

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034267**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.23

(21) Номер заявки
201590734

(22) Дата подачи заявки
2014.11.19

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ В ВИДЕ СУХОГО ПОРОШКА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
РЕСПИРАТОРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ, ЕЁ ПРИМЕНЕНИЕ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ
РЕСПИРАТОРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

(31) **1321717.9**

(32) **2013.12.09**

(33) **GB**

(43) **2015.09.30**

(86) **PCT/EP2014/075058**

(87) **WO 2015/086278 2015.06.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФАРМАХЕМИ Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
**Ван Актховен Эрвин, Кегстра Йохан,
Голлер Майкл Имре (NL)**

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

(56) **WO-A2-0200281
WO-A1-2011093817
US-A1-2002088463
EP-A2-2682108**

(57) Изобретение относится к композиции в виде сухого порошка для ингаляции для лечения респираторного заболевания, содержащей вдыхаемый β_2 -агонист, имеющий следующее распределение размеров частиц: d10 менее чем 1 мкм, d50 от 1 до 3 мкм, d90 от 3,5 до 6 мкм и не менее 99% частиц имеют размер менее чем 10 мкм, и носитель в виде лактозы, причем вдыхаемый β_2 -агонист представляет собой формотерол. Также настоящее изобретение относится к применению указанной композиции в лечении респираторного заболевания и способу лечения респираторного заболевания, включающему доставку указанной композиции пациенту при помощи ингалятора. Технический результат настоящего изобретения заключается в сокращенном всасывании по системам, приводящем к пониженным побочным эффектам.

B1**034267****034267****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к вдыхаемым лекарственным средствам, а в частности - к вдыхаемым β_2 -агонистам адrenoцепторов, подобных формотеролу.

Уровень техники

Вдыхаемые β_2 -агонисты адrenoцепторов (это название часто сокращают до " β_2 -агонистов") широко применяются для лечения респираторных заболеваний, а в частности - астмы и хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ). Эти лекарственные средства в типичном случае подразделяют на коротко-временно действующие β_2 -агонисты (КДБА) и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА). Примеры КДБА включают в себя сальбутамол, левосальбутамол, тербуталин, пирбутерол, прокатерол, кленбутерол, метапротеренол, фенотерол, битолтеролол, ритодрин и изопреналин. Примеры ДДБА включают в себя формотерол, сальметерол, бамбутерол, индакатерол и кармолерол. Многие из них используются как фармацевтически приемлемые соли. Примером, представляющим конкретный интерес, является формотерола фумарат.

Вдыхаемые β_2 -агонисты в типичном случае принимают с помощью ингалятора сухого порошка (ИСП), компрессорного дозирующего ингалятора (КДИ) или небулайзера. При этих подходах активный ингредиент должен быть в форме частиц, которые достаточно малы для того, чтобы вдыхать их через рот в легкие. Во многих случаях активные ингредиенты подвергают мелкому измельчению перед приготовлением лекарственного средства. Это существенно в случаях, когда активный ингредиент не находится в растворе. Размер частиц вдыхаемого β_2 -агониста в типичном случае находится в диапазоне 1-5 мкм (масс-медианный аэродинамический диаметр).

Вдыхаемые β_2 -агонисты лечат расстройства деятельности органов дыхания за счет воздействия на β_2 -адrenoцепторы в дыхательных путях. Однако эти рецепторы также находятся - в числе прочих органов - в сердце и кровеносных сосудах, и есть большой объем документальных доказательств того, что прием β_2 -агонистов приводит к нежелательным побочным эффектам на сердце. Полагают, что эти нежелательные явления случаются, когда β_2 -агонисты попадают в кровоток. Обычный механизм попадания β_2 -агониста в кровоток заключается в том, что некоторые из частиц, которые слишком велики, чтобы стать вдыхаемыми, осаждаются в горле и проглатываются пациентом. В данной области техники существует потребность в приготовлении вдыхаемых β_2 -агонистов, которые обеспечивают требуемый терапевтический эффект при минимизации побочных эффектов на сердце.

Это требование ужесточается для комбинированных препаратов. Комбинированные препараты являются общепризнанными в данной области и известны как доставляющие большее удобство приема и соблюдения режима пациентами. Одним примером является комбинированный препарат вдыхаемого β_2 -агониста и вдыхаемого кортикостероида, например формотерола фумарата и будесонида. Недостаток комбинированных препаратов заключается в том, что доза отдельных активных ингредиентов уменьшается. В случае вдыхаемого кортикостероида это не приводит к серьезной проблеме, потому что терапевтическое окно вдыхаемого кортикостероида является широким. То есть пациенту трудно превысить рекомендуемую норму суточного потребления вдыхаемого кортикостероида. Однако рассматриваемая проблема серьезнее в случае β_2 -агониста, поскольку его терапевтическое окно является более узким, а β_2 -агонисты, как упоминалось ранее, связаны с серьезными нежелательными побочными эффектами на сердце.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к композиции в виде сухого порошка для ингаляции для лечения респираторного заболевания, содержащей

вдыхаемый β_2 -агонист, имеющий следующее распределение размеров частиц: d_{10} менее чем 1 мкм, d_{50} от 1 до 3 мкм, d_{90} от 3,5 до 6 мкм и не менее 99% частиц имеют размер менее чем 10 мкм, и носитель в виде лактозы, причем вдыхаемый β_2 -агонист представляет собой формотерол.

Согласно одному варианту осуществления формотерол представляет собой формотерола фумарат.

Согласно одному варианту осуществления предложена композиция, в которой композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных вдыхаемых активных ингредиентов.

Согласно одному варианту осуществления предложена композиция, в которой дополнительным вдыхаемым активным ингредиентом является кортикостероид.

Согласно одному варианту осуществления предложена композиция, в которой композиция содержит формотерола фумарат, будесонид и носитель в виде лактозы, причем формотерола фумарат имеет следующее распределение размеров частиц: d_{10} менее чем 1 мкм, d_{50} от 1 до 3 мкм, d_{90} от 3,5 до 6 мкм и не менее 99% частиц имеют размер менее чем 10 мкм.

Согласно одному варианту осуществления предложена композиция, в которой формотерол имеет следующее распределение размеров частиц: d_{10} от 0,4 до 0,6 мкм, d_{50} от 1,5 до 2,5 мкм и d_{90} от 3,6 до 5,1 мкм.

Согласно одному варианту осуществления предложена композиция, в которой формотерол имеет следующее распределение размеров частиц: d_{10} от 0,46 до 0,53 мкм, d_{50} от 1,68 до 1,92 мкм, d_{90} от 3,68 до 5,07 мкм.

Согласно одному варианту осуществления респираторное заболевание является астмой или хронической обструктивной болезнью легких. Астма может быть слабой, средней или тяжелой астмой, классифицируемой как стадия 1, 2, 3 или 4 в соответствии с классификацией "Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой" (Global Initiative for Asthma (GINA)).

Настоящее изобретение также относится к применению композиции как описано выше в лечении респираторного заболевания.

Далее, настоящее изобретение относится к способу лечения респираторного заболевания, включающему доставку композиции как описано выше пациенту при помощи ингалятора, содержащего емкость, содержащую композицию в виде сухого порошка и приспособление для подачи отмеренной дозы композиции в виде сухого порошка из емкости;

циклонный деагломератор для разрушения агломератов композиции в виде сухого порошка и проточный канал подачи для направления потока воздуха, вызванного вдыханием, через мундштук, причем проточный канал подачи проходит до отмеренной дозы композиции в виде сухого порошка.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ, в котором деагломератор содержит внутреннюю стенку, ограничивающую вихревую камеру, простирающуюся вдоль оси от первого конца ко второму концу;

отверстие для подачи сухого порошка в первом конце вихревой камеры для обеспечения сообщения по текучей среде между проточным каналом подачи ингалятора и первым концом вихревой камеры;

по меньшей мере одно входное отверстие во внутренней стенке вихревой камеры рядом с первым концом вихревой камеры, обеспечивающее сообщение по текучей среде между областью снаружи деагломератора и первым концом вихревой камеры;

выходное отверстие, обеспечивающее сообщение по текучей среде между вторым концом вихревой камеры и областью снаружи деагломератора; и

лопатки на первом конце вихревой камеры, простирающиеся, по меньшей мере частично, радиально наружу от оси камеры, причем каждая из лопаток, имеющая наклонную поверхность, обращенную, по меньшей мере частично, в направлении, поперечном оси;

вследствие этого вызываемое дыханием низкое давление у выходного отверстия вызывает потоки воздуха в вихревую камеру через отверстие для подачи сухого порошка и входное отверстие.

Согласно одному варианту осуществления предложен способ, в котором емкость является уплотненной емкостью, включающей в себя раздаточное отверстие, причем ингалятор дополнительно содержит

канал, сообщающийся с раздаточным отверстием и включающий в себя разгрузочное отверстие;

трубку, обеспечивающую сообщение по текучей среде между внутренностью уплотненной емкости и разгрузочным отверстием канала; и

узел чаши, расположенный в канале с возможностью перемещения и включающий в себя выемку, адаптированную к расположению в ней лекарственного средства, когда она выровнена с раздаточным отверстием, первую уплотнительную поверхность, адаптированную к уплотнению раздаточного отверстия, когда выемка не выровнена с раздаточным отверстием, и вторую уплотнительную поверхность, адаптированную к уплотнению разгрузочного отверстия, когда выемка выровнена с раздаточным отверстием, и разуплотнению разгрузочного отверстия, когда выемка не выровнена с раздаточным отверстием.

Сочетание этого ИСП и композиции неожиданно демонстрирует сокращенное всасывание по системам, приводящее к пониженным побочным эффектам.

Краткое описание чертежей

Теперь данное изобретение будет пояснено со ссылками на чертежи, при этом

на фиг. 1 показана струйная мельница для использования с данным изобретением;

на фиг. 2 представлен изометрический вид с первой стороны ингалятора в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления;

на фиг. 3 представлен изометрический вид со второй стороны ингалятора согласно фиг. 2 в разобранном состоянии;

на фиг. 4 представлен изометрический вид со второй стороны основного узла ингалятора согласно фиг. 2;

на фиг. 5 представлен изометрический вид со второй стороны основного узла ингалятора согласно фиг. 2, показанного со снятым хомутом;

на фиг. 6 представлен изометрический вид с первой стороны основного узла ингалятора согласно фиг. 2 в разобранном состоянии;

на фиг. 7 представлен в увеличенном масштабе изометрический вид чаши для лекарственного средства ингалятора согласно фиг. 2 в разобранном состоянии;

на фиг. 8 представлен изометрический вид с первой стороны воронки и деагломератора ингалятора согласно фиг. 2 в разобранном состоянии;

на фиг. 9 представлен изометрический вид со второй стороны воронки и верхней стенки вихревой камеры деагломератора ингалятора согласно фиг. 2 в разобранном состоянии;

на фиг. 10 представлен изометрический вид с первой стороны кожуха, кулачков и крышки мундштука ингалятора согласно фиг. 2 в разобранном состоянии;

на фиг. 11 представлен в увеличенном масштабе изометрический вид сбоку одного из кулачков ингалятора согласно фиг. 2;

на фиг. 12 представлен изометрический вид со второй стороны хомута ингалятора согласно фиг. 2;

на фиг. 13 представлен изометрический вид с первой стороны хомута ингалятора согласно фиг. 2, демонстрирующий храповик и толкатель хомута;

на фиг. 14 представлена схематическая иллюстрация поперечного движения выступа чаши лекарственного средства в ответ на продольное движение храповика и толкателя хомута ингалятора согласно фиг. 2;

на фиг. 15 представлен в увеличенном масштабе изометрический вид счетчика доз ингалятора согласно фиг. 2;

на фиг. 16 представлен в увеличенном масштабе изометрический вид счетчика доз ингалятора согласно фиг. 2 в разобранном состоянии и

на фиг. 17 представлен в увеличенном масштабе изометрический вид, частично - в сечении, участка ингалятора согласно фиг. 2, иллюстрирующий ингаляцию лекарственного средства через ингалятор.

На фиг. 18 представлен изометрический вид деагломератора в разобранном состоянии в соответствии с данным изобретением;

на фиг. 19 представлен вид сбоку деагломератора согласно фиг. 18;

на фиг. 20 представлен вид сверху деагломератора согласно фиг. 18;

на фиг. 21 представлен вид снизу деагломератора согласно фиг. 18;

на фиг. 22 представлено сечение деагломератора согласно фиг. 18, проведенное вдоль линии 5'-5', показанной на фиг. 19;

на фиг. 23 представлено сечение деагломератора согласно фиг. 18, проведенное вдоль линии 6'-6', показанной на фиг. 20;

на фиг. 24 показаны размеры частиц двух партий формотерола фумарата, измеренные с помощью рассеивания луча лазера сухой дисперсией частиц; и

на фиг. 25 показано изменение средней концентрации формотерола во времени для двух партий формотерола.

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Данное изобретение основано на ИСП, обеспечивающем активное измерение, и циклонном деагломераторе, применяемом в сочетании с композицией β_2 -агониста, имеющим четко ограниченное распределение размеров частиц. В частности, значение d_{90} точно регулируется, обеспечивая порошок крупнее, чем обычно, и неожиданно обнаружилось, что такой порошок сокращает всасывание β_2 -агониста по системам и поэтому минимизирует побочные эффекты на сердце.

Вдыхаемый β_2 -агонист предпочтительно выбирают из сальбутамола, левосальбутамола, тербуталина, пирбутерола, прокатерола, кленбутерола, метапротеренола, фенотерола, битолтерола, ритодрина, изопреналина, формотерола, сальметерола, бамбутерола, индакатерола, кармотерола или их фармацевтически приемлемых солей. Этот список включает в себя КДБА и ДДБА (охарактеризованные выше). Примером, представляющим конкретный интерес, является формотерола фумарат.

Вдыхаемый β_2 -агонист можно подготавливать посредством размала на струйной мельнице. Этот процесс включает в себя этапы обеспечения β_2 -агониста в форме частиц, размала β_2 -агониста на струйной мельнице и сбора получаемого тонкоизмельченного порошка.

Сначала обеспечивают β_2 -агонист в форме частиц. β_2 -Агонисты в формах частиц широко применяются в процессе размала. Частицы β_2 -агонистов являются достаточно твердыми, чтобы дробиться в течение процесса размала на струйной мельнице. Вдыхаемый β_2 -агонист в форме частиц предпочтительно имеет модуль Юнга $>0,5$ ГПа, предпочтительнее - >1 ГПа, еще предпочтительнее - >5 ГПа, а наиболее предпочтительно - >10 ГПа. Модуль Юнга можно определять посредством наноиндентирования, например с помощью атомно-силового микроскопа (АСМ).

Порошок предпочтительно подготавливают посредством размала на струйной мельнице. Как показано на фиг. 1, в струйной мельнице 1 применяется неглубокая цилиндрическая размольная камера 2, в которую подают газ под высоким давлением из сменных сопел 3, расположенных через равные промежутки друг от друга по периметру камеры 2, через коллектор 4. Газ попадает в размольную камеру в форме струй, обладающих большой энергией, при фиксированном давлении. Оси струй направлены по касательным к воображаемой окружности, имеющей некоторый радиус, между внешними стенками камеры и газоотводным отверстием, причем такой радиус зависит от размалываемого препарата и размера частиц, который надо получить. Таким образом, струи текучей среды генерируют высокоскоростной вихрь 5, в который из питающей воронки 6 вводится материал, подлежащий тонкому измельчению с помощью питающего газа 7. Камера 2 может быть футерована футеровкой 8. Размол на струйной мельнице в типичном случае проводят в следующих условиях: давление подпитки 0,8-1,0 МПа (8,0-10 бар); давление размала 0,4-0,6 МПа (4,0-6,0 бар) и скорость подпитки 1,8-2,2 кг/ч. Размолотый порошок выгружают

через разгрузочное отверстие 9. Эти условия адаптированы конкретно к обеспечению β_2 -агонистов, пригодных для данного изобретения. Более высокая скорость подпитки обуславливает распределение энергии размола по большему количеству частиц, тем самым ограничивая эффект уменьшения их крупности.

Получаемый порошок в форме, подходящей для ингаляции, собирают.

Получаемый порошок β_2 -агониста имеет следующее распределение размеров частиц: $d_{10} < 1$ мкм, $d_{50} = 1-3$ мкм, $d_{90} = 3,5-6$ мкм и не менее 99% < 10 мкм. В предпочтительном варианте получаемый порошок β_2 -агониста имеет следующее распределение размеров частиц: $d_{10} = 0,4-0,6$, $d_{50} = 1,5-2,5$, $d_{90} = 3,6-5,1$. В наиболее предпочтительном варианте получаемый порошок β_2 -агониста имеет следующее распределение размеров частиц: $d_{10} = 0,46-0,53$, $d_{50} = 1,68-1,92$, $d_{90} = 3,68-5,07$. Эти распределения размеров частиц в наиболее предпочтительном варианте применимы к такому β_2 -агонисту, как формотерола фумарат.

Размер частиц порошка β_2 -агониста можно измерять посредством лазерной дифракции как характеристику сухой дисперсии, например - в воздухе, с помощью такого прибора, как модуль Sympatec HELOS/BF лазерной дифракции, оснащенный модулем RODOS диспергирования порошков.

Композицию согласно данному изобретению принимают с помощью ИСП. Носителем является лактоза. Носитель в виде лактозы предпочтительно имеет следующее распределение размеров частиц: $d_{10} = 20-65$ мкм, $d_{50} = 80-120$ мкм, $d_{90} = 130-180$ мкм и < 10 мкм $< 10\%$. Распределение размеров частиц лактозы предпочтительно является следующим: $d_{10} = 20-65$ мкм, $d_{50} = 80-120$ мкм, $d_{90} = 130-180$ мкм и < 10 мкм $\leq 6\%$. Лактоза предпочтительно является моногидратом лактозы (например, α -лактозы моногидратом) и может быть подготовлена стандартными методами, например, просеиванием через сито. Распределение размеров частиц лактозы можно измерять посредством лазерной дифракции как характеристику сухой дисперсии, делая это с помощью вышеописанного метода.

Композиция может дополнительно содержать один или несколько дополнительных вдыхаемых активных ингредиентов, предпочтительно - кортикостероид, например, будесонид, беклометазона дипропионат или флутиказон. Конкретно предпочтительным является комбинированный препарат формотерола фумарата и будесонида.

Предпочтительно, чтобы, по существу, все частицы кортикостероида были размером менее 10 мкм. Это нужно, чтобы гарантировать эффективное вовлечение частиц в поток воздуха и осаждение их в нижней доле легкого, которая является местом воздействия. Распределение размеров частиц кортикостероида предпочтительно является следующим: $d_{10} < 1$ мкм, $d_{50} \leq 1-3$ мкм, $d_{90} \leq 3-6$ мкм и не менее 99% < 10 мкм.

Подаваемая доза β_2 -агониста ("номинальное" количество, т.е. количество, действительно подаваемое пациенту) будет зависеть от природы β_2 -агониста. В качестве примера отметим, что подаваемая доза формотерола фумарата, как основа, предпочтительно составляет 1-20 мкг за включение прибора, а в конкретных примерах - 4,5 и 9 мкг за включение прибора. Эти дозы основаны на количестве присутствующего формотерола (т.е. количество вычисляют без учета вклада в массу противоионов). Подаваемая доза будесонида предпочтительно составляет 50-500 мкг за включение прибора, а в конкретных примерах - 80, 160 и 320 мкг за включение прибора. В частности, предпочтительными подаваемыми дозами будесонида и формотерола в мкг являются 80/4,5, 160/4,5 и 320/9.

Подаваемую дозу активного вещества измеряют согласно USP <601> следующим способом. Вакуумный насос (MSP HCP-5) соединяют с регулятором (Copley TPK 2000), который используют для регулирования требуемого перепада P_1 давления в трубке для отбора проб устройства для отбора проб с постоянством доз (Dosage Unit Sampling Apparatus (DUSA) от компании Copley). Ингалятор вставляют в адаптер мундштука, гарантируя воздухопроницаемое уплотнение. P_1 регулируют до достижения перепада давления 4,0 кПа (3,95-4,04 кПа) в целях тестирования проб. После включения ингалятора DUSA снимают и заталкивают внутрь фильтровальную бумагу с помощью переносящей пипетки. Используя известное количество растворителя (ацетонитрил:метанол:вода=40:40 : 20), промывают адаптер мундштука в DUSA. DUSA встряхивают для полного растворения пробы. Часть раствора пробы переносят в шприц емкостью 5 мл, оснащенный фильтром Acrodisc PSF 0,45 мкм. Первые несколько капель из фильтра утилизируют, а отфильтрованный раствор переносят в пузырек для сверхэффективной жидкостной хроматографии (Ultra-Performance Liquid Chromatography (UPLC)). Затем используют стандартный метод UPLC, чтобы определить количество активного вещества, поданного в DUSA. Подаваемые дозы из ингалятора собирают в начале, середине и конце срока службы ингалятора, как правило - в течение трех разных дней.

В данном изобретении также предложен ингалятор сухого порошка, содержащий охарактеризованную здесь композицию. В данной области техники известны ИСП нескольких типов. В предпочтительном варианте данного изобретения ингалятор сухого порошка обладает следующими признаками.

Предпочтительный ингалятор содержит емкость, содержащую лекарственное средство в виде сухого порошка и приспособление для подачи отмеренной дозы лекарственного средства из емкости; циклонный деагломератор для разрушения агломератов лекарственного средства в виде сухого порошка; и проточный канал подачи для направления потока воздуха, обуславливаемого вдыханием, через мундштук, причем проточный канал подачи простирается до отмеренной дозы лекарственного средства.

В предпочтительной форме деагломератор содержит

внутреннюю стенку, ограничивающую вихревую камеру, простирающуюся вдоль оси от первого конца ко второму концу;

отверстие для подачи сухого порошка в первом конце вихревой камеры для обеспечения сообщения по текучей среде между проточным каналом подачи и

по меньшей мере одно входное отверстие во внутренней стенке вихревой камеры рядом с первым концом вихревой камеры, обеспечивающее сообщение по текучей среде между областью снаружи деагломератора и первым концом вихревой камеры;

выходное отверстие, обеспечивающее сообщение по текучей среде между вторым концом вихревой камеры и областью снаружи деагломератора; и

лопатки на первом конце вихревой камеры, простирающиеся, по меньшей мере частично, радиально наружу от оси камеры, причем каждая из лопаток имеет наклонную поверхность, обращенную, по меньшей мере частично, в направлении, поперечном оси; вследствие этого вызываемое дыханием низкое давление у выходного отверстия обуславливает направление потоков воздуха в вихревую камеру через отверстие для подачи сухого порошка и через входное отверстие.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления емкость представляет собой уплотненную емкость, включающую в себя раздаточное отверстие, а ингалятор дополнительно содержит

канал, сообщающийся с раздаточным отверстием и включающий в себя разгрузочное отверстие;

трубку, обеспечивающую сообщение по текучей среде между внутренностью уплотненной емкости и разгрузочным отверстием канала; и

узел чаши, заключенный с возможностью перемещения в канале и включающий в себя выемку, адаптированную к заключению в ней лекарственного средства, когда она выровнена с раздаточным отверстием, первую уплотнительную поверхность, адаптированную к уплотнению раздаточного отверстия, когда выемка не выровнена с раздаточным отверстием, и вторую уплотнительную поверхность, адаптированную к уплотнению разгрузочного отверстия, когда выемка выровнена с раздаточным отверстием, и разуплотнению разгрузочного отверстия, когда выемка не выровнена с раздаточным отверстием.

Система для измерения дозы включает в себя чашу, заключенную в канале, которая выполнена с возможностью перемещения между раздаточным отверстием и проточным каналом подачи, пружину чаши, отклоняющую чашу по направлению к одному из раздаточного отверстия и проточного канала, и хомут, выполненный с возможностью перемещения по меньшей мере между двумя положениями. Хомут включает в себя храповик, введенный в зацепление с чашей и предотвращающий движение чаши, когда хомут находится в одном из упомянутых положений, и обеспечивающий движение чаши, когда хомут находится в другом из упомянутых положений.

Ингалятор включает в себя циклонный деагломератор для разрушения агломератов активных ингредиентов и носителя. Оно происходит до вдыхания порошка пациентом. Деагломератор включает в себя внутреннюю стенку, ограничивающую вихревую камеру, простирающуюся вдоль оси от первого конца ко второму концу, отверстие для подачи сухого порошка, входное отверстие и выходное отверстие.

Отверстие для подачи находится в первом конце вихревой камеры для обеспечения сообщения по текучей среде между проточным каналом подачи сухого порошка ингалятора и первым концом вихревой камеры. Входное отверстие находится во внутренней стенке вихревой камеры рядом с первым концом вихревой камеры и обеспечивает сообщение по текучей среде между областью снаружи деагломератора и вихревой камерой. Выходное отверстие обеспечивает сообщение по текучей среде между вторым концом вихревой камеры и областью снаружи деагломератора.

Вызываемое дыханием низкое давление у выходного отверстия обуславливает потоки воздуха в вихревую камеру через отверстие для подачи сухого порошка и входное отверстие. Потоки воздуха сталкиваются друг с другом и со стенкой вихревой камеры до того, как выходят через выходное отверстие, так что активный ингредиент отделяется от носителя (лактозы). Деагломератор дополнительно включает в себя лопатки на первом конце вихревой камеры для создания дополнительных столкновений и ударных воздействий вовлекаемого порошка.

Первый вызываемый дыханием поток воздуха направляется для вовлечения сухого порошка из ингалятора в первый конец камеры, простирающейся продольно между первым концом и вторым концом, так что этот первый поток воздуха направляется в продольном направлении.

Второй вызываемый дыханием поток воздуха направляется, по существу, в поперечном направлении в первый конец упомянутой камеры, так что эти потоки воздуха сталкиваются и, по существу, объединяются.

Затем часть объединенных потоков воздуха отклоняется, по существу, в продольном направлении ко второму концу камеры, а остальная часть объединенных потоков воздуха направляется по спиральной траектории ко второму концу камеры. После этого все объединенные потоки воздуха и любой сухой порошок, вовлеченный в них, подаются из второго конца камеры в рот пациента.

Деагломератор гарантирует, что частицы активных ингредиентов достаточно малы для адекватного проникновения порошка в бронхиальную область легких пациента во время вдыхания пациентом.

Ингалятор предпочтительно имеет счетчик доз. Ингалятор включает в себя мундштук для ингаля-

ции пациентов, отмеряющее дозу приспособление, включающее в себя собачку, выполненную с возможностью движения по заранее определенной траектории во время измерения дозы лекарственного средства к мундштуку, посредством отмеряющего дозу приспособления, и счетчик доз.

В предпочтительной форме счетчик доз включает в себя бобину, вращающуюся шпулю и сматанную в рулон ленту, находящуюся на бобине и обернутую вокруг оси бобины. Лента имеет нанесенные на ней обозначения, последовательно простирающиеся между первым концом ленты, прикрепленным к шпуле, и вторым концом ленты, расположенным на бобине. Счетчик доз также включает в себя зубцы, простирающиеся радиально наружу от шпули, на заранее определенной траектории собачки, так что шпуля вращается собачкой, а лента во время измерения дозы продвигается на шпулю к мундштуку.

Предпочтительный ингалятор включает в себя простую, точную и согласованную механическую систему для измерения дозы, которая осуществляет раздачу сухого порошкообразного лекарственного средства в дискретных количествах или дозах для ингаляции пациентов, нагнетательную систему для емкости, гарантирующую согласованно раздаваемые дозы, и счетчик доз, указывающий количество доз, остающихся в ингаляторе.

Обращаясь к чертежам, отмечаем, что ингалятор 10 обычно включает в себя корпус 18 и узел 12, заключенный в корпусе (см. фиг. 3). Корпус 18 включает в себя футляр 20, имеющий открытый конец 22 и мундштук 24 для ингаляции пациентов, колпачок 26, прикрепленный к открытому концу 22 футляра 20 и закрывающий этот конец, и крышку 28, установленную с возможностью вращения на футляр 20 для закрывания мундштука 24 (см. фиг. 2, 3 и 10). Корпус 18 предпочтительно изготовлен из пластмассы, такой как полипропилен, ацеталь или формованный полистирол, но может быть изготовлен и из металла или другого подходящего материала.

Внутренний узел 12 включает в себя емкость 14 для содержания сухого порошкообразного лекарственного средства в насыпку, деагломератор 10', который разрушает лекарственное средство, между проточным каналом 34 подачи и мундштуком 24, и распорку 38, соединяющую емкость с деагломератором.

Емкость 14 обычно состоит из сжимаемого сильфона 40 и воронки 42, имеющей раздаточное отверстие 44 (см. фиг. 3-6, 8 и 9) для раздачи лекарственного средства при сжатии сильфона 40, по меньшей мере, частично с уменьшением внутреннего объема емкости.

Воронка 42 предназначена для удержания лекарственного средства в виде сухого порошка в насыпку и имеет открытый конец 46, закрываемый гибким гармошкообразным сильфоном 40, по существу, с обеспечением воздухонепроницаемости.

Фильтр 48 воздуха накрывает открытый конец 46 воронки 42 и предотвращает утечку лекарственного средства в виде сухого порошка из воронки 42 (см. фиг. 8).

Основание 50 воронки 42 крепится к распорке 38, которая, в свою очередь, крепится к деагломератору 10' (см. фиг. 4-6, 8 и 9). Воронка 42, распорка 38 и деагломератор 10' предпочтительно изготовлены из пластмассы, такой как полипропилен, ацеталь или формованный полистирол, но могут быть изготовлены и из металла или из другого подходящего материала.

Воронка 42, распорка 38 и деагломератор 10' соединены так, что это обеспечивает воздухонепроницаемое уплотнение между ними. Для этой цели можно применить, например, термосваривание, холодную сварку, лазерную сварку или ультразвуковую сварку.

Распорка 38 и воронка 42 вместе ограничивают проточный канал 34 подачи лекарственного средства, который предпочтительно включает в себя трубку 36 Вентури (см. фиг. 17) для создания вовлекаемого потока воздуха. Распорка 38 ограничивает канал 52 скольжения, сообщающийся с раздаточным отверстием 44 воронки 42, и воздуховод 54, обеспечивающий сообщение по текучей среде между проточным каналом 34 подачи лекарственного средства и отверстием 22' для подачи, имеющимися в деагломераторе 10' (см. фиг. 8 и 9). Канал 52 скольжения обычно простирается перпендикулярно оси "А" ингалятора 10.

Деагломератор 10' разрушает агломераты лекарственного средства в виде сухого порошка до того, как сухой порошок покидает ингалятор 10 через мундштук 24.

Обращаясь к фиг. 18-23, отмечаем, что деагломератор 10' разрушает агломераты лекарственного средства, или лекарственного средства и носителя, до вдыхания лекарственного средства пациентом.

В общем случае, деагломератор 10' включает в себя внутреннюю стенку 12', ограничивающую вихревую камеру 14', простирающуюся вдоль оси А' от первого конца 18' ко второму концу 20'. Вихревая камера 14' включает в себя области круглого поперечного сечения, расположенные поперечно оси А', которые уменьшаются от первого конца 18' ко второму концу 20' вихревой камеры 14', так что любой поток воздуха, движущийся от первого конца вихревой камеры ко второму концу, будет сужаться и, по меньшей мере, частично сталкиваться с внутренней стенкой 12' камеры.

Области поперечного сечения вихревой камеры 14' предпочтительно уменьшаются монотонно. Кроме того, внутренняя стенка 12' предпочтительно является выпуклой, т.е. проходит по дуге внутрь к оси А', как лучше всего показано на фиг. 23.

Как показано на фиг. 18, 20 и 23, деагломератор 10' также включает в себя отверстие 22' для подачи сухого порошка в первом конце 18' вихревой камеры 14' для обеспечения сообщения по текучей среде между проточным каналом подачи сухого порошка ингалятора и первым концом 18' вихревой камеры 14'. Отверстие 22' для подачи сухого порошка предпочтительно обращено в направлении, по существу,

параллельном оси А', так что поток воздуха, иллюстрируемый стрелкой 1' на фиг. 23, попадающий в камеру 14' через отверстие 22' для подачи, по меньшей мере, сначала направлен параллельно оси А' камеры.

Обращаясь к фиг. 18-23, отмечаем, что деагломератор 10' дополнительно включает в себя по меньшей мере одно входное отверстие 24' во внутренней стенке 12' вихревой камеры 14' рядом с первым концом 18' камеры или около него, обеспечивающее сообщения по текучей среде между областью снаружи деагломератора и первым концом 18' вихревой камеры 14'. Упомянутое по меньшей мере одно входное отверстие предпочтительно содержит два диаметрально противоположных входных отверстий 24', 25', которые простираются в направлении, по существу, поперечном оси А' и, по существу, касательном к круглому поперечному сечению вихревой камеры 14'. В результате, потоки воздуха, иллюстрируемые стрелками 2' и 3' на фиг. 18 и 22, попадающие в камеру 14' через входные отверстия, по меньшей мере, сначала направлены поперечно оси А' камеры и сталкиваются с потоком 1' воздуха, попадающим в камеру через отверстие 22' для подачи, создавая турбулентность. Объединенные потоки воздуха, иллюстрируемые стрелкой 4' на фиг. 22 и 23, затем сталкиваются с внутренней стенкой 12' камеры 14', образуют вихрь и создают дополнительную турбулентность по мере своего движения ко второму концу 20' камеры.

Обращаясь к фиг. 18-20 и 23, отмечаем, что деагломератор 10' включает в себя лопатки 26' на первом конце 18' вихревой камеры 14', простирающиеся, по меньшей мере частично, радиально наружу от оси А' камеры. Каждая из лопаток 26' имеет наклонную поверхность 28', обращенную, по меньшей мере частично, в направлении, поперечном оси А' камеры. Размеры лопаток 26' таковы, что по меньшей мере часть 4А' объединенных потоков 4' воздуха сталкивается с наклонными поверхностями 28', как показано на фиг. 23. Лопатки 26' предпочтительно присутствуют в количестве четырех, при этом каждая лопатка простирается между ступицей 30', выровненной с осью А', и стенкой 12' вихревой камеры 14'.

Как показано на фиг. 18-23, деагломератор 10' дополнительно включает в себя выходное отверстие 32', обеспечивающее сообщения по текучей среде между вторым концом 20' вихревой камеры 14' и областью снаружи деагломератора. Вызываемое дыханием низкое давление у выходного отверстия 32' обуславливает поток 1' воздуха через отверстие 22' для подачи сухого порошка и потоки 2', 3' воздуха через входные отверстия, а также всасывание объединенного потока 4' воздуха через вихревую камеру 14'. После этого объединенный поток 4' воздуха покидает деагломератор через выходное отверстие 32'. Выходное отверстие 32' предпочтительно простирается, по существу, поперечно оси А', так что поток 4' воздуха будет сталкиваться с внутренней стенкой выходного отверстия 32' и создавать дополнительную турбулентность.

При использовании деагломератора 10' совместно с ингалятором вдыхание пациентом у выходного отверстия 32' заставляет потоки 1', 2', 3' воздуха соответственно входить через отверстие 22' для подачи сухого порошка и входные отверстия. Хотя это и не показано, поток 1' воздуха через отверстие 22' для подачи вовлекает сухой порошок в вихревую камеру 14'. Поток 1' воздуха и вовлекаемый сухой порошок направляются отверстием 22' для подачи в камеру в продольном направлении, а потоки 2', 3' воздуха из входных отверстий направляются в поперечном направлении, так что эти потоки воздуха сталкиваются и, по существу, объединяются.

Часть объединенного потока 4' воздуха и вовлекаемый сухой порошок затем сталкивается с наклонными поверхностями 28' лопаток 26', обуславливая удар частиц и любых агломератов сухого порошка о наклонные поверхности и столкновение друг с другом. Геометрия вихревой камеры 14' обуславливает следование объединенного потока 4' воздуха и вовлекаемого сухого порошка по возмущаемой спиральной траектории, или в виде вихря, через камеру. Как будет очевидно, уменьшающиеся поперечные сечения вихревой камеры 14' непрерывно изменяют направление и увеличивают скорость объединенного потока 4' воздуха и вовлекаемого сухого порошка, движущихся по спирали. Таким образом, частицы и любые агломераты сухого порошка постоянно ударяются о стенку 12' вихревой камеры 14' и сталкиваются друг с другом, что приводит к действию взаимного измельчения или дробления между частицами и агломератами. Кроме того, частицы и агломераты, отклоняемые наклонными поверхностями 28' лопаток 26', обуславливают дополнительные соударения и столкновения.

При выходе из вихревой камеры 14' направление объединенного потока 4' воздуха и вовлекаемого сухого порошка снова изменяется на направление, поперечное оси А', когда они проходят через выходное отверстие 32'. Объединенный поток 4' воздуха и вовлекаемый сухой порошок сохраняют вихревую составляющую потока, так что поток 4' воздуха и вовлекаемый сухой порошок спирально завихряются через выходное отверстие 32'. Завихряющийся поток обуславливает дополнительные соударения в выходном отверстии 32', что приводит к дальнейшему разрушению любых остающихся агломератов до вдыхания пациентом.

Как показано на фиг. 18-23, деагломератор предпочтительно собран из двух деталей: чашеобразного основания 40' и крышки 42'. Основание 40' и крышку 42' соединяют, образуя вихревую камеру 14'. Чашеобразное основание 40' включает в себя стенку 12' и второй конец 20' камеры и ограничивает выходное отверстие 32'. Основание 40' также включает в себя входные отверстия вихревой камеры 14'. Крышка 42' образует лопатки 26' и ограничивает отверстие 22' для подачи.

Основание 40' и крышка 42' деагломератора предпочтительно изготовлены из пластмассы, такой как полипропилен, ацеталь или формованный полистирол, но могут быть изготовлены и из металла или другого подходящего материала. Крышка 42' предпочтительно включает в себя антистатическую присадку, так что сухой порошок не будет прилипать к лопаткам 26'. Основание 40' и крышку 42' затем соединяют так, чтобы обеспечить воздухонепроницаемое уплотнение между этими деталями. Для этой цели можно применить, например, термосваривание или холодную сварку, лазерную сварку или ультразвуковую сварку.

Хотя ингалятор 10 показан с конкретным деагломератором 10', ингалятор 10 не обязательно использовать с показанным деагломератором, а можно использовать с деагломераторами других типов или простой вихревой камерой.

Система для измерения дозы включает в себя первый хомут 66 и второй хомут 68, установленные на внутреннем узле 12 внутри корпуса 18 и выполненные с возможностью перемещения в линейном направлении, параллельном оси "А" ингалятора 10 (см. фиг. 3). Между колпачком 26 корпуса 18 и первым хомутом 66 расположена приводная пружина 69 для смещения хомутов в первом направлении к мундштуку 24. В частности, приводная пружина 69 смещает первый хомут 66 к сильфону 40, а второй хомут 68 - к кулачкам 70, установленным на крышке 28 мундштука (см. фиг. 10).

Первый хомут 66 включает в себя отверстие 72, в котором заключена и застопорена верхушка 74 сильфона 40, так что первый хомут 66 тянет и расширяет сильфон 40, когда движется к колпачку 26, т.е. к приводной пружине 69 (см. фиг. 3). Второй хомут 68 включает в себя бандаж 76, в котором заключен первый хомут 66, и два элемента 78, приводимых в движение кулачками и простирающихся от бандаж в направлении, противоположном первому хомуту 66 (см. фиг. 4, 12 и 13), к кулачкам 70 крышки 28 мундштука (фиг. 10 и 11).

Система для измерения дозы также включает в себя два кулачка 70, установленных на крышке 28 мундштука (см. фиг. 10 и 11) и выполненных с возможностью перемещения с крышкой 28 между открытым и закрытым положениями. Каждый из кулачков 70 включает в себя отверстие 80 для обеспечения прохождения сквозь него наружу шарниров 82 футляра 20 и заключения их в первых выемках 84 крышки 28. Кулачки 70 также включают в себя выступы 86, простирающиеся наружу и заключаемые во вторых выемках 88 крышки 28, так что крышка 28 поворачивается вокруг шарниров 82, а кулачки 70 движутся с крышкой 28 вокруг шарниров.

Каждый кулачок 70 также включает в себя первую, вторую и третью поверхности 90, 92, 94 кулачка, а элементы 78, приводимые в движение кулачками, принадлежащие второму хомуту 68, смещаются к поверхностям кулачков приводной пружиной 69. Поверхности 90, 92, 94 кулачков расположены так, что элементы 78, приводимые в движение кулачками, последовательно контактируют с первыми поверхностями 90 кулачков, когда крышка 28 закрыта, вторыми поверхностями 92 кулачков, когда крышка 28 частично открыта, и третьими поверхностями 94 кулачков, когда крышка 28 полностью открыта. Первые поверхности 90 кулачков отстоят от шарниров 82 дальше, чем вторые и третьи поверхности кулачков, а вторые поверхности 92 кулачков отстоят от шарниров 82 дальше, чем третьи поверхности 94 кулачков. Поэтому кулачки 70 обеспечивают перемещение хомутов 66, 68 приводной пружиной 69 параллельно оси "А" ингалятора 10 в первом направлении (к мундштуку 24) с прохождением через первое, второе и третье положения по мере открывания крышки 28. Кулачки 70 также толкают хомуты 66, 68 во втором направлении, параллельном оси "А" (к приводной пружине 69 и к колпачку 26 корпуса 18) с прохождением через третье, второе и первое положения по мере закрывания крышки 28.

Система для измерения дозы дополнительно включает в себя узел 96 чаши, выполненный с возможностью перемещения между раздаточным отверстием 44 емкости 14 и проточным каналом 34 подачи. Узел 96 чаши включает в себя чашу 98 лекарственного средства, установленную на салазках 100, заключенных с возможностью скольжения в канале 52 скольжения распорки 38 под воронкой 42 (см. фиг. 6 и 7). Чаша 98 лекарственного средства включает в себя выемку 102, адаптированную к приему лекарственного средства из раздаточного отверстия 44 емкости 14 и имеющую размеры, обеспечивающие при заполнении удержание заранее определенной дозы сухого порошкообразного лекарственного средства. Салазки 100 чаши смещаются вдоль канала 52 скольжения от раздаточного отверстия 44 воронки 42 к проточному каналу 34 подачи посредством пружины 104 чаши, которая закреплена на воронке 42 (см. фиг. 5 и 6).

Система для измерения дозы также включает в себя храповик 106 и толкатель 108 на одном из элементов 78, приводимых в движение кулачками, второго хомута 68, которые вступают в контакт с выступом 110 салазок 100 чаши (см. фиг. 6, 12 и 13). Храповик 106 установлен на гибкой створке 112 и имеет форму, позволяющую выступу 110 салазок 100 оказывать нажим на храповик 106 и проходить поверх него, когда выступ 110 находится в контакте с толкателем 108. Работа системы для измерения дозы обсуждается ниже.

Нагнетающая система емкости включает в себя разгрузочную трубку 114, сообщающуюся по текущей среде с внутренностью емкости 14 (см. фиг. 8 и 9), и разгрузочное отверстие 116 в стенке канала 52 скольжения (см. фиг. 6 и 9), обеспечивающую сообщение по текущей среде с разгрузочной трубкой 114 воронки 42.

Узел 96 чаши лекарственного средства включает в себя первую уплотнительную поверхность 118, адаптированную к уплотнению раздаточного отверстия 44 при перемещении узла чаши к проточному каналу 34 подачи (см. фиг. 6 и 7). Между салазками 100 и чашей 98 предусмотрена уплотнительная пружина 120 для смещения чаши 98 лекарственного средства к нижней поверхности воронки 42 для уплотнения раздаточного отверстия 44 емкости 14. Чаша 98 включает в себя зажимы 122, которые позволяют смещать чашу к емкости, а также стопорить чашу в салазках 100.

Салазки 100 включают в себя вторую уплотнительную поверхность 124, адаптированную к уплотнению разгрузочного отверстия 116, когда выемка 102 чаши 98 выровнена с раздаточным отверстием 44, и впадину 126 (см. фиг. 7), адаптированную к разуплотнению разгрузочного отверстия 116, когда первая уплотнительная поверхность 118 выровнена с раздаточным отверстием 44. Работа нагнетающей системы обсуждается ниже.

Система 16 подсчета доз установлена на воронку 42 и включает в себя ленту 128, имеющую напечатанные на ней последовательные числа или другие подходящие обозначения, выравниваемые с прозрачным окном 130, предусмотренным в корпусе 18 (см. фиг. 3). Система 16 подсчета доз включает в себя вращающуюся бобину 132, делительную шпулю 134, выполненную с возможностью вращения в одном направлении, и ленту 128, смотанную в рулон, находящуюся на бобине 132 и имеющую первый конец 127, прикрепленный к шпуле 134, при этом ленту 128 сматывают с бобины 132 так, что обозначения последовательно отображаются по мере вращения или продвижения шпули 134.

Шпуля 134 расположена с возможностью вращения при перемещении хомутов 66, 68 для осуществления подачи дозы лекарственного средства из емкости 14 в проточный канал 34 подачи, так что число на ленте 128 изменяется, указывая, что ингалятором 10 роздана еще одна доза. Ленту 128 можно расположить так, что числа или другие подходящие обозначения будут возрастать или убывать при вращении шпули 134. Например, ленту 128 можно расположить так, что числа или другие подходящие обозначения будут убывать при вращении шпули 134, указывая количество доз, остающихся в ингаляторе 10.

В альтернативном варианте ленту 128 можно расположить так, что числа или другие подходящие обозначения будут возрастать при вращении шпули 134, указывая количество доз, розданных ингалятором 10.

Делительная шпуля 134 предпочтительно включает в себя радиально простирающиеся зубья 136, которые вводятся в зацепление с собачкой 138, выступающей из одного из элементов 78, приводимых в движение кулачками (см. фиг. 4 и 12), второго хомута 68 при перемещении хомута, вращении или продвижении делительной шпули 134. Конкретнее, форма и расположение собачки 138 таковы, что она вводится в зацепление с зубьями 136 и продвигает делительную шпулю 134 только при закрытой крышке 28 мундштука 24 и при хомутах 66, 68, отодвинутых к колпачку 26 корпуса 18.

Система 16 подсчета доз также включает в себя шасси 140, которое крепит систему подсчета доз к воронке 42 и включает в себя валы 142, 144 для приема бобины 132 и делительной шпули 134. Вал 142 бобины предпочтительно является раздвоенным и включает в себя радиальные утолщения 146 для создания упругого сопротивления вращению бобины 132 на валу 142. На конце делительной шпули 134 находится пружина 148 сцепления, пристыкованная к шасси 140 для обеспечения вращения шпули 134 только в одном направлении (против часовой стрелки, как показано на фиг. 15). Работа системы 16 подсчета доз обсуждается ниже.

Фиг. 14 иллюстрирует относительные перемещения выступа 110 салазок 100 чаши, а также храповика 106 и толкателя 108 второго хомута 68 по мере открывания и закрывания крышки 28 мундштука.

В первом положении хомутов 66, 68 (в котором крышка 28 закрыта, а следящие элементы 78, приводимые в движение кулачками, находятся в контакте с первыми поверхностями 90 кулачков, принадлежащими кулачкам 70) храповик 106 не позволяет пружине 104 чаши перемещать салазки 100 чаши к проточному каналу 34 подачи. Система для измерения дозы сконструирована так, что когда хомуты находятся в первом положении, выемка 102 чаши 98 лекарственного средства выровнена непосредственно с раздаточным отверстием 44 емкости 14, а разгрузочное отверстие 116 распорки 38 уплотнено второй уплотнительной поверхностью 124 салазок 100 чаши.

При частичном открывании крышки 28 таким образом, что вторые поверхности 92 кулачков, принадлежащие кулачкам 70, контактируют со следящими элементами 78, приводимыми в движение кулачками, приводная пружина 69 получает возможность линейно перемещать хомуты 66, 68 к мундштуку 24 во второе положение и частично сжимать сильфон 40 емкости 14 лекарственного средства. Частично сжатый сильфон 40 нагнетает давление внутри емкости 14 и гарантирует, что лекарственное средство, раздаваемое из раздаточного отверстия 44 емкости, заполнит выемку 102 чаши 98 лекарственного средства таким образом, что будет выдана заранее определенная доза. Однако во втором положении храповик 106 предотвращает перемещение салазок 100 чаши к проточному каналу 34 подачи, так что выемка 102 чаши 98 лекарственного средства остается выровненной с раздаточным отверстием 44 емкости 14, а разгрузочное отверстие 116 распорки 38 остается уплотненным второй уплотнительной поверхностью 124 узла 96 чаши.

При полном открывании крышки 28 таким образом, что третьи поверхности 94 кулачков контактируют со следящими элементами 78, приводимыми в движение кулачками, приводная пружина 69 позво-

ляет хомутам 66, 68 переместиться дальше к мундштуку 24 в третье положение, храповик 106 выходит из зацепления или опускается ниже выступа 110 салазок 100 чаши и обеспечивает перемещение салазок 100 чаши посредством пружины 104 чаши таким образом, что заполненная выемка 102 чаши 98 располагается в трубке 36 Вентури проточного канала 34 подачи, а раздаточное отверстие 44 емкости 14 уплотнено первой уплотнительной поверхностью 118 узла 96 чаши. Кроме того, разгрузочное отверстие 116 открыто посредством впадины 126 в боковой поверхности салазок 100, что позволяет стравить давление из емкости 14 и обеспечить дальнейшее сжатие сильфона 40 и установку хомутов 66, 68 в третье положение. После этого ингалятор 10 готов к вдыханию пациентом дозы лекарственного средства, находящейся в проточном канале 34 подачи.

Как показано на фиг. 17, вызываемый дыханием поток 4', отводимый через проточный канал 34 подачи, проходит через трубку 36 Вентури, вовлекает лекарственное средство и переносит лекарственное средство в деагломератор 10' ингалятора 10. Два других вызываемых дыханием потока 2', 3' (показан только один) попадают в деагломератор 10' через диаметрально противоположные входные отверстия 24', 25' и объединяются с потоком 150 воздуха, вовлекшим лекарственное средство, из проточного канала 34 подачи. Объединенные поток 4' и поток, вовлекший лекарственное средство в виде сухого порошка, затем движутся к выходному отверстию 32' деагломератора и проходят через мундштук 24 для ингаляции пациента.

Сразу же после завершения ингаляции крышку 28 мундштука можно закрыть. Когда крышку 28 закрывают, спусковые кулачки 70 вынуждают хомуты 66, 68 двигаться вверх, так что первый хомут 66 расширяет сильфон 40, а собачка 138 второго хомута 68 продвигает делительную шпунт 134 системы 16 подсчета доз, обеспечивая визуальную индикацию розданной дозы. Кроме того, узел 96 чаши вынужден вернуться обратно в первое положение под действием толкателя 108 движущегося вверх второго хомута 68 (см. фиг. 14), так что выступ 110 салазок 100 чаши вводится в зацепление с храповиком 106 второго хомута 68 и стопорится им.

Данное изобретение также обеспечивает ингалятор согласно любому аспекту и варианту осуществления изобретения. В частности, респираторное заболевание может быть астмой или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

В любом аспекте изобретения предусматривается, что астма может быть астмой любой степени тяжести, например астма может быть легкой, от легкой до умеренной, умеренной, от умеренной до тяжелой или тяжелой астмой. Такую астму можно классифицировать как стадию 1, 2, 3 или 4 в соответствии с рекомендациями проекта "Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой" (Global Initiative for Asthma (GINA)), что понятно специалисту в данной области.

Теперь данное изобретение будет пояснено на примерах, которые не носят ограничительный характер.

Примеры

Пример 1.

Два образца формотерола фумарата дигидрата подвергали тонкому измельчению посредством размола на струйной мельнице.

Двум партиям присваивали коды 7544МА (обычный размол) и 7544МО (размол согласно изобретению). Условия тонкого измельчения приведены в табл. 1.

Таблица 1. Условия тонкого измельчения

Технологический Параметр	Код после тонкого измельчения 7544МА	Код после тонкого измельчения 7544МО
Давление подпитки	0,95–1,0 МПа (9,5–10,0 бар)	0,8–1,0 МПа (8,0–10,0 бар)
Давление размола	0,6 МПа (6,0 бар)	0,5 МПа (5,0 бар)
Скорость подпитки	0,5±5% кг/час	2,0±10% кг/час
Газ	Азот	Азот

В процессе для партии 7544МО используются меньшее давление размола и более высокая скорость подпитки, чем для партии 7544МА. В процессе для партии 7544МО как таковом используется меньшая энергия для тонкого измельчения формотерола, чем для партии 7544МА. Именно по этой причине партии, полученные посредством процесса 7544МО, имеют сообразно больший диаметр частиц фракции d90, чем партии, полученные посредством процесса 7544МА.

Размеры частиц двух партий измеряли с помощью рассеивания луча лазера методом, предусматривающем использование сухой дисперсии частиц, например в воздухе, с помощью такого прибора, как модуль Sympatec HELOS/BF лазерной дифракции, оснащенный модулем RODOS диспергирования порошков, а результаты приведены в табл. 2 и на фиг. 24.

Таблица 2. Размер частиц партий формотерола

Код тонкого измельчения	Относительное стандартное отклонение (OCO)			
	d10 (мкм)	d50 (мкм)	d90 (мкм)	<10 мкм (%)
7544МА	0,5	1,6	3,2	100
	0,6	1,8	3,4	100
	0,6	1,7	3,3	100
	0,5	1,6	3,3	100
	0,5	1,6	3,3	100
	0,5	1,6	3,4	100
	0,5	1,6	3,3	100
7544М	0,5	1,7	4,6	99
	0,5	1,9	5,1	99
	0,5	1,7	3,7	100
	0,5	1,7	3,9	100
	0,5	1,8	4,3	100

Распределение размеров частиц разных партий тонкоизмельченного формотерола демонстрирует средний медианный диаметр (d50) примерно 1,7 мкм с диапазоном 1,6-1,9 мкм. Партии, соответствующие кодам после тонкого измельчения, 7544МА и 7544МО, не имеют значительных различий во фракции тонкодисперсных частиц, размер которых менее приблизительно d50. Вместе с тем оба кода тонкого измельчения демонстрируют явные различия партий применительно к их фракции крупных частиц; это ясно видно на фиг. 25. Табл. 2 показывает, что диаметр фракции d90 для пяти партий формотерола с кодом 7544МО (примерно 4,3 мкм) больше, чем в семи партиях формотерола с кодом 7544МА (примерно 3,3 мкм).

Пример 2.

Проводили фармакокинетическое (ФК) исследование. В процессе ФК исследования оценивали ряд ключевых параметров композиции - отмеренную дозу (объем имеющейся в устройстве чаши для дозирования), силы действия смеси композиции, размера частиц лекарственного вещества и размера частиц лактозы - с помощью поэтапного подхода. ФК исследование проводили на препарате средней силы действия (160/4,5 мкг). Партия А содержала формотерол с кодом 7544МА, а партия В содержала формотерол с кодом 7544МО. Ингалятор, будесонид и лактоза для обеих партий А и В были одинаковыми.

Ключевые результаты ФК исследования отмечены на фиг. 25. Данные показывают, что формотерол, размер частиц которого больше, значительно, т.е. более чем на 20% снижает C_{max} .

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция в виде сухого порошка для ингаляции для лечения респираторного заболевания, содержащая

вдыхаемый β_2 -агонист, имеющий следующее распределение размеров частиц: d10 менее чем 1 мкм, d50 от 1 до 3 мкм, d90 от 3,5 до 6 мкм и не менее 99% частиц имеют размер менее чем 10 мкм, и носитель в виде лактозы, причем вдыхаемый β_2 -агонист представляет собой формотерол.

2. Композиция по п.1, в которой формотерол представляет собой формотерола фумарат.

3. Композиция по любому предыдущему пункту, в которой композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных вдыхаемых активных ингредиентов.

4. Композиция по п.3, в которой дополнительным вдыхаемым активным ингредиентом является кортикостероид.

5. Композиция по любому предыдущему пункту, в которой композиция содержит формотерола фумарат, будесонид и носитель в виде лактозы, причем формотерола фумарат имеет следующее распределение размеров частиц: d10 менее чем 1 мкм, d50 от 1 до 3 мкм, d90 от 3,5 до 6 мкм и не менее 99% частиц имеют размер менее чем 10 мкм.

6. Композиция по любому предыдущему пункту, в которой формотерол имеет следующее распределение размеров частиц: d10 от 0,4 до 0,6 мкм, d50 от 1,5 до 2,5 мкм и d90 от 3,6 до 5,1 мкм.

7. Композиция по п.6, в которой формотерол имеет следующее распределение размеров частиц: d10 от 0,46 до 0,53 мкм, d50 от 1,68 до 1,92 мкм, d90 от 3,68 до 5,07 мкм.

8. Композиция по п.1, в которой респираторное заболевание является астмой или хронической обструктивной болезнью легких.

9. Композиция по п.8, причем астма является слабой, средней или тяжелой астмой, классифицируемой как стадия 1, 2, 3 или 4 в соответствии с классификацией "Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой" (Global Initiative for Asthma (GINA)).

10. Применение композиции по любому из пп.1-6 в лечении респираторного заболевания.

11. Способ лечения респираторного заболевания, включающий доставку композиции в виде сухого порошка по любому из пп.1-9 пациенту при помощи ингалятора, содержащего

емкость, содержащую композицию в виде сухого порошка и приспособление для подачи отмеренной дозы композиции в виде сухого порошка из емкости;

циклонный деагломератор для разрушения агломератов композиции в виде сухого порошка и проточный канал подачи для направления потока воздуха, вызванного вдыханием, через мундштук, причем проточный канал подачи проходит до отмеренной дозы композиции в виде сухого порошка.

12. Способ по п.11, в котором деагломератор содержит внутреннюю стенку, ограничивающую вихревую камеру, простирающуюся вдоль оси от первого конца ко второму концу;

отверстие для подачи сухого порошка в первом конце вихревой камеры для обеспечения сообщения по текучей среде между проточным каналом подачи ингалятора и первым концом вихревой камеры;

по меньшей мере одно входное отверстие во внутренней стенке вихревой камеры рядом с первым концом вихревой камеры, обеспечивающее сообщение по текучей среде между областью снаружи деагломератора и первым концом вихревой камеры;

выходное отверстие, обеспечивающее сообщение по текучей среде между вторым концом вихревой камеры и областью снаружи деагломератора; и

лопатки на первом конце вихревой камеры, простирающиеся, по меньшей мере частично, радиально наружу от оси камеры, причем каждая из лопаток имеет наклонную поверхность, обращенную, по меньшей мере частично, в направлении, поперечном оси;

вследствие этого вызываемое дыханием низкое давление у выходного отверстия вызывает потоки воздуха в вихревую камеру через отверстие для подачи сухого порошка и входное отверстие.

13. Способ по п.11 или 12, в котором емкость является уплотненной емкостью, включающей в себя раздаточное отверстие, причем ингалятор дополнительно содержит

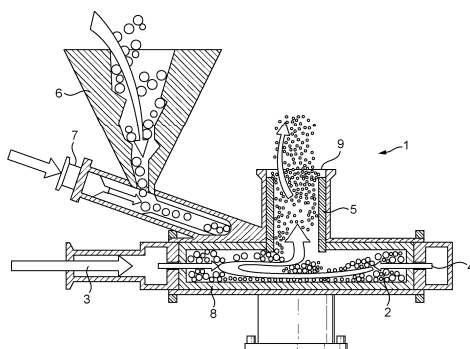
канал, сообщающийся с раздаточным отверстием и включающий в себя разгрузочное отверстие;

трубку, обеспечивающую сообщение по текучей среде между внутренностью уплотненной емкости и разгрузочным отверстием канала; и

узел чаши, расположенный в канале с возможностью перемещения и включающий в себя выемку, адаптированную к расположению в ней лекарственного средства, когда она выровнена с раздаточным отверстием, первую уплотнительную поверхность, адаптированную к уплотнению раздаточного отверстия, когда выемка не выровнена с раздаточным отверстием, и вторую уплотнительную поверхность, адаптированную к уплотнению разгрузочного отверстия, когда выемка выровнена с раздаточным отверстием, и разуплотнению разгрузочного отверстия, когда выемка не выровнена с раздаточным отверстием.

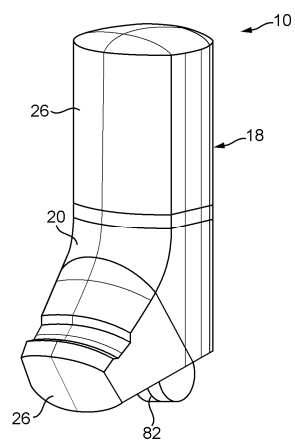
14. Способ по п.11, в котором респираторное заболевание является астмой или хронической обструктивной болезнью легких.

15. Способ по п.14, в котором астма является слабой, средней или тяжелой астмой, классифицируемой как стадия 1, 2, 3 или 4 в соответствии с классификацией "Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой" (Global Initiative for Asthma (GINA)).

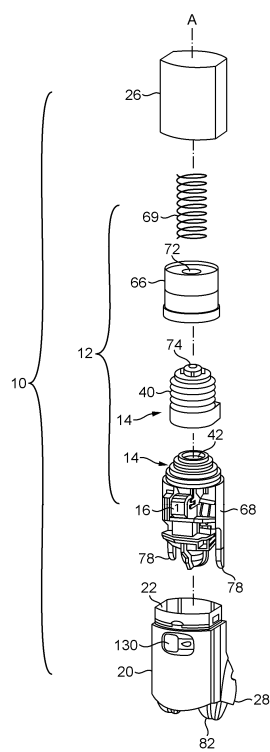


Фиг. 1

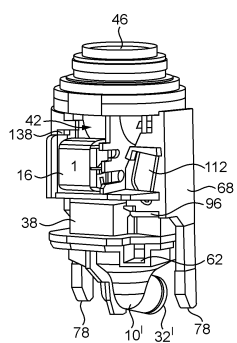
034267



Фиг. 2

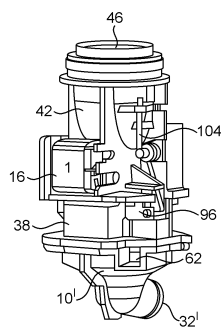


Фиг. 3

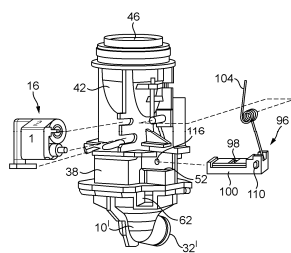


Фиг. 4

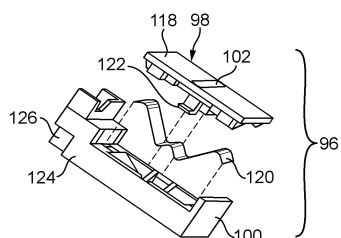
034267



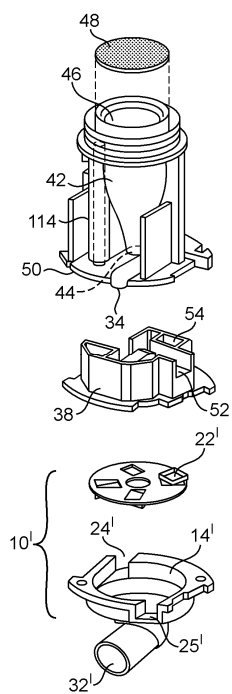
Фиг. 5



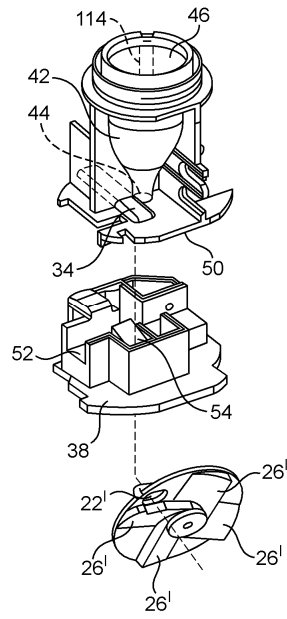
Фиг. 6



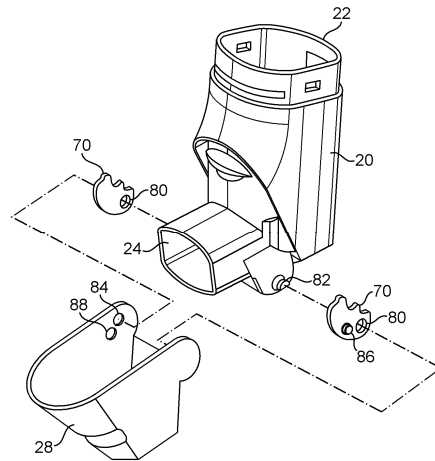
Фиг. 7



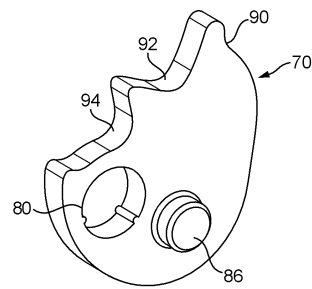
Фиг. 8



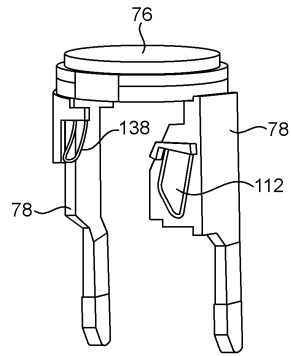
Фиг. 9



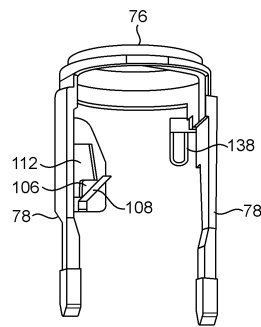
Фиг. 10



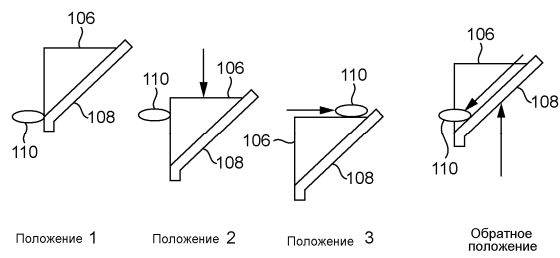
Фиг. 11



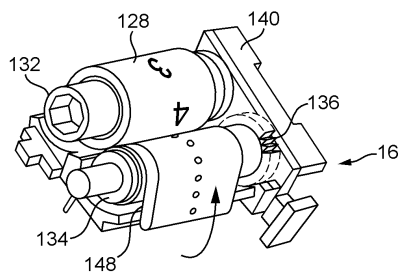
Фиг. 12



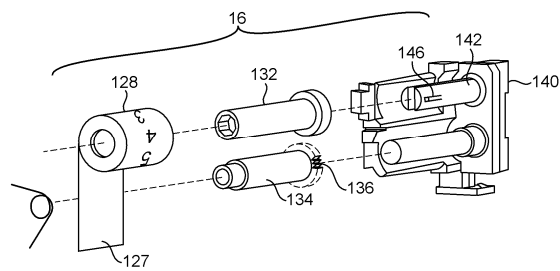
Фиг. 13



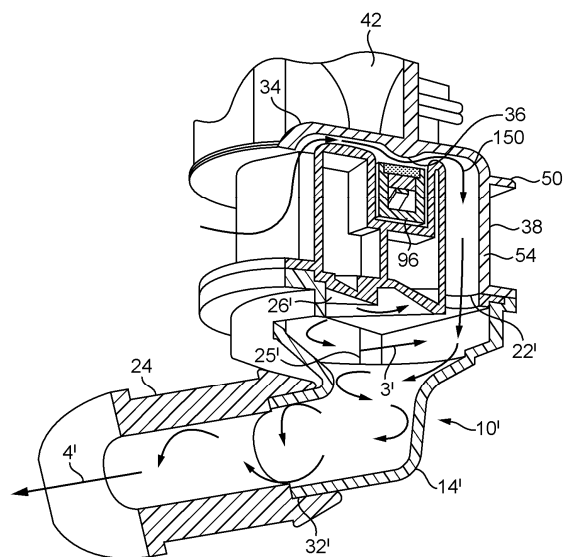
Фиг. 14



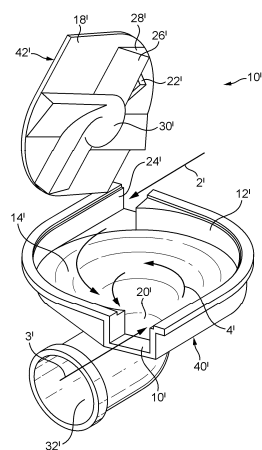
Фиг. 15



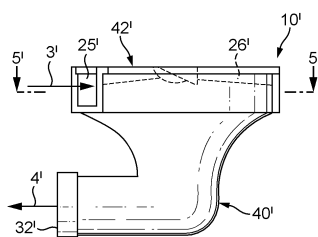
Фиг. 16



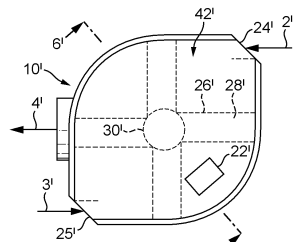
Фиг. 17



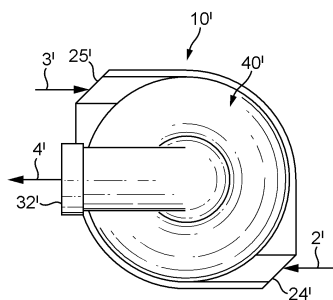
Фиг. 18



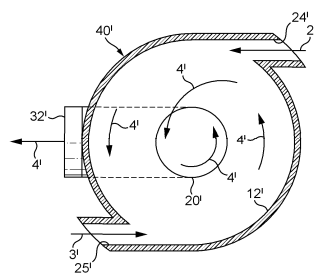
Фиг. 19



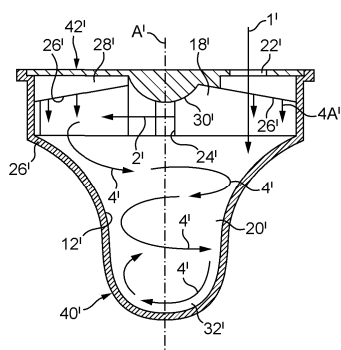
Фиг. 20



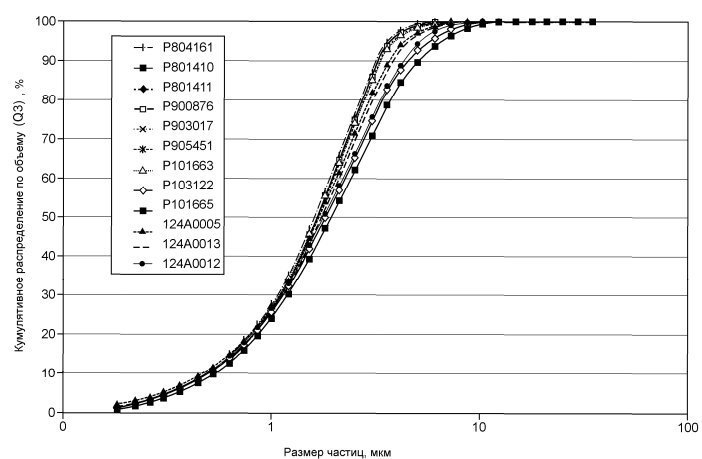
Фиг. 21



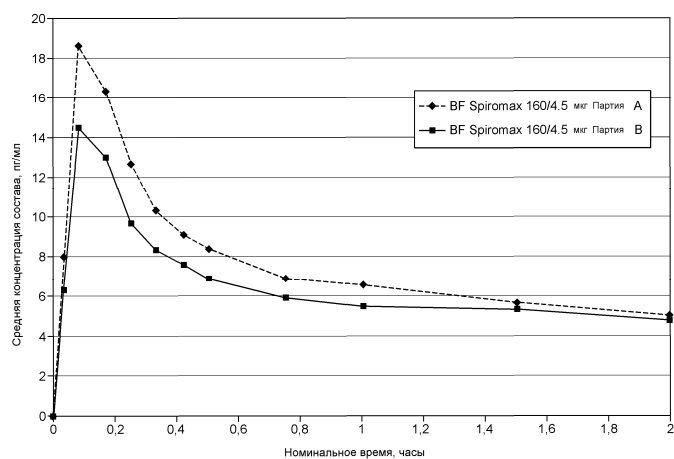
Фиг. 22



Фиг. 23



Фиг. 24



Фиг. 25

