового поколения компании Copley Scientific, при перепадах давления 2 кПа, 4 кПа и 6 кПа, варьируется между наибольшей массой частиц и наименьшей массой частиц, и наибольшая масса частиц превышает наименьшую массу меньше, чем на 50%, в некоторых случаях, меньше, чем на 35% или меньше, чем на 30%, например, приблизительно, на 25%.

17. Ингалятор по п. 3 или любому предыдущему п., зависимому от п. 3, в котором основной и вспомогательные каналы выполнены так, что доставка частиц на ступени 5, при испытании на импакторе нового поколения компании Copley Scientific, при перепадах давления 2 кПа, 4 кПа и 6 кПа, варьируется между наибольшей массой частиц и наименьшей массой частиц, и наибольшая масса частиц превышает наименьшую массу меньше, чем на 20%, в некоторых случаях, меньше, чем на 17,5% или меньше, чем на 15%, например, приблизительно, на 14%.

18. Ингалятор для ингаляции порошкового лекарственного препарата, при этом ингалятор имеет корпус и, по меньшей мере, одну емкость, содержащую порошковый лекарственный препарат, причем корпус содержит впускное отверстие для воздуха и выпускное отверстие для пропускания к пациенту воздуха, поступающего в корпус через впускное отверстие для воздуха, и порошкового лекарственного препарата, причем выпускное отверстие содержит основное выпускное отверстие для пропускания сухого порошкового лекарственного средства, увлеченного в воздух, а также, по меньшей мере, одно вспомогательное выпускное отверстие для пропускания потока воздуха обходного контура, причем основное и вспомогательные выпускные отверстия выполнены с возможностью создания струи дисперсного вещества, испускаемого ингалятором, с углом раствора конуса струи, который меньше 35 градусов.

19. Ингалятор для ингаляции порошкового лекарственного препарата, при этом ингалятор имеет корпус и, по меньшей мере, одну емкость, содержащую порошковый лекарственный препарат, причем корпус содержит впускное отверстие для воздуха и выпускное отверстие для пропускания к пациенту воздуха, поступающего в корпус через впускное отверстие для воздуха, и порошкового лекарственного препарата, причем выпускное отверстие содержит основное выпускное отверстие для пропускания сухого порошкового лекарственного средства, увлеченного в воздух, а также, по меньшей мере, одно вспомогательное выпускное отверстие для пропускания потока воздуха обходного контура, причем основное и вспомогательное выпускные отверстия выполнены с возможностью создания струи дисперсного вещества, выпускаемого ингалятором, которая в плоскости на удалении 3 см от выхода из ингалятора имеет площадь поперечного сечения, которая меньше 6 см^2 .

20. Ингалятор для ингаляции порошкового лекарственного препарата, при этом ингалятор имеет корпус и, по меньшей мере, одну емкость, содержащую порошковый лекарственный препарат, причем корпус содержит впускное отверстие для воздуха и выпускное отверстие для пропускания к пациенту воздуха, поступающего в корпус через впускное отверстие для воздуха, и порошкового лекарственного препарата, причем выпускное отверстие содержит основное выпускное отверстие для пропускания сухого порошкового лекарственного средства, увлеченного в воздух, а также, по меньшей мере, одно вспомогательное выпускное отверстие для пропускания потока воздуха обходного контура, причем основное и вспомогательное выпускные отверстия выполнены с возможностью создания струи дисперсного вещества, выпускаемого из ингалятора, которая в плоскости на удалении 3 см от выхода из ингалятора имеет отношение максимального и минимального поперечных размеров, которое меньше 1,8.

21. Ингалятор для ингаляции порошкового лекарственного препарата, при этом ингалятор имеет, по меньшей мере, одну емкость, содержащую порошковый лекарственный препарат, и вихревую камеру для деагломерации порошкового лекарственного

препарата, причем корпус содержит впускное отверстие для воздуха и выпускное отверстие для пропускания к пациенту воздуха, поступающего в корпус через впускное отверстие для воздуха, и порошкового лекарственного препарата, причем выпускное отверстие содержит основное выпускное отверстие для пропускания сухого порошкового лекарственного средства, увлеченного в воздух, а также, по меньшей мере, одно вспомогательное выпускное отверстие для пропускания потока воздуха обходного контура, причем основное и вспомогательное выпускные отверстия выполнены с возможностью создания струи дисперсного вещества, выпускаемого ингалятором, с углом струи от приблизительно 95 градусов до приблизительно 100 градусов.

22. Способ лечения респираторного заболевания или нарушения, содержащий этап приведения в действие ингалятора по любому из пп. 1-21, чтобы ввести терапевтически эффективное количество одного или более активных ингредиентов.

23. Способ по п. 22, в котором ингалятор является ингалятором сухого порошка, и этап приведения в действие ингалятора содержит вдыхание через ингалятор.

24. Способ по п. 22, в котором респираторное заболевание или нарушение является астмой.

25. Способ по п. 22, в котором респираторное заболевание или нарушение является хроническим обструктивным заболеванием легких.

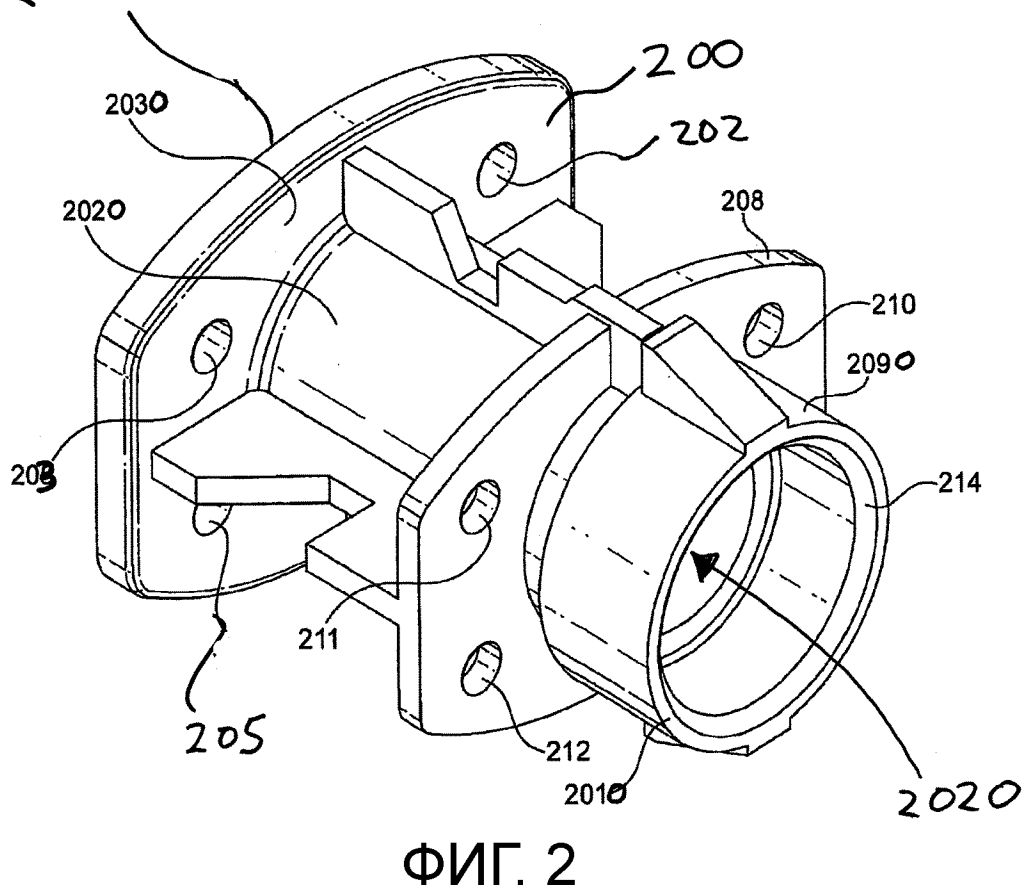
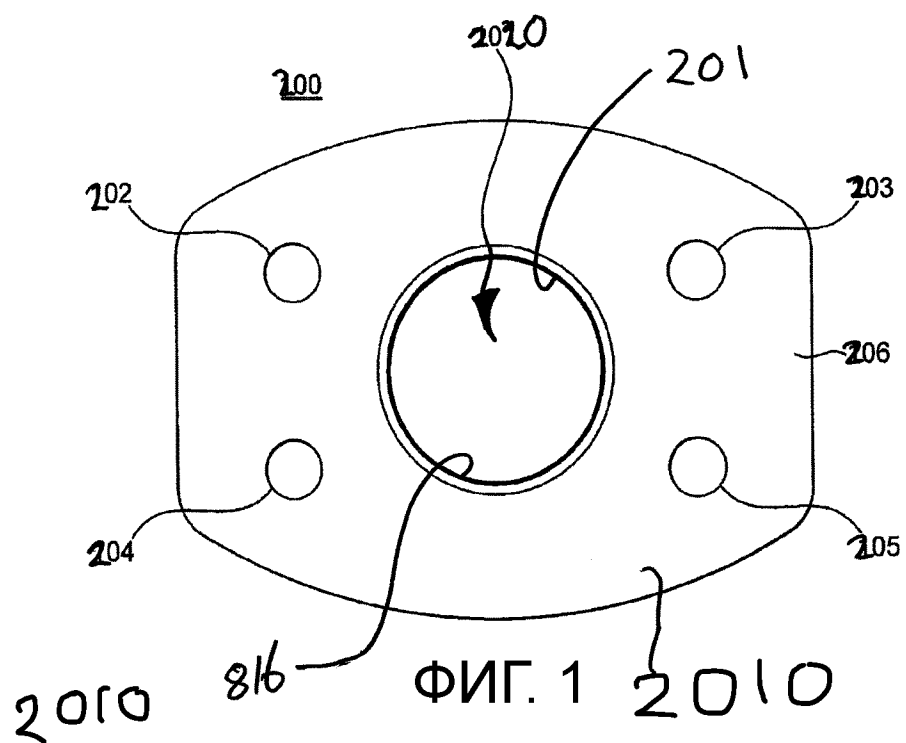
26. Способ по п. 22, в котором один или более активных ингредиентов содержат будесонид и/или формотерола фумарат.

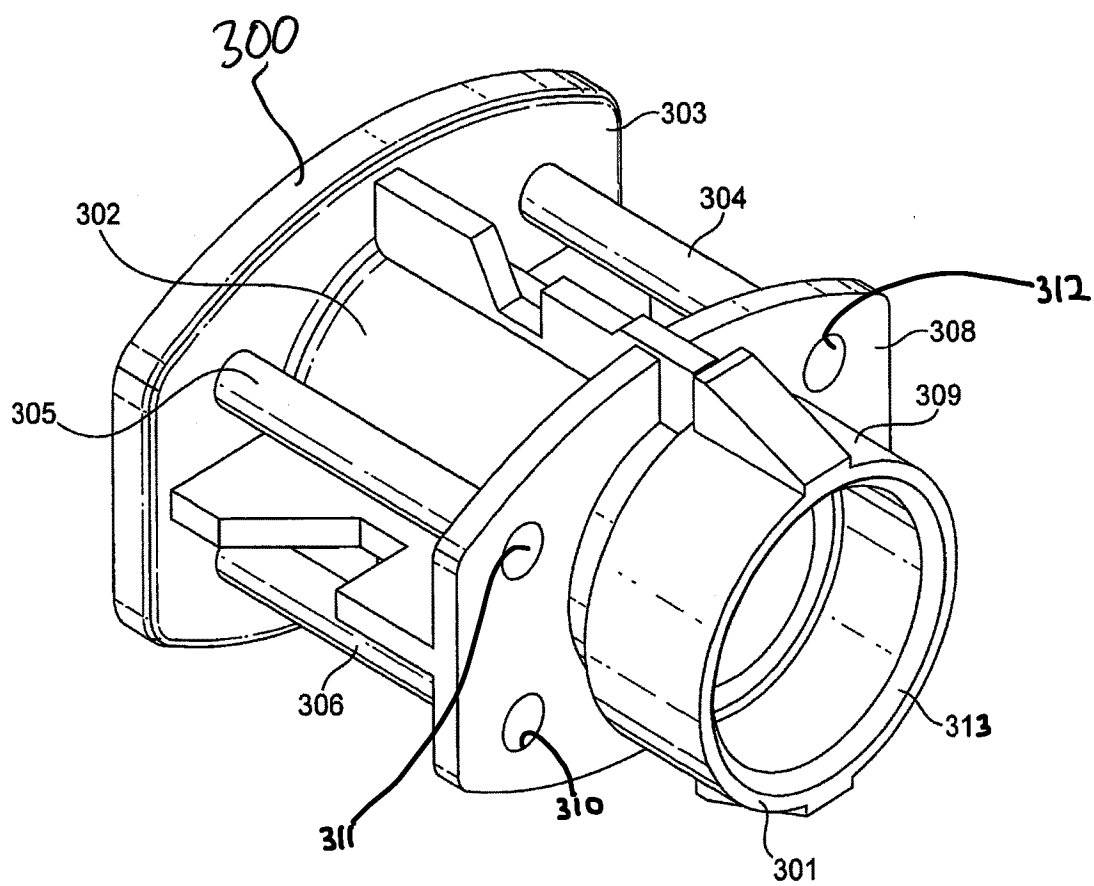
27. Способ по п. 22, в котором один или более активных ингредиентов содержат альбутерол или сальбуматола сульфат.

28. Способ по п. 22, в котором один или более активных ингредиентов содержат комбинацию флутиказона пропионата и сальметерола.

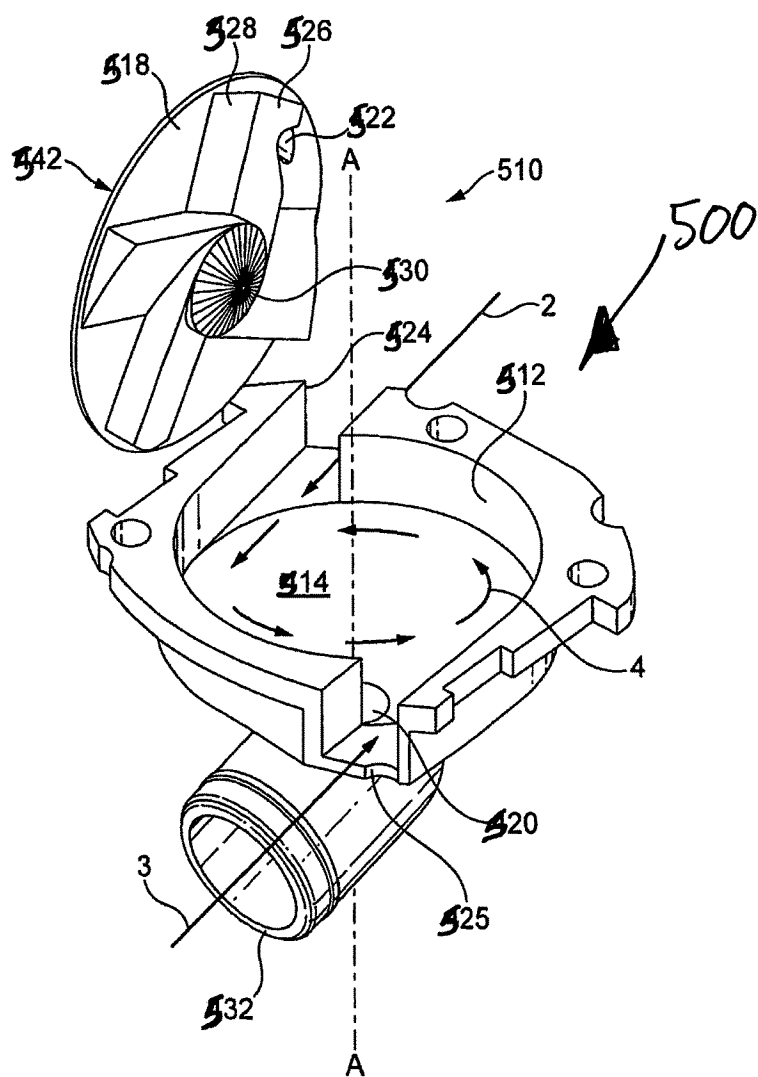
29. Способ по п. 28, в котором сальметерол является сальметерола ксинафоатом.

1/14

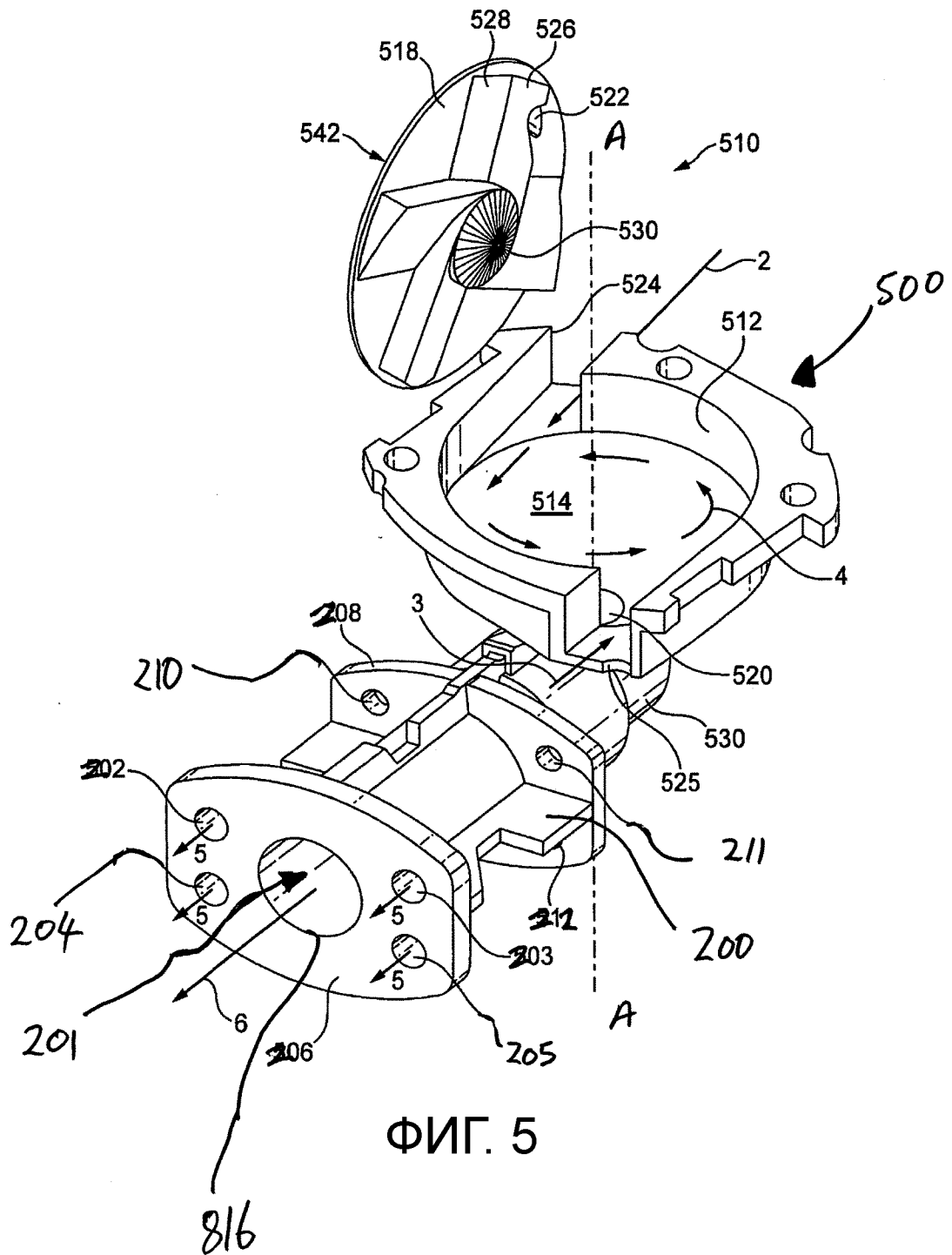


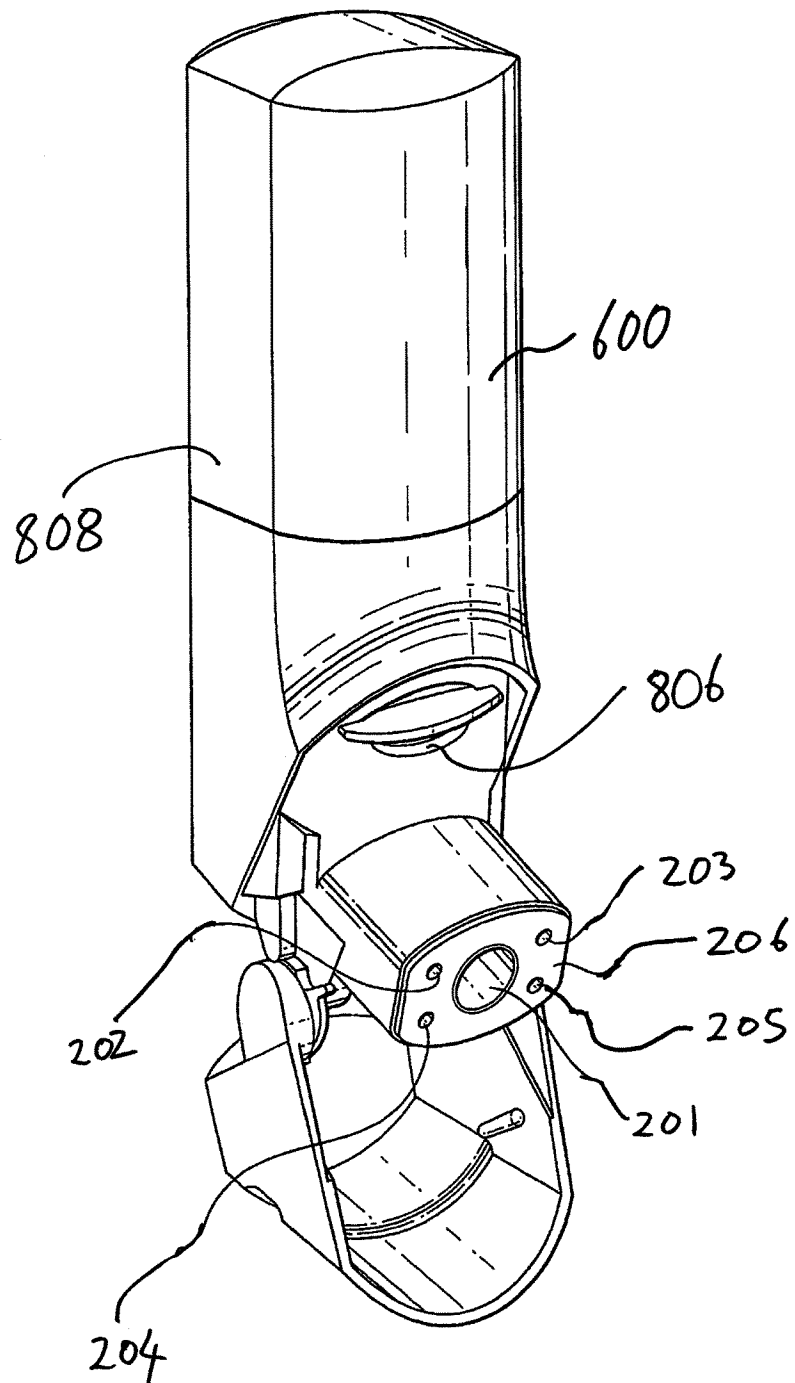


ФИГ. 3

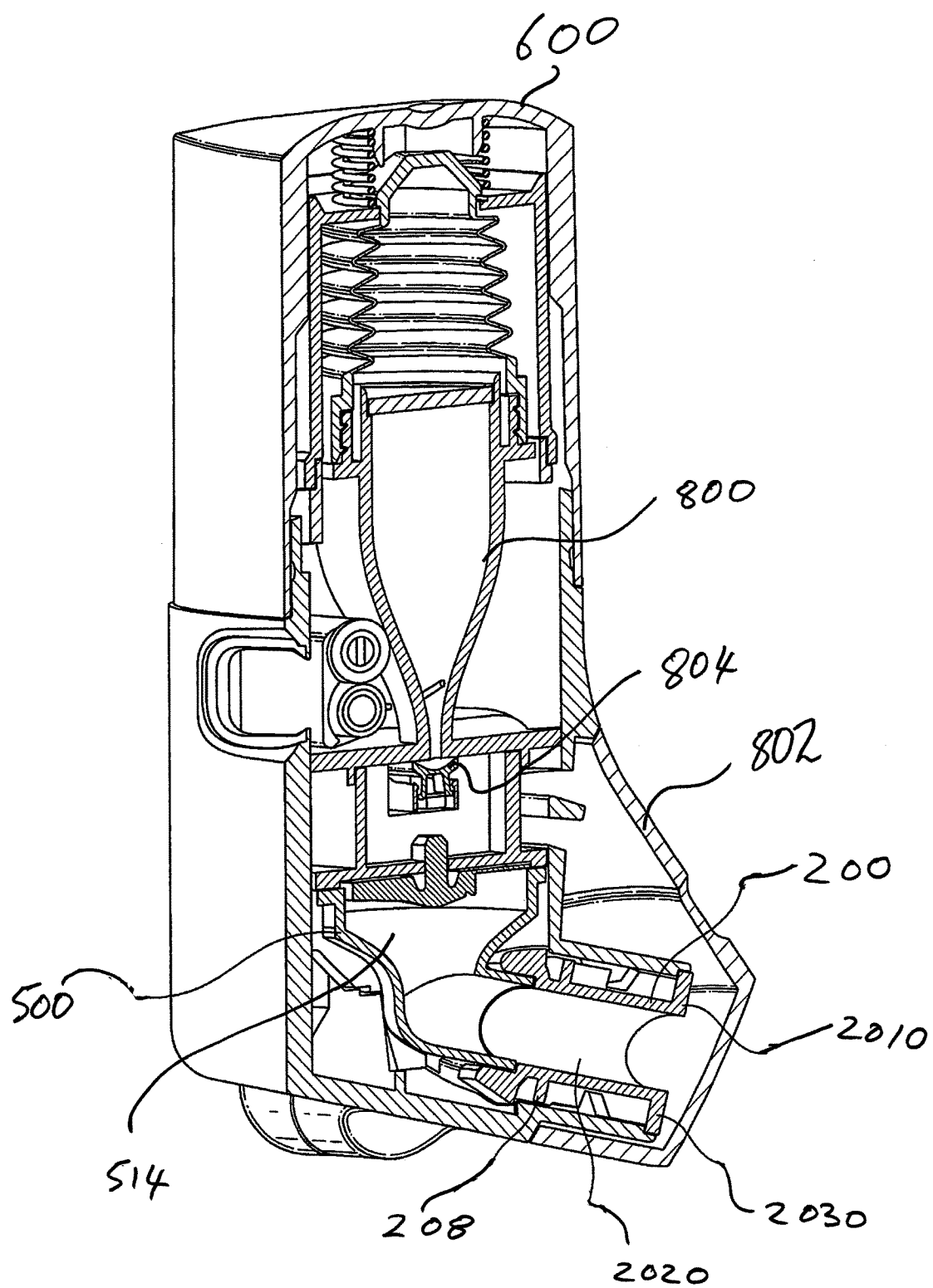


ФИГ. 4

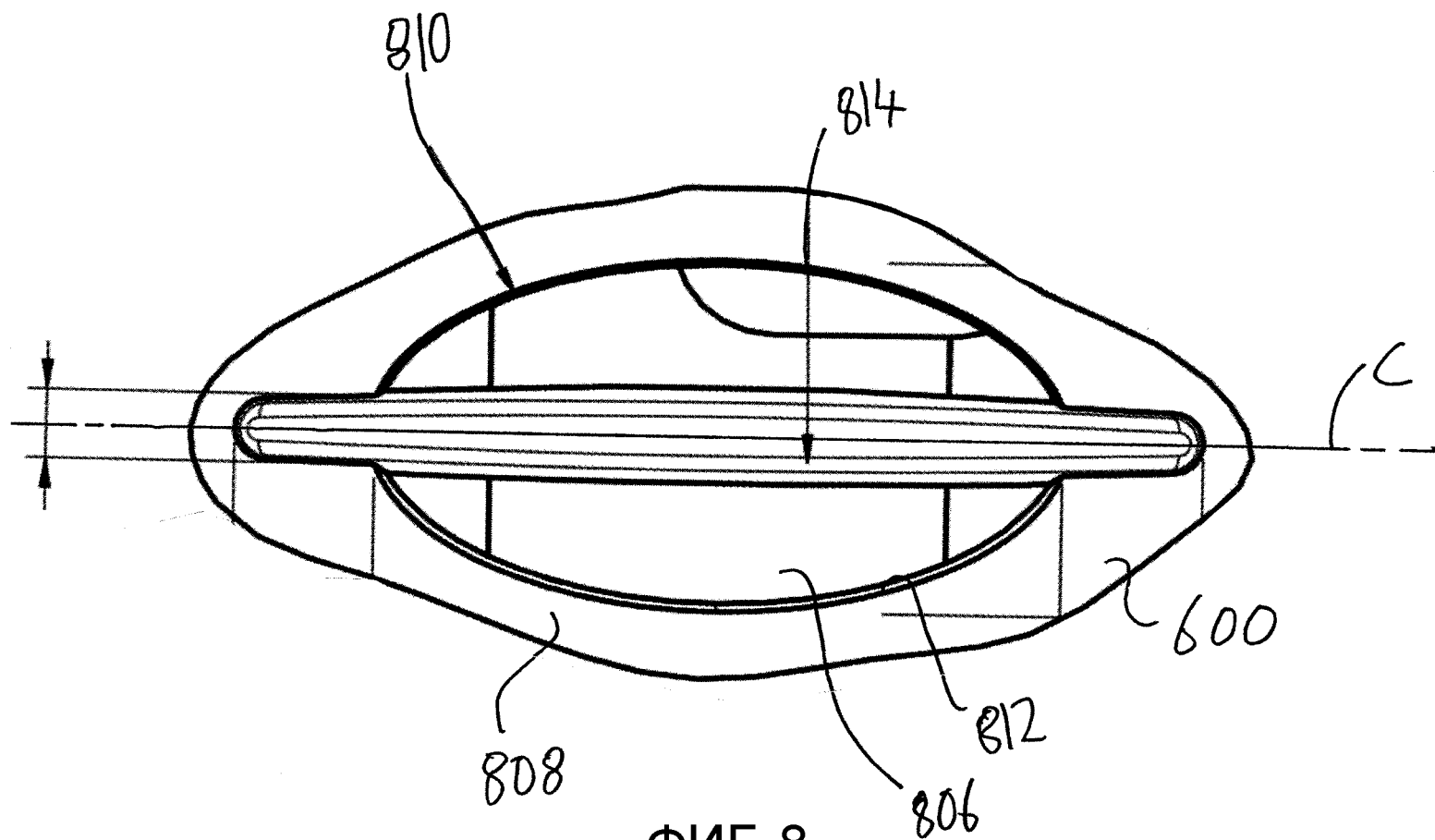




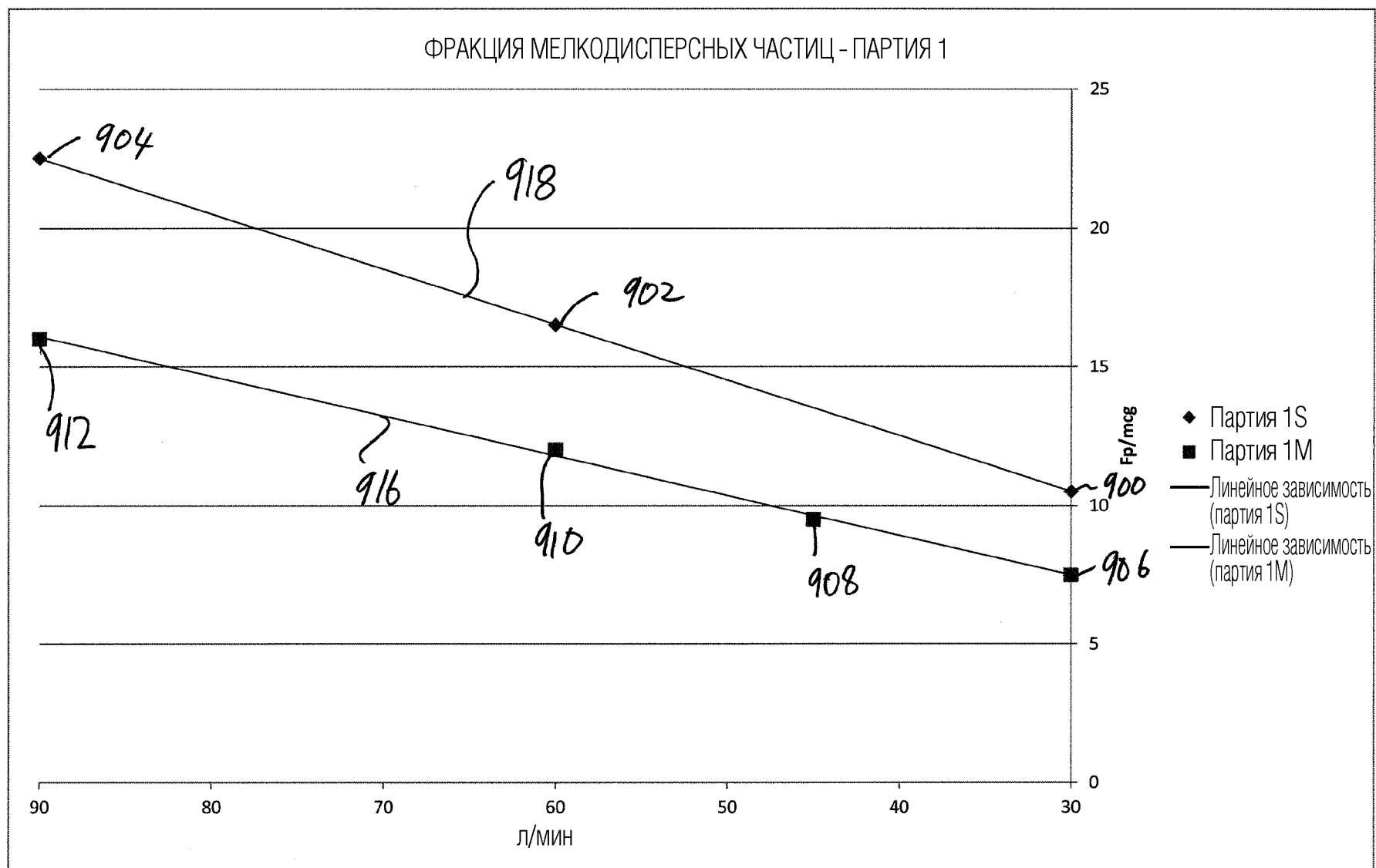
ФИГ. 6



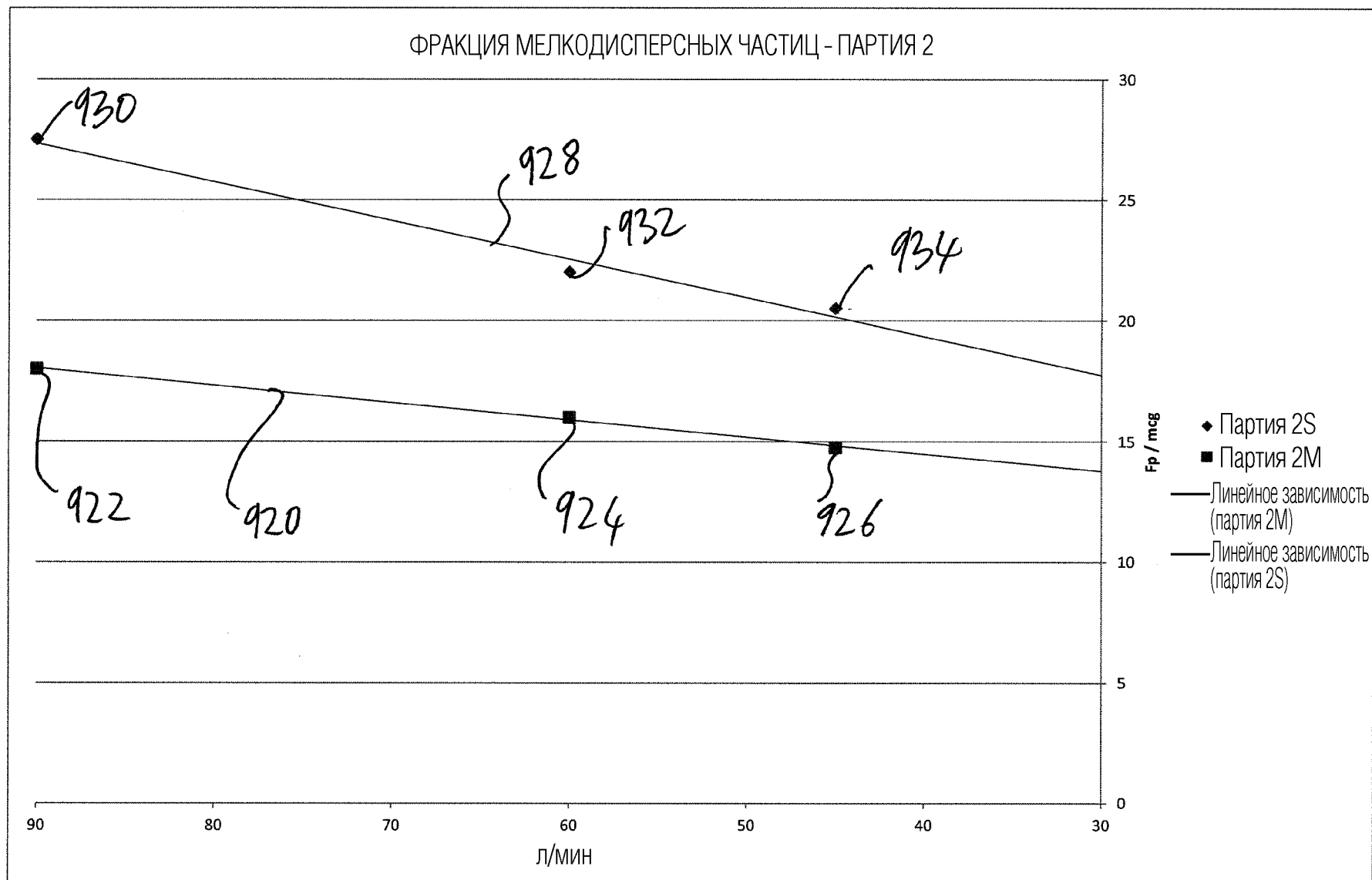
ФИГ. 7



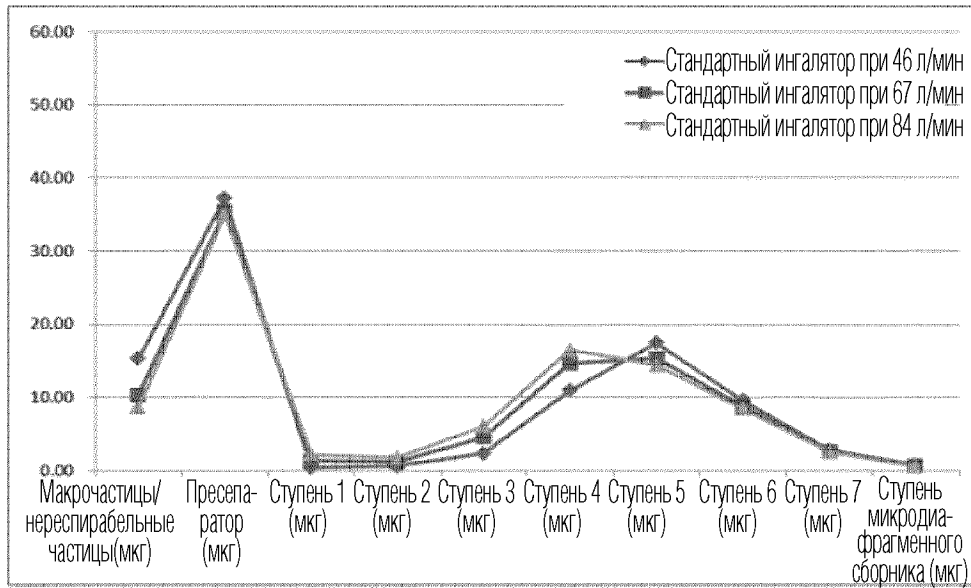
ФИГ. 8



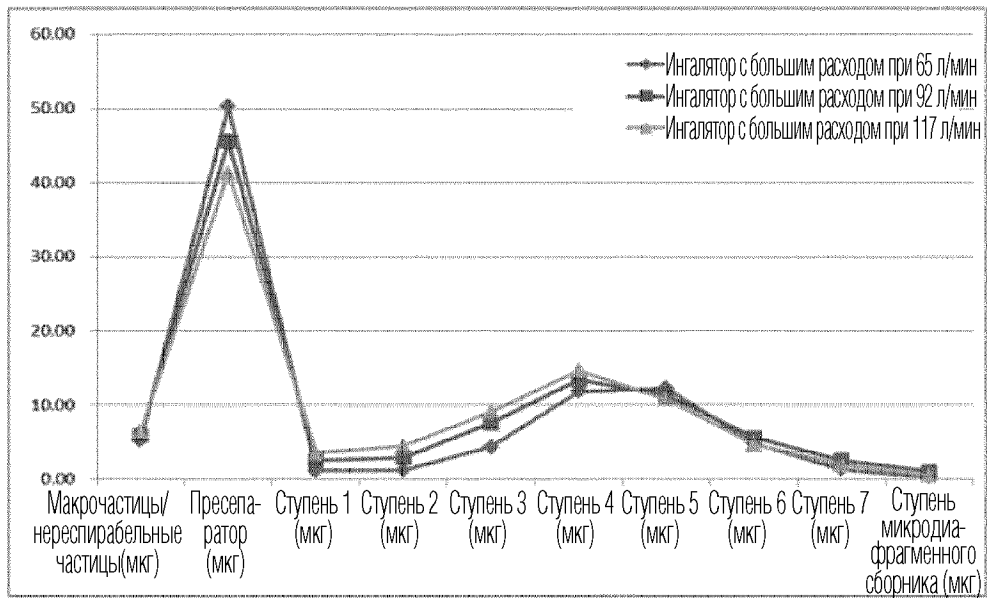
ФИГ. 9



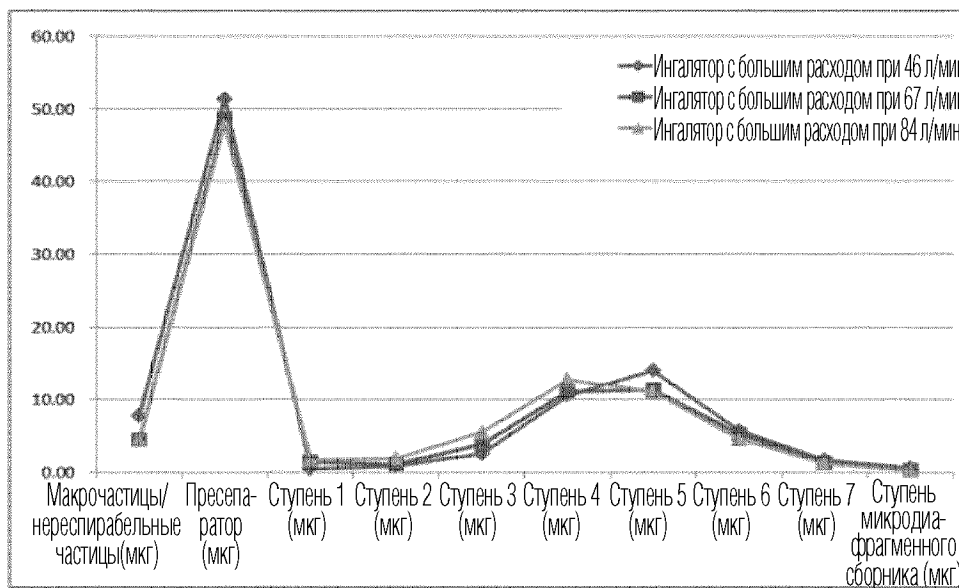
ФИГ. 10



ФИГ. 11А



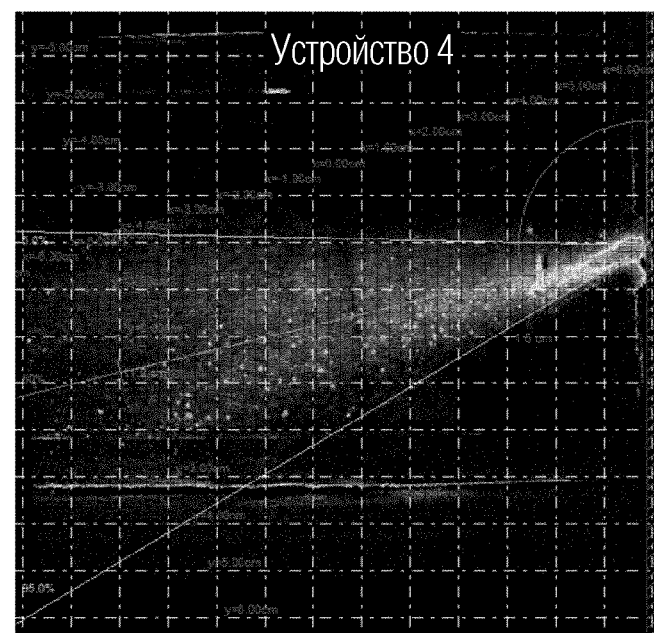
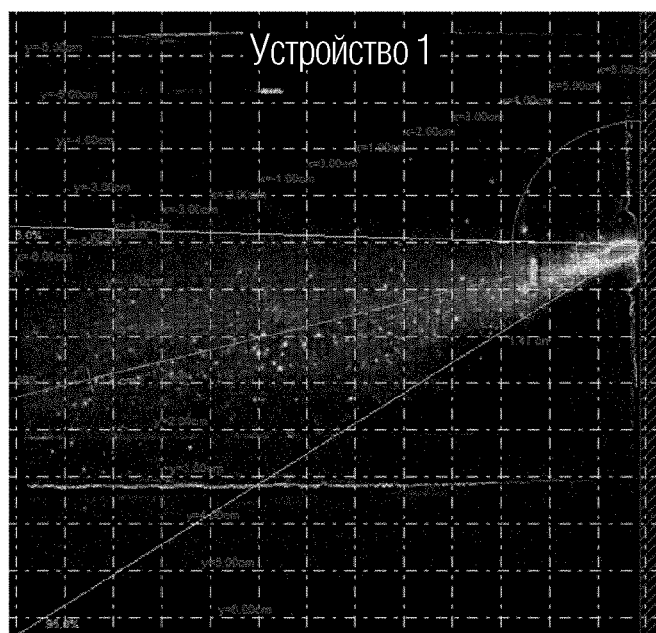
ФИГ. 11В



ФИГ. 11С

ГЕОМЕТРИЯ СТРУИ - СТАНДАРТНЫЙ МУНДШТУЧНЫЙ ВКЛАДЫШ

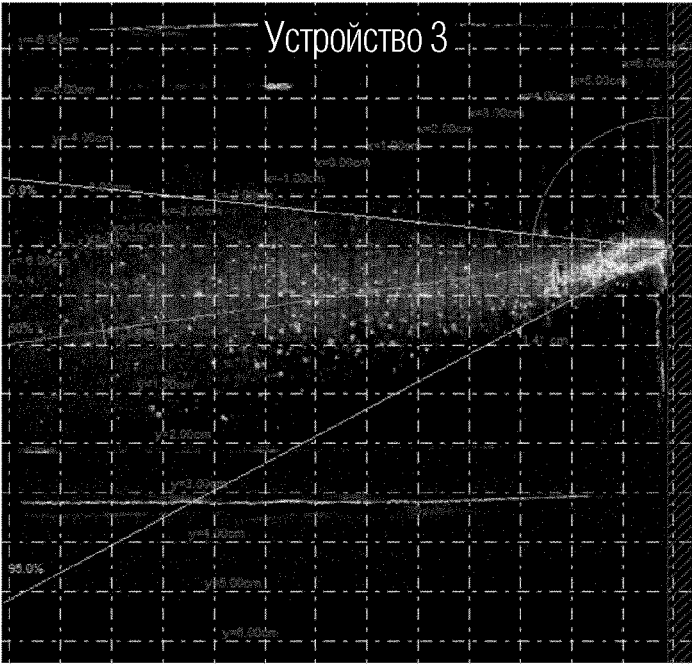
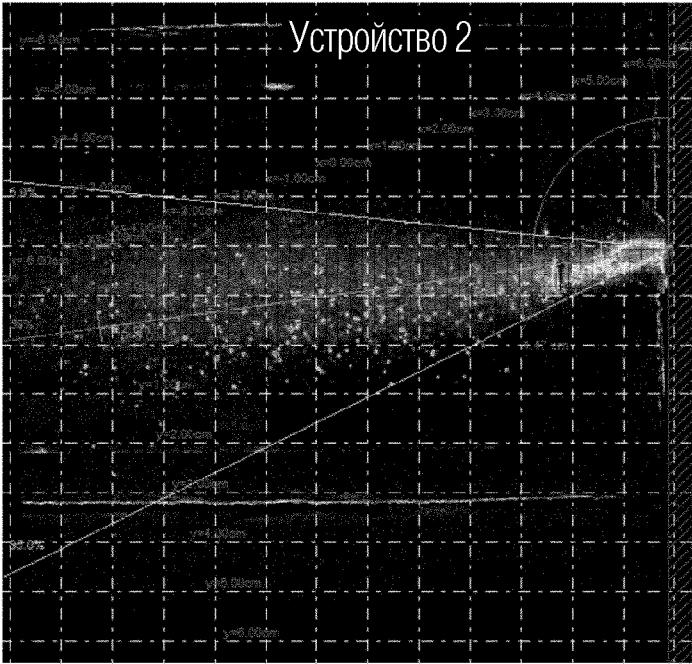
	Ориентация (°)	Угол конуса (°)	Ширина (см)	Длина (см)
Среднее значение	104.96	35.72	1.57	10.65
STD	0.71	1.85	0.2	0.66



ФИГ. 12А

ГЕОМЕТРИЯ СТРУИ - МУНДШТУЧНЫЙ ВКЛАДЫШ С БОЛЬШИМ РАСХОДОМ

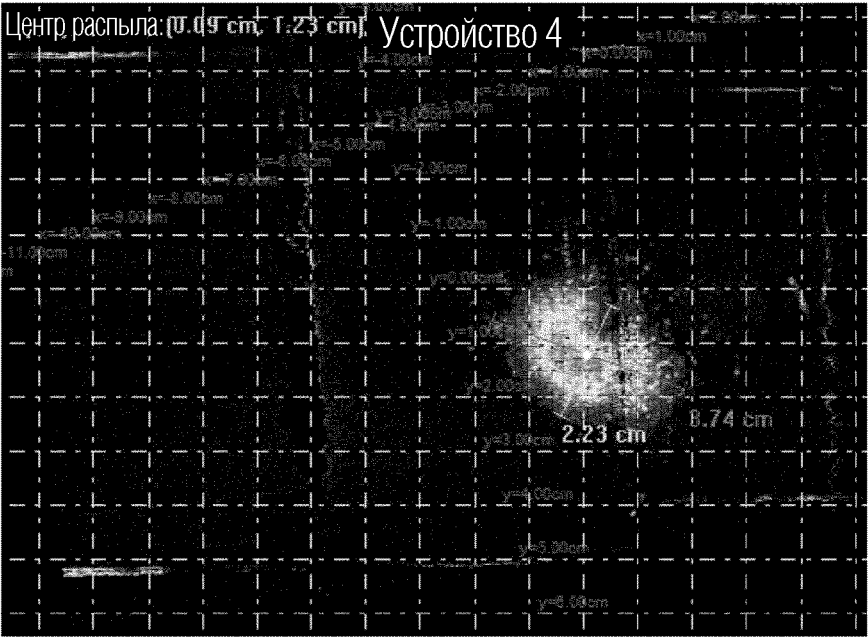
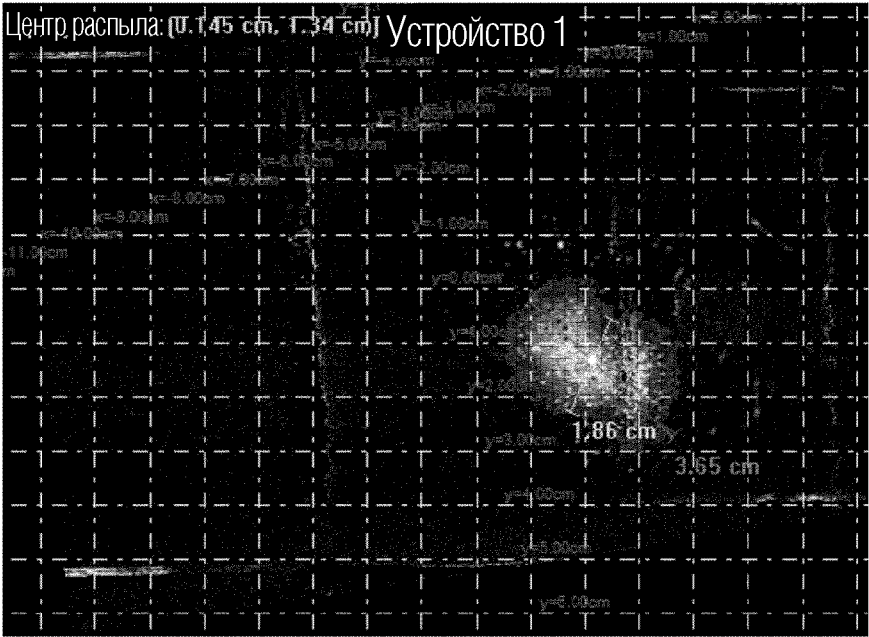
	Ориентация (°)	Угол конуса (°)	Ширина (см)	Длина (см)
Среднее значение	97.73	33.52	1.41	11.18
STD	1.91	1.94	0.08	0.17



ФИГ. 12В

ДИАГРАММА РАСПЫЛА (ПРИ 3 см ОТ МУНДШТУКА) - СТАНДАРТНЫЙ МУНДШТУЧНЫЙ ВКЛАДЫШ

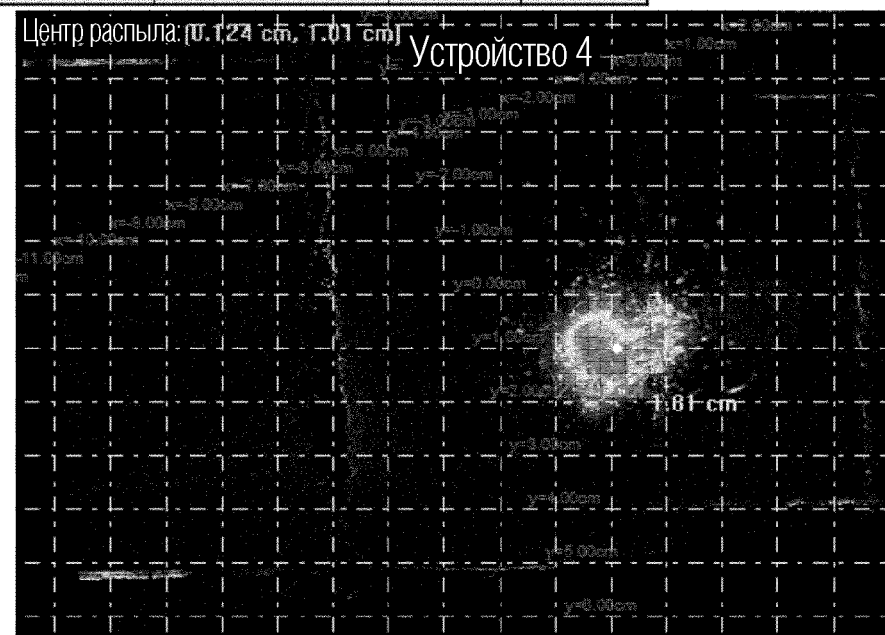
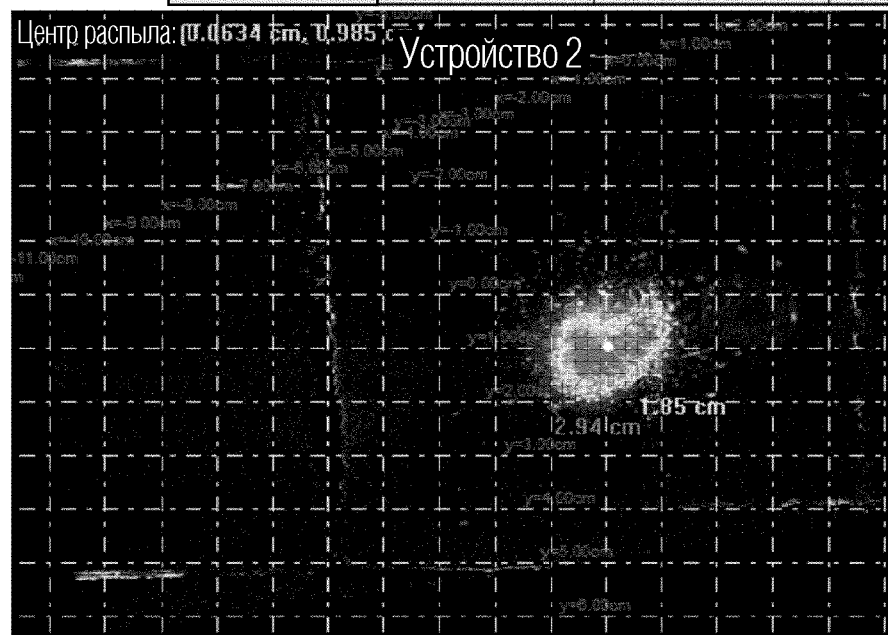
	Длина короткого диаметра (см)	Ориентация короткого диаметра (°)	Длина наибольшего диаметра (см)	Ориентация наибольшего диаметра (°)	Отношение мин/макс	Площадь сечения (см²)
Среднее значение	2	62.02	3.72	37.08	1.87	6.16
STD	0.22	11.76	0.25	10.25	0.22	0.54



ФИГ. 13А

ДИАГРАММА РАСПЫЛА (ПРИ 3 CM ОТ МУНДШТУКА) - МУНДШТУЧНЫЙ ВКЛАДЫШ С БОЛЬШИМ РАСХОДОМ

	Длина короткого диаметра (см)	Ориентация короткого диаметра (°)	Длина наибольшего диаметра (см)	Ориентация наибольшего диаметра (°)	Отношение мин/макс	Площадь сечения (см ²)
Среднее значение	1.93	59.78	2.97	31.03	1.55	4.51
STD	0.21	15.56	0.17	14.98	0.08	0.59



14/14

ФИГ. 13В