

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035329**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.05.28

(21) Номер заявки
201690738

(22) Дата подачи заявки
2014.10.06

(51) Int. Cl. **A61K 9/12** (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)

(54) СПОСОБ И КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ ИЛИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА ИЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

(31) **61/887,589; 61/888,301**

(32) **2013.10.07; 2013.10.08**

(33) **US**

(43) **2016.08.31**

(86) **PCT/US2014/059285**

(87) **WO 2015/054124 2015.04.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ТЕВА БРЭНДИД
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ПРОДАКТС АР
ЭНД ДИ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

Далви Мукул, Ти Си Ки (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2011145109**

WO-A2-0197889

WO-A2-0200281

WO-A1-2011054527

NELSON H.S. ET AL.: "Efficacy and safety of fluticasone propionate 44 1/4g/salmeterol 21 1/4g administered in a hydrofluoroalkane metered-dose inhaler as an initial asthma maintenance treatment", **ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY**, ARLINGTON HEIGHTS, IL, US, vol. 91, no. 3, 1 September 2003 (2003-09-01), pages 263-269, XP026974851, ISSN: 1081-1206 [retrieved on 2003-09-01] abstract figures 1, 2

Copley Scientific: "Quality solutions for inhaler testing", 2012, pages 1-108, XP002740714, Retrieved from the Internet: URL: [http://www.copleyscientific.com/files/ww/brochures/Inhaler Brochure 2012_Low Res_.pdf](http://www.copleyscientific.com/files/ww/brochures/Inhaler%20Brochure%2012_Low%20Res_.pdf) [retrieved on 2015-10-06] page 17 - page 22, page 82 - page 83

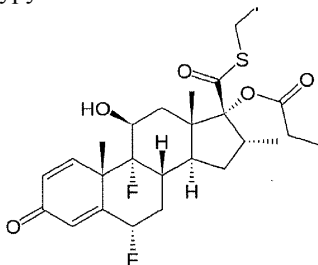
(57) Изобретение относится к способу лечения астмы или аллергического ринита или хронической обструктивной болезни легких (COPD), включающему введение пациенту лекарственного средства в виде сухого порошка, содержащего флутиказона пропионат, салметерола ксинафоат и лактозный носитель; причем указанное лекарственное средство доставляется при помощи ингалятора, при этом доставляемая доза салметерола на нажатие составляет менее 15 мкг; при этом размер частиц салметерола ксинафоата составляет $d_{10}=0,4-1,3$ мкм, $d_{50}=1,4-3,0$ мкм, $d_{90}=2,4-6,5$ мкм, и не менее 95% частиц салметерола ксинафоата имеет размер частиц менее 10 мкм при измерении посредством лазерной дифракции в водной дисперсии. Кроме того, настоящее изобретение относится к композиции для лечения астмы или аллергического ринита или хронической обструктивной болезни легких (COPD) для использования в ингаляторе сухого порошка; при этом указанная композиция содержит флутиказона пропионат, салметерола ксинафоат и лактозный носитель; причем размер частиц салметерола ксинафоата составляет $d_{10}=0,4-1,3$ мкм, $d_{50}=1,4-3,0$ мкм, $d_{90}=2,4-6,5$ мкм, и не менее 95% частиц салметерола ксинафоата имеет размер частиц менее 10 мкм.

B1**035329****035329****B1**

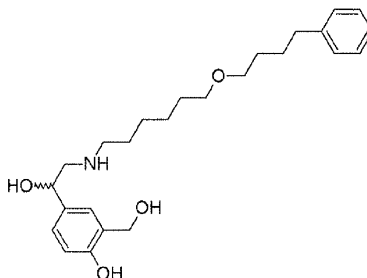
Настоящая заявка имеет приоритет заявки США № 61/887589 от 7 октября 2013 г. и заявки США № 61/888301 от 8 октября 2013 г. Содержание каждой из указанных заявок полностью включено в настоящее описание путем ссылки для всех целей.

Настоящее изобретение относится к ингалятору сухого порошка и, в частности к ингалятору сухого порошка, содержащему комбинацию флутиказона и салметерола.

Флутиказона пропионат представляет собой кортикостероид, показанный для лечения астмы и аллергического ринита. Его также применяют для лечения эозинофильного эзофагита. Он именуется как S-(фторметил)-6 α ,9-дифтор-11 β ,17-дигидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилат-17-пропаноат и имеет следующую структуру:



Салметерол представляет собой длительно действующий агонист β_2 -адренергических рецепторов, который показан для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких (COPD). Он именуется как (RS)-2-(гидроксиметил)-4-{1-гидрокси-2-[6-(4-фенилбутоксигексиламино)этил]фенол} и имеет следующую структуру:



Салметерол обычно вводится в виде ксинафоатной соли, структура которой является хорошо известной в области изобретения.

Комбинация салметерола (в виде ксинафоатной соли) и флутиказона пропионата в Евросоюзе продается Allen & Hanburys как Серетид® с использованием либо аэрозольного дозирующего ингалятора (pMDI) Evohaler®, либо ингалятора сухого порошка (DPI) Accuhaler®. С Accuhaler® используются блистеры, заполненные смесью микронизированных активных агентов и моногидрата лактозы. Он продается в трех дозировках, предоставляющих 50 мкг салметерола ксинафоата и 100, 250 или 500 мкг флутиказона пропионата каждая. Доставленные дозы являются меньшими. В США продукт называется Advair®, а ингалятор называется Diskus®.

Серетид показан для регулярного лечения астмы, когда применение комбинированного продукта (длительно действующего β_2 -агониста и ингаляционного кортикостероида) является целесообразным. Это имеет место, когда либо пациенты резистентны к ингаляционным кортикостероидам и нуждаются в ингаляционном β_2 -агонисте короткого действия; либо пациенты уже адекватно реагируют как на ингаляционные кортикостероиды, так и на длительно действующие β_2 -агонисты.

Серетид также показан для симптоматического лечения пациентов COPD, с ОФВ₁ <60% предшествующего нормальному (до ингаляции бронхолитика) и повторяющиеся обострения в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы несмотря на регулярную бронхолитическую терапию. ОФВ₁ представляет собой измерение, применяемое в спирометрии, которое подразумевает объем форсированного выдоха за 1 с. Это количество воздуха, которое можно усиленно выдохнуть из легких в первую секунду усиленного выдоха. Работники здравоохранения применяют измерение ОФВ₁ для определения функции легких.

Комбинированные продукты хорошо зарекомендовали себя в данной области и, как известно, повышают удобство для пациента и улучшают выполнение им процедуры лечения. Недостатком комбинированных продуктов является то, что снижается контроль над дозой индивидуальных активных ингредиентов. Для ингаляционного кортикостероида это не является серьезной проблемой, поскольку терапевтическое окно ингаляционных кортикостероидов является широким. То есть пациенту трудно превысить рекомендуемую суточную употребляемую дозу ингаляционного кортикостероида. Однако β_2 -агонисты вызывают большую озабоченность, поскольку терапевтическое окно является более узким, а β_2 -агонисты связаны с серьезными неблагоприятными эффектами, включая кардиальные побочные эффекты.

Таким образом, в области изобретения имеется потребность в улучшенном комбинированном продукте флутиказон/салметерол, который сохраняет терапевтическое действие обоих продуктов, который уменьшает неблагоприятные эффекты, связанные с салметеролом.

Соответственно, настоящее изобретение предоставляет ингалятор сухого порошка, содержащий сухой порошковый медикамент, содержащий флутиказона пропионат, салметерола ксинафоат и лактозный носитель; в котором доставленная доза салметерола на нажатие составляет менее 50 г; и в котором доза обеспечивает ОФВ₁ с поправкой на исходные показатели у пациента более чем 150 мл в пределах 30 мин от приема дозы.

Настоящее изобретение также предоставляет способ лечения астмы, аллергического ринита или COPD, содержащий введение пациенту лекарственного средства в виде сухого порошка в соответствии с любым вариантом выполнения, описанным в данном документе. В одном варианте выполнения сухой порошковый медикамент содержит флутиказона пропионат, салметерола ксинафоат и лактозный носитель; в котором доставленная доза салметерола на нажатие составляет менее 50 мкг; и в котором доза обеспечивает ОФВ₁ с поправкой на исходные показатели у пациента более чем 150 мл в пределах 30 мин от приема дозы. В способе лечения может применяться любой ингалятор, включая любой ингалятор, который описан в данном документе. В одном варианте выполнения в способе лечения предоставляется доза салметерола, которая составляет менее 25 мкг. В других вариантах выполнения в способе лечения предоставляются дозы флутиказона/салметерола в мкг, которые составляют 500/12,5, 400/12,5, 250/12,5, 200/12,5, 100/12,5, 50/12,5 или 25/12,5 на нажатие.

Настоящее изобретение также предоставляет способ отмеривания доставляемой дозы активного агента посредством ингалятора, включающий: вставление ингалятора в переходник мундштука; приведение в действие ингалятора для предоставления доставляемой дозы через переходник мундштука в пробоотборное устройство дозирующего блока; смывание переходника мундштука растворителем в пробоотборное устройство дозирующего блока; растворение доставляемой дозы в пробоотборном устройстве дозирующего блока; фильтрование растворенной доставляемой дозы для предоставления фильтрованного раствора и анализ фильтрованного раствора для определения количества активного агента в доставляемой дозе. Способ отмеривания может проводиться в начале, середине и конце времени действия ингалятора.

В области изобретения известны несколько типов ингалятора сухого порошка. В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения ингалятор сухого порошка обладает следующими свойствами.

Предпочтительный ингалятор содержит доставляющий проход для направления индуцированного вдохом потока воздуха через мундштук, канал, продолжающийся от доставляющего прохода до лекарственного вещества, а более предпочтительно мундштук для вдоха пациента, доставляющий проход для направления индуцированного вдохом потока воздуха через мундштук, канал, продолжающийся от доставляющего прохода, и резервуар для содержания лекарственного вещества, при этом резервуар имеет распределительное отверстие, соединенное с каналом. В предпочтительном виде система отмеривания дозы содержит чашку, принимаемую в канале, которая способна перемещаться между распределительным отверстием и доставляющим проходом, пружину чашки, смещающую чашку в направлении одного из распределительного отверстия и указанного прохода, и хомут, способный перемещаться между меньшей мере двумя положениями. Хомут содержит храповик, зацепляющий чашку и предотвращающий передвижение чашки, когда хомут находится в одном из положений, и обеспечивающий возможность передвижения чашки, когда хомут находится в другом из положений.

Ингалятор предпочтительно содержит циклонный деагломератор для разбивания агломератов активных ингредиентов и носителя. Это происходит перед вдыханием порошка пациентом. Деагломератор содержит внутреннюю стенку, образующую вихревую камеру, продолжающуюся вдоль оси от первого конца до второго конца, отверстие для подачи сухого порошка, впускное отверстие и выпускное отверстие.

Отверстие для подачи находится на первом конце вихревой камеры для обеспечения пневматического сообщения между проходом для доставки сухого порошка ингалятора и первым концом вихревой камеры. Впускное отверстие находится на внутренней стенке вихревой камеры рядом с первым концом вихревой камеры и обеспечивает пневматическое сообщение между областью снаружи деагломератора и вихревой камерой. Выпускное отверстие обеспечивает пневматическое сообщение между вторым концом вихревой камеры и областью снаружи деагломератора.

Индуктируемое дыханием низкое давление в выпускном отверстии вызывает потоки воздуха в вихревую камеру через отверстие для подачи сухого порошка и впускное отверстие. Потоки воздуха сталкиваются друг с другом и со стенкой вихревой камеры перед выходом через выпускное отверстие таким образом, что активное вещество отделяется от носителя (лактозы). Деагломератор дополнительно содержит лопасти на первом конце вихревой камеры для создания дополнительных столкновений и ударов захваченного порошка.

Первый индуцированный дыханием поток воздуха направляется для захвата сухого порошка из ингалятора в первый конец камеры, продолжающейся продольно между первым концом и вторым концом, причем первый поток воздуха направляется в продольном направлении.

Второй индуцированный дыханием поток воздуха направляется, по существу, в поперечном направлении в первый конец камеры таким образом, что потоки воздуха сталкиваются и, по существу, объ-

единяются.

Затем часть объединенных потоков воздуха отклоняется, по существу, в продольном направлении в сторону второго конца камеры, а оставшаяся часть объединенных потоков воздуха направляется по спиральной траектории в направлении второго конца камеры. Затем все объединенные потоки воздуха и захваченный в них какой-либо сухой порошок доставляются из второго конца камеры в рот пациента.

Деагломератор обеспечивает, чтобы частицы активных веществ были достаточно маленькими для адекватного проникновения во время вдыхания пациентом порошка в бронхиальный отдел легких пациента.

Таким образом, в варианте выполнения настоящего изобретения деагломератор содержит внутреннюю стенку, образующую вихревую камеру, продолжающуюся вдоль оси от первого конца до второго конца; отверстие для подачи сухого порошка на первом конце вихревой камеры для обеспечения пневматического сообщения между проходом для доставки сухого порошка ингалятора и первым концом вихревой камеры; по меньшей мере одно выпускное отверстие во внутренней стенке вихревой камеры рядом с первым концом вихревой камеры, обеспечивающее пневматическое сообщение между областью снаружи деагломератора и первым концом вихревой камеры; выпускное отверстие, обеспечивающее пневматическое сообщение между вторым концом вихревой камеры и областью снаружи деагломератора; и лопасти на первом конце вихревой камеры, продолжающейся, по меньшей мере частично, радиально наружу от оси камеры, причем каждая из лопастей имеет наклонную поверхность, обращенную, по меньшей мере частично, в направлении поперек оси; при этом индуцируемое дыханием низкое давление в выпускном отверстии вызывает потоки воздуха в вихревую камеру через отверстие для подачи сухого порошка и выпускное отверстие.

Ингалятор предпочтительно имеет резервуар для содержания лекарственного вещества и приспособление для доставки отмеренной дозы лекарственного вещества из резервуара. Обычно резервуар представляет собой систему давления. Ингалятор предпочтительно содержит герметичный резервуар, содержащий распределительное отверстие; канал, сообщающийся с распределительным отверстием и содержащий отверстие снижения давления; трубку, обеспечивающую пневматическое сообщение между внутренней частью герметичного резервуара и отверстием снижения давления канала; и узел чашки, принимаемый с возможностью передвижения в канале и содержащий углубление, выполненное с возможностью приема лекарственного вещества при выравнивании с распределительным отверстием, первую уплотняющую поверхность, выполненную с возможностью герметизации распределительного отверстия, когда углубление не выровнено с распределительным отверстием, и вторую уплотняющую поверхность, выполненную с возможностью герметизации отверстия снижения давления, когда углубление выровнено с распределительным отверстием, и разгерметизации отверстия снижения давления, когда углубление не выровнено с распределительным отверстием.

Ингалятор предпочтительно имеет счетчик доз. Ингалятор содержит мундштук для вдыхания пациентом, приспособления для отмеривания дозы, содержащее лапку, способную двигаться по предварительно заданной траектории во время отмеривания дозы лекарственного вещества в мундштук посредством приспособления для отмеривания дозы, и счетчик доз.

В предпочтительном виде счетчик доз содержит бобину, вращающуюся катушку и скрученную ленту, принимаемую на бобине, вращающуюся вокруг оси бобины. Лента имеет на себе знаки, последовательно продолжающиеся между первым концом ленты, прикрепленным к катушке, и вторым концом ленты, находящемся на бобине. Счетчик доз также содержит зубцы, выдвигающиеся радиально наружу из катушки по предварительно заданной траектории лапки так, чтобы катушка вращалась лапкой, а лента продвигалась на катушке в процессе отмеривания дозы в мундштук.

Предпочтительный ингалятор содержит простую, точную и последовательную механическую систему отмеривания дозы, которая распределяет лекарственное вещество в виде сухого порошка в дискретных количествах или дозах для вдыхания пациентом, систему давления резервуара, которая обеспечивает последовательное распределение дозы, и счетчик доз, показывающий количество доз, оставшихся в ингаляторе.

Таким образом, настоящее изобретение представляет собой способ лечения астмы или аллергического ринита или хронической обструктивной болезни легких (COPD), включающий введение пациенту лекарственного средства в виде сухого порошка, содержащего флутиказона пропионат, салметерола ксинафоат и лактозный носитель; причем указанное лекарственное средство доставляется при помощи ингалятора, при этом доставляемая доза салметерола на нажатие составляет менее 15 мкг; при этом размер частиц салметерола ксинафоата составляет $d_{10}=0,4-1,3$ мкм, $d_{50}=1,4-3,0$ мкм, $d_{90}=2,4-6,5$ мкм, и не менее 95% частиц салметерола ксинафоата имеет размер частиц менее 10 мкм при измерении посредством лазерной дифракции в водной дисперсии.

Предпочтительно дозы флутиказон/салметерол в микрограммах составляют 500/12,5, 400/12,5, 250/12,5, 200/12,5, 100/12,5, 50/12,5 или 25/12,5 на нажатие.

Предпочтительно размер частиц флутиказона пропионата составляет $d_{10}=0,4-1,1$ мкм, $d_{50}=1,1-3,0$ мкм, $d_{90}=2,6-7,5$ мкм, и не менее 95% частиц флутиказона пропионата имеет размер частиц менее 10 мкм при измерении посредством лазерной дифракции в водной дисперсии.

Предпочтительно лактозный носитель состоит из крупной лактозы и мелкой лактозы, при этом мелкая лактоза образована частицами размером менее 10 мкм при измерении посредством лазерной дифракции в воздушной дисперсии.

Предпочтительно лактоза содержит 1-10 вес.% мелкой лактозы. Предпочтительно размер частиц лактозы составляет $d_{10}=15-50$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=120-200$ мкм.

Кроме того, настоящее изобретение относится к композиции для лечения астмы или аллергического ринита или хронической обструктивной болезни легких (COPD) для использования в ингаляторе сухого порошка; при этом указанная композиция содержит флутиказона пропионат, салметерола ксинафоат и лактозный носитель; причем размер частиц салметерола ксинафоата составляет $d_{10}=0,4-1,3$ мкм, $d_{50}=1,4-3,0$ мкм, $d_{90}=2,4-6,5$ мкм, и не менее 95% частиц салметерола ксинафоата имеет размер частиц менее 10 мкм.

Предпочтительно размер частиц флутиказона пропионата составляет $d_{10}=0,4-1,1$ мкм, $d_{50}=1,1-3,0$ мкм, $d_{90}=2,6-7,5$ мкм, и не менее 95% частиц флутиказона пропионата имеет размер частиц менее 10 мкм при измерении посредством лазерной дифракции в водной дисперсии.

Предпочтительно лактозный носитель состоит из крупной лактозы и мелкой лактозы, при этом мелкая лактоза образована частицами размером менее 10 мкм при измерении посредством лазерной дифракции в воздушной дисперсии.

Предпочтительно лактоза содержит 1-10 вес.% мелкой лактозы. Предпочтительно размер частиц лактозы составляет $d_{10}=15-50$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=120-200$ мкм.

Далее настоящее изобретение будет описано со ссылкой на чертежи, на которых
фиг. 1 - первый изометрический вид сбоку ингалятора сухого порошка в соответствии с предпочтительным вариантом выполнения;

фиг. 2 - второй изометрический вид сбоку ингалятора фиг. 1 в разобранном виде;

фиг. 3 - второй изометрический вид сбоку главного узла ингалятора фиг. 1;

фиг. 4 - второй изометрический вид сбоку главного узла ингалятора фиг. 1, показанного с удаленным хомутом;

фиг. 5 - первый изометрический вид сбоку главного узла ингалятора фиг. 1 в разобранном виде;

фиг. 6 - увеличенное изометрическое изображение в разобранном виде чашки для лекарственного препарата ингалятора фиг. 1;

фиг. 7 - первый изометрический вид сбоку в разобранном виде бункера и деагломератора ингалятора фиг. 1;

фиг. 8 - второй изометрический вид сбоку в разобранном виде бункера и крыши вихревой камеры деагломератора ингалятора фиг. 1;

фиг. 9 - первый изометрический вид сбоку в разобранном виде оболочки, кулачков и крышки мундштука ингалятора фиг. 1;

фиг. 10 - увеличенный изометрический вид сбоку одного из кулачков ингалятора фиг. 1;

фиг. 11 - второй изометрический вид сбоку хомута ингалятора фиг. 1;

фиг. 12 - первый изометрический вид сбоку хомута ингалятора фиг. 1, показывающий храповик и толкающую штангу хомута;

фиг. 13 - схематичная иллюстрация бокового передвижения выступа чашки для лекарственного вещества в ответ на продольное передвижение храповика и толкающей штанги хомута ингалятора фиг. 1;

фиг. 14 - увеличенное изометрическое изображение счетчика доз ингалятора фиг. 1;

фиг. 15 - увеличенное изометрическое изображение в разобранном виде счетчика доз ингалятора фиг. 1;

фиг. 16 - увеличенное изометрическое изображение, частично в разрезе, части ингалятора фиг. 1, иллюстрирующее вдыхание лекарственного вещества через ингалятор;

фиг. 17 - изометрическое изображение в разобранном виде деагломератора в соответствии с настоящим раскрытием;

фиг. 18 - вид сбоку в разрезе деагломератора фиг. 17;

фиг. 19 - вид в плане сверху деагломератора фиг. 17;

фиг. 20 - вид в плане снизу деагломератора фиг. 17;

фиг. 21 - вид деагломератора фиг. 17 в разрезе, сделанном по линии 5'-5' фиг. 18;

фиг. 22 - вид деагломератора фиг. 17 в разрезе, сделанном по линии 6'-6' фиг. 19;

фиг. 23 - сравнение между FS Spiromax® (изобретение) и FS Advair® (уровень техники).

Ингалятор 10 в целом содержит корпус 18 и узел 12, который установлен в корпусе (см. фиг. 2). Корпус 18 содержит оболочку 20, имеющую открытый конец 22 и мундштук 24 для вдоха пациента, колпачок 26, прикрепленный к открытому концу 22 оболочки 20 и закрывающий его, и крышку 28, шарнирно установленную на оболочке 20 для закрывания мундштука 24 (см. фиг. 1, 2 и 9). Корпус 8 предпочтительно изготавливать из пластмассы, такой как полипропилен, ацеталь или формованный полистерол, но можно изготовить из металла или другого подходящего материала.

Внутренний узел 12 содержит резервуар 14 для содержания сухого порошкового лекарственного вещества в нерасфасованном виде, деагломератор 10', который разбивает лекарственное вещество между

доставляющим проходом 34 и мундштуком 24, и спейсер 38, соединяющий резервуар с деагломератором.

Резервуар 14 обычно изготавливают из сжимающегося сильфона 40 и бункера 42, имеющего распределительное отверстие 44 (см. фиг. 2-5 и 7-8) для распределения лекарственного вещества, когда сильфон 40, по меньшей мере частично, сжимается с уменьшением внутреннего объема резервуара.

Бункер 42 предназначен для содержания лекарственного средства в виде сухого порошка в нерасфасованном виде и имеет открытый конец 46, закрытый гибким гармошкообразным сильфоном 40, по существу, герметичным образом.

Воздушный фильтр 48 закрывает открытый конец 46 бункера 42 и предотвращает просачивание лекарственного средства в виде сухого порошка из бункера 42 (см. фиг. 7).

Основание 50 бункера 42 прикреплено к спейсеру 38, который, в свою очередь, прикреплен к деагломератору 10' (см. фиг. 3-5 и 7-8). Бункер 42, спейсер 38 и деагломератор 10' предпочтительно изготавливать из пластмассы, такой как полипропилен, ацеталь или формованный полистерол, но можно изготавливать из металла или другого подходящего материала.

Бункер 42, спейсер 38 и деагломератор 10' соединены способом, который обеспечивает воздухопроницаемое уплотнение между частями. С этой целью может быть использована, например, термо- или холодная сварка, лазерная сварка или ультразвуковая сварка. Спейсер 38 и бункер 42 вместе образуют проход 34 для доставки лекарственного вещества, который предпочтительно содержит трубку Вентури 36 (см. фиг. 16) для создания захватывающего потока воздуха. Спейсер 38 образует направляющий канал 52, сообщающийся с распределительным отверстием 44 бункера 42, и просвет 54, обеспечивающий пневматическое сообщение между проходом 34 для доставки лекарственного вещества и впускным отверстием 22' деагломератора 10' (см. фиг. 7 и 8). Направляющий канал 52 обычно продолжается перпендикулярно относительно оси "А" ингалятора 10.

Деагломератор 10' разбивает агломераты лекарственного средства в виде сухого порошка перед тем, как сухой порошок покидает ингалятор 10 через мундштук 24.

Со ссылкой на фиг. 17-22 деагломератор 10' разбивает агломераты лекарственного вещества или лекарственного вещества и носителя перед вдыханием лекарственного вещества пациентом. Обычно деагломератор 10' содержит внутреннюю стенку 12', образующую вихревую камеру 14' продолжающуюся вдоль оси А' от первого конца 18' до второго конца 20'. Вихревая камера 14' содержит области с круглым поперечным сечением, расположенные поперек оси А', которые уменьшаются от первого конца 18' к второму концу 20' вихревой камеры 14' таким образом, что любой поток воздуха, движущийся от первого конца вихревой камеры к второму концу, будет ограничиваться и, по меньшей мере частично, сталкиваться с внутренней стенкой 12' камеры.

Предпочтительно площади поперечного сечения вихревой камеры 14' уменьшаются однообразно. Кроме того, внутренняя стенка 12' предпочтительно является выпуклой, т.е. изогнута дугой внутрь в направлении оси А', как лучше всего показано на фиг. 22.

Как показано на фиг. 17, 19 и 22, деагломератор 10' также содержит отверстие 22' подачи сухого порошка в первом конце 18' вихревой камеры 14' для обеспечения пневматического сообщения между проходом для доставки сухого порошка ингалятора и первым концом 18' вихревой камеры 14'. Предпочтительно отверстие 22' подачи сухого порошка обращено в направлении, по существу, параллельном оси А' таким образом, что поток воздуха, проиллюстрированный на фиг. 22 стрелкой 1', поступающий в камеру 14' через отверстие 22' подачи, по меньшей мере, первоначально направляется параллельно относительно оси А' камеры.

Со ссылкой на фиг. 17-22, деагломератор 10' дополнительно содержит по меньшей мере одно впускное отверстие 24' во внутренней стенке 12' вихревой камеры 14' рядом или около первого конца 18' камеры, обеспечивающее пневматическое сообщение между областью снаружи деагломератора и первым концом 8' вихревой камеры 14'. Предпочтительно указанное по меньшей мере одно впускное отверстие содержит два диаметрально противоположных впускных отверстия 24', 25', которые продолжаются в направлении, по существу, поперек оси А' и, по существу, по касательной к круглому поперечному сечению вихревой камеры 14'. В результате потоки воздуха, проиллюстрированные стрелками 2' и 3' на фиг. 17 и 21, поступающие в камеру 14' через впускные отверстия, по меньшей мере, первоначально направляются в поперечном направлении относительно оси А' камеры и сталкиваются с потоком 1' воздуха, поступающим через отверстие 22' подачи с созданием турбулентности. Затем объединенные потоки воздуха, проиллюстрированные стрелкой 4' на фиг. 21 и 22, сталкиваются с внутренней стенкой 12' камеры 14', образуют завихрение и создают дополнительную турбулентность по мере того, как они движутся в направлении второго конца 20' камеры.

Со ссылкой на фиг. 17-19 и 22, деагломератор 10' содержит лопасти 26' на первом конце 8' вихревой камеры 14', продолжающиеся, по меньшей мере частично, радиально наружу от оси А' камеры. Каждая из лопастей 26' имеет наклонную поверхность 28', обращенную, по меньшей мере частично, в направлении поперек оси А' камеры. Лопасти 26' имеют такой размер, чтобы по меньшей мере часть 4А' объединенных потоков 4' воздуха сталкивалась с наклонными поверхностями 28', как показано на фиг. 22. Предпочтительно лопасти включают четыре лопасти 26', каждая из которых продолжается между ступицей 30', выровненной с осью А', и стенкой 12' вихревой камеры 14'.

Как показано на фиг. 17-22, деагломератор 10' дополнительно содержит выпускное отверстие 32', обеспечивающее пневматическое сообщение между вторым концом 20' вихревой камеры 14' и областью снаружи деагломератора. Индуцируемое дыханием низкое давление в выпускном отверстии 32' вызывает поток V воздуха через отверстие 22' подачи и потоки 2', 3' воздуха через впускные отверстия и втягивает объединенный поток 4' воздуха через вихревую камеру 14'. Затем объединенный поток 4' воздуха выходит из деагломератора через выпускное отверстие 32'. Предпочтительно выпускное отверстие 32' продолжается, по существу, поперек оси А' таким образом, что поток 4' воздуха будет сталкиваться с внутренней стенкой выпускного отверстия 32' и создавать дополнительную турбулентность.

Во время использования деагломератора 10' в комбинации с ингалятором вдох пациента в выпускном отверстии 32' вызывает поступление потоков 1', 2', 3' воздуха через, соответственно, отверстие 22' подачи сухого порошка и впускные отверстия. Хотя не показано, поток 1' воздуха через отверстие 22' подачи захватывает сухой порошок в вихревую камеру 14'. Поток 1' воздуха и захваченный сухой порошок направляются отверстием 22' подачи в камеру в продольном направлении, в то время как потоки 2', 3' воздуха из впускных отверстий направляются в поперечном направлении таким образом, что потоки воздуха сталкиваются и, по существу, объединяются.

Затем часть объединенного потока 4' воздуха и захваченного сухого порошка сталкивается с наклонными поверхностями 28' лопастей 26', заставляя частицы и любые агломераты сухого порошка ударяться о наклонные поверхности и сталкиваться друг с другом. Геометрия вихревой камеры 14' заставляет объединенный поток 4' воздуха и захваченный сухой порошок следовать по турбулентному, спиральному пути или в завихрении через камеру. Как будет понятно, уменьшение поперечных сечений вихревой камеры 14' непрерывно изменяет направление и повышает скорость движения по спирали объединенного потока 4' воздуха и захваченного сухого порошка. Таким образом, частицы и всякие агломераты сухого порошка постоянно ударяются о стенку 2' вихревой камеры 14' и сталкиваются друг с другом, приводя к взаимному измельчающему или дробящему действию между частицами и агломератами. В дополнение частицы и агломераты, отклоняющиеся от наклонных поверхностей 28' лопастей 26', вызывают дополнительные удары и столкновения.

При выходе из вихревой камеры 14' направление объединенного потока 4' воздуха и захваченного сухого порошка снова изменяется в поперечном направлении относительно оси А' через выпускное отверстие 32'. Объединенный поток 4' воздуха и захваченный сухой порошок сохраняют завихряющую составляющую потока таким образом, что поток 4' воздуха и захваченный сухой порошок закручиваются по спирали через выпускное отверстие 32'. Завихряющийся поток вызывает дополнительные удары в выпускном отверстии 32', приводя, таким образом, к дополнительному разбиванию любых оставшихся агломератов перед выдохом пациентом.

Как показано на фиг. 17-22, деагломератор предпочтительно собирают из двух частей: чашеобразного основания 40' и крышки 42'. Основание 40' и крышку 42' соединяют с образованием вихревой камеры 14'. Чашеобразное основание 40' содержит стенку 12' и второй конец 20' камеры и образует выпускное отверстие 32'. Основание 40' также содержит впускные отверстия вихревой камеры 14'. Крышка 42' образует лопасти 26' и образует отверстие 22' подачи.

Основание 40' и крышку 42' деагломератора предпочтительно изготавливать из пластмассы, такой как полипропилен, ацеталь или формованный полистерол, но можно изготовить из металла или другого подходящего материала. Предпочтительно крышка 42' содержит антистатическую добавку, так что сухой порошок не будет налипать на лопасти 26'. Затем основание 40' и крышку 42' соединяют общепринятым образом, который обеспечивает воздухонепроницаемое уплотнение между частями. С этой целью может быть использована, например, термо- или холодная сварка, лазерная сварка или ультразвуковая сварка.

Хотя ингалятор 10 показан с конкретным деагломератором 10', ингалятор 10 не ограничен в использовании показанным деагломератором и может использоваться с другими типами деагломераторов или простой вихревой камерой.

Система отмеривания дозы содержит первый хомут 66 и второй хомут 68, установленные на внутреннем узле 12 внутри корпуса 18 и способные двигаться в прямолинейном направлении параллельно оси А ингалятора 10 (см. фиг. 2). Приводная пружина 69 расположена между колпачком 26 корпуса 8 и первым хомутом 66 для смещения хомутов в первом направлении в сторону мундштука 24. В частности, приводная пружина 69 смещает первый хомут 66 против сильфона 40, а второй хомут 68 против кулачков 70, установленных на крышке 28 мундштука (см. фиг. 9).

Первый хомут 66 содержит отверстие 72, которое принимает и удерживает вершину 74 сильфона 40 таким образом, что первый хомут 66 тянет и расширяет сильфон 40 при движении в направлении колпачка 26, т.е. против приводной пружины 69 (см. фиг. 2). Второй хомут 68 содержит ремень 76, который принимает первый хомут 66, и два кулачковых следящих элемента 78, продолжающихся от ремня в направлении, противоположном первому хомуту 66 (см. фиг. 3, 11 и 12), в направлении кулачков 70 крышки 28 мундштука (фиг. 9, 10).

Система отмеривания дозы также содержит два кулачка 70, установленные на крышке 28 мундштука (см. фиг. 9 и 10) и способные двигаться с крышкой 28 между открытым и закрытым положениями. Каждый из кулачков 70 содержит отверстие 80, обеспечивающее возможность прохождения через него

продолжающихся наружу шарниров 82 оболочки 20 и их приема в первых пазах 84 крышки 28. Кулачки 70 также содержат выступы 86, продолжающиеся наружу и принимаемые во вторых пазах 88 крышки 28 таким образом, что крышка 28 поворачивается вокруг шарниров 82, а кулачки 70 движутся с крышкой 28 вокруг шарниров.

Каждый кулачок 70 также содержит первую, вторую и третью поверхности 90, 92, 94 кулачков, а кулачковые следящие элементы 78 второго хомута 68 смещаются приводной пружиной 69 против поверхностей кулачков. Поверхности 90, 92, 94 кулачков расположены таким образом, что кулачковые следящие элементы 78 последовательно зацепляют первые поверхности 90 кулачков, когда крышка 28 закрыта, вторые поверхности 92 кулачков, когда крышка 28 частично открыта, и третьи поверхности 94 кулачков, когда крышка 28 открыта полностью. Первые поверхности 90 кулачков расположены дальше от шарниров 82, чем вторые и третьи кулачковые поверхности, в то время как вторые поверхности 92 кулачков расположены от шарниров 82 дальше, чем третьи поверхности 94 кулачков. Вследствие этого, кулачки 70 обеспечивают возможность передвижения хомутов 66, 68 приводной пружиной 69 параллельно оси А ингалятора 10 в первом направлении (в направлении мундштука 24) через первое, второе и третье положения по мере того, как крышка 28 открывается. Кулачки 70 также толкают хомуты 66, 68 во втором направлении параллельно оси А (против приводной пружины 69 и в направлении колпачка 26 корпуса 8) через третье, второе и первое положения по мере того, как крышка 28 закрывается.

Система отмеривания дозы дополнительно содержит узел 96 чашки, способный двигаться между распределительным отверстием 44 резервуара 14 и доставляющим проходом 34. Узел 96 чашки содержит чашку 98 для лекарственного препарата, установленную в салазках 100, принимаемых с возможностью скольжения в направляющем канале 52 спейсера 38 под бункером 42 (см. фиг. 5 и 6). Чашка 98 для лекарственного препарата содержит углубление 102, выполненное с возможностью приема лекарственного вещества из распределительного отверстия 44 резервуара 14 и имеющее размер для содержания предварительно заданной дозы лекарственного вещества в виде сухого порошка при заполнении. Салазки 100 чашки смещаются вдоль направляющего канала 52 из распределительного отверстия 44 бункера 42 в направлении доставляющего прохода 34 пружиной 104 чашки, которая закреплена на бункере 42 (см. фиг. 4 и 5).

Система отмеривания дозы также содержит храповик 106 и толкающую штангу 108 на одном из кулачковых следящих элементов 78 второго хомута 68, который зацепляют выступ 10 салазок 100 чашки (см. фиг. 5, 11 и 12). Храповик 106 установлен на гибкой створке 112 и имеет форму, обеспечивающую возможность отжимания выступа 10 салазок 100 и прохождения мимо храповика 106, когда выступ 10 зацеплен толкающей штангой 108. Работа системы отмеривания дозы обсуждается ниже.

Система давления резервуара содержит трубку 114 снижения давления в пневматическом сообщении с внутренней частью резервуара 14 (см. фиг. 7 и 8) и отверстие 116 снижения давления в стенке направляющего канала 52 (см. фиг. 5 и 8), обеспечивающий пневматическое сообщение с трубкой 14 снижения давления бункера 42.

Узел 96 чашки для лекарственного препарата содержит первую уплотняющую поверхность 118, выполненную с возможностью герметизации распределительного отверстия 44 при передвижении узла чашки в доставляющий проход 34 (см. фиг. 5 и 6). Между салазками 100 и чашкой 98 предоставлена уплотняющая пружина 120 для смещения чашки 98 для лекарственного препарата против нижней поверхности бункера 42 для герметизации распределительного отверстия 44 резервуара 14. Чашка 98 содержит зажимы 122, которые обеспечивают возможность смещения чашки против резервуара, удерживая в то же время чашку в салазках 100.

Салазки 100 содержат вторую уплотняющую поверхность 124, выполненную с возможностью герметизации отверстия 116 снижения давления, когда углубление 102 чашки 98 выровнено с распределительным отверстием 44, и впадину 126 (см. фиг. 6), выполненную с возможностью разгерметизации отверстия 116, снижения давления, когда первая уплотняющая поверхность 18 выровнена с распределительным отверстием 44. Работа системы давления обсуждается ниже.

На бункере 42 установлена система 16 подсчета доз, которая содержит ленту 128, имеющую последовательные номера или другие подходящие напечатанные на ней знаки, выровненные с прозрачным окном 130, предоставленным в корпусе 8 (см. фиг. 2). Система 16 подсчета доз содержит вращающуюся бобину 132, индексированную катушку 134, вращающуюся в одном направлении, и ленту 128, смотанную и принимаемую бобиной 132 и имеющую первый конец 127, прикрепленный к катушке 134, при этом лента 128 разматывается с бобины 132 так, что знаки последовательно отображаются по мере того, как катушка 134 вращается или продвигается.

Катушка 134 выполнена с возможностью вращения при передвижении хомутов 66, 68 для эффективной доставки дозы лекарственного вещества из резервуара 14 в доставляющий проход 34 таким образом, что номер на ленте 128 продвигается, показывая, что еще одна доза была распределена ингалятором 10. Лента 128 может быть расположена таким образом, что номера или другие подходящие знаки увеличиваются или уменьшаются при вращении катушки 134. Например, лента 128 может быть расположена таким образом, что номера, или другие подходящие знаки, уменьшаются при вращении катушки 134, обозначая количество доз, оставшихся в ингаляторе 10.

В качестве альтернативы лента 128 может быть расположена таким образом, что номера или другие подходящие знаки увеличиваются при вращении катушки 134, обозначая количество доз, распределенных ингалятором 10.

Индексированная катушка 134 предпочтительно содержит продолжающиеся в радиальном направлении зубцы 136, которые зацеплены лапкой 138, простирающейся из одного из кулачковых следящих элементов 78 (см. фиг. 3 и 11) второго хомута 68 при передвижении хомута с вращением или продвижением индексированной катушкой 134. Более конкретно лапка 138 имеет форму и расположена таким образом, чтобы она зацепляла зубцы 136 и продвигала индексированную катушку 134 только при закрытии крышки 28 мундштука 24 и передвижении хомутов 66, 68 назад в направлении колпачка 26 корпуса 18.

Система 16 подсчета доз также содержит каркас 140, который прикрепляет систему подсчета доз к бункеру 42 и содержит валы 142, 144 для приема бобины 132 и индексированной катушки 134. Вал 142 бобины предпочтительно является разветвленным и содержит приливы 146 в радиальном направлении для создания упругого противодействия для вращения бобины 32 на валу 142. Пружина 148 муфты установлена на конце индексированной катушки 134 и закреплена на каркасе 140, обеспечивая возможность вращения катушки 134 только в единственном направлении (против часовой стрелки, как показано на фиг. 14). Работа системы 16 подсчета доз обсуждается ниже.

Фиг. 13 иллюстрирует относительные передвижения выступа 110 салазок 100 чашки и храповика 106 и толкающей штанги 108 второго хомута 68 по мере того, как крышка 28 мундштука открывается и закрывается. В первом положении хомутов 66, 68 (в котором крышка 28 закрыта, а кулачковые следящие элементы 78 находятся в контакте с первыми кулачковыми поверхностями 90 кулачков 70), храповик 106 предотвращает передвижение пружины 104 чашки салазок 100 чашки в доставляющий проход 34. Система отмеривания дозы расположена таким образом, что когда хомуты находятся в первом положении, углубление 102 чашки 98 для лекарственного вещества выровнено непосредственно с распределительным отверстием 44 резервуара 14, а отверстие 116 снижения давления спейсера 38 герметично закрыто второй уплотняющей поверхностью 124 салазок 100 чашки.

При крышке 28, частично открытой таким образом, что вторые кулачковые поверхности 92 кулачков 70 зацепляют кулачковые следящие элементы 78, приводная пружина 69 обеспечивает возможность прямолинейного передвижения хомутов 66, 68 в направлении мундштука 24 во второе положение и частичного сжатия сильфона 40 резервуара 14 для лекарственного вещества. Частично сжатый сильфон 40 создает давление во внутренней части резервуара 14 и обеспечивает, что лекарственное вещество, распределяемое из распределительного отверстия 44 резервуара, заполняет углубление 102 чашки 98 для лекарственного вещества таким образом, что предоставляется предварительно заданная доза. Однако во втором положении храповик 106 предотвращает передвижение салазок 100 чашки в доставляющий проход 34, так что углубление 102 чашки 98 для лекарственного вещества остается выровнено с распределительным отверстием 44 резервуара 14, а отверстие 116 снижения давления спейсера 38 остается герметизировано второй уплотняющей поверхностью 124 узла 96 чашки.

При крышке 28, полностью открытой таким образом, что третьи кулачковые поверхности 94 зацепляют кулачковые следящие элементы 78, приводная пружина 69 обеспечивает возможность передвижения хомутов 66, 68 дальше в направлении мундштука 24 в третье положение. При передвижении в третье положение храповик 106 отцепляется или падает ниже выступа 110 салазок 100 чашки и обеспечивает возможность передвижения салазок 100 чашки пружины 104 чашки таким образом, чтобы заполненное углубление 102 чашки 98 располагалось в трубке Вентури 36 доставляющего прохода 34, а распределительное отверстие 44 резервуара 14 было герметично закрыто первой уплотняющей поверхностью 118 узла 96 чашки. В дополнение отверстие 116 снижения давления открывается за счет впадины 126 в боковой поверхности салазок 100 для сбрасывания давления из резервуара 14 и обеспечения возможности дополнительного сжатия сильфона 40 и приспособливания передвижения хомутов 66, 68 к третьему положению. Затем ингалятор 10 готов к вдыханию пациентом дозы лекарственного вещества, помещенной в доставляющем проходе 34.

Как показано на фиг. 16, индуцированная дыханием воздушная струя 4', отклоняемая через доставляющий проход 34, проходит через трубку Вентури 36, захватывает лекарственное вещество и несет лекарственное вещество в деагломератор 10' ингалятора 10. Две другие индуцированные дыханием воздушные струи 2', 3' (показана только одна) поступают в деагломератор 10' через диаметрально противоположные впускные отверстия 24', 25' и объединяются с воздушной струей 150 с захваченным лекарственным веществом из доставляющего прохода 34. Затем объединенные потоки 4' и захваченный сухой порошок медикament движутся в выпускное отверстие 32' деагломератора и проходят через мундштук 24 для вдыхания пациентом.

После завершения ингаляции крышка 28 мундштука может быть закрыта. Когда крышка 28 закрыта, пусковые кулачки 70 толкают хомуты 66, 68 вверх таким образом, что первый хомут 66 расширяет сильфон 40, а лапка 138 второго хомута 68 продвигает индексированную катушку 34 системы 16 подсчета доз для предоставления визуального указания дозы, которая была распределена. В дополнение узел 96 чашки направляется толкающей штангой 108 назад в первое положение движущегося вверх второго хомута 68 (см. фиг. 13) таким образом, что выступ 110 салазок 100 чашки зацепляется и удерживается хра-

повиком 106 второго хомута 68. Лекарственное вещество, применяемое в ингаляторе настоящего изобретения, содержит смесь микронизированного флутиказона пропионата, микронизированного салметерола ксинафоата и лактозного носителя. Микронизация может осуществляться посредством любой подходящей методики, известной в области изобретения, например посредством размола на струйной мельнице. Лекарственное вещество содержит флутиказона пропионат. Предпочтительно, чтобы, по существу, все частицы флутиказона пропионата имели размер менее чем 10 мкм. Это должно обеспечивать эффективное захватывание частиц в воздушной струе и оседание в нижних отделах легкого, которые являются объектом воздействия. Предпочтительно распределение размера частиц флутиказона пропионата составляет: $d_{10}=0,4-1,1$ мкм, $d_{50}=1,1-3,0$ мкм, $d_{90}=2,6-7,5$ мкм и NLT 95% <10 мкм; более предпочтительно $d_{10}=0,5-1,0$ мкм, $d_{50}=1,8-2,6$ мкм, $d_{90}=3,0-6,5$ мкм и NLT 99% <10 мкм и наиболее предпочтительно $d_{10}=0,5-1,0$ мкм, $d_{50}=1,90-2,50$ мкронм, $d_{90}=3,5-6,5$ мкм и NLT 99% <10 мкм.

Размер частиц флутиказона пропионата можно измерять посредством лазерной дифракции в виде водной дисперсии, например, с использованием инструмента Malvern Mastersizer 2000. В частности, методикой является влажная дисперсия. Оборудование устанавливают со следующими оптическими параметрами: индекс рефракции для флутиказона пропионата=1,530, индекс рефракции для диспергирующего агента вода=1,330, поглощение=3,0 и затемнение=10-30%. Суспензию образца получают за счет смешивания приблизительно 50 г образца с 10 мл деионизированной воды, содержащей 1% Tween® 80 в 25 мл стеклянном сосуде. Суспензию встряхивают магнитной мешалкой в течение 2 мин с умеренной скоростью. Резервуар установки дисперсии Hydro 2000S заполняют приблизительно 150 мл деионизированной воды. Деионизированную воду обрабатывают ультразвуком посредством установки ультразвука на уровне, составляющем 100%, в течение 30 с, а затем ультразвук возвращают к 0%. Насос/мешалку в резервуаре установки дисперсии переключают на 3500 об/мин, а затем опускают до нуля для освобождения от каких-либо пузырьков. В дисперсионную среду добавляют приблизительно 0,3 мл 1% противовспенивающего агента TA-10X FG и насос/мешалку переключают на 2000 об/мин, а затем измеряют исходные данные. Образцы полученной суспензии медленно капельно вводят в установку для дисперсии до тех пор, пока не будет достигнуто стабилизированное первоначальное затемнение при 10-20%. Образец продолжают встряхивать в установке для дисперсии в течение приблизительно 1 мин при 2000 об/мин, затем включают ультразвук, а уровень устанавливают на 100%. После обработки ультразвуком в течение 5 мин с включенным насосом и ультразвуком, образец измеряют три раза. Процедуру повторяют еще два раза.

Доставляемая доза флутиказона пропионата предпочтительно составляет 25-500 мкг на нажатие.

Лекарственное вещество содержит салметерола ксинафоат. Предпочтительно, что, по существу, все частицы салметерола ксинафоата имеют размер менее чем 10 мкм. Это делается для обеспечения эффективного захватывания частиц в воздушной струе и оседания в нижних отделах легких, которые являются объектом воздействия. Предпочтительно распределение размера частиц салметерола ксинафоата составляет: $d_{10}=0,4-1,3$ мкм, $d_{50}=1,4-3,0$ мкм, $d_{90}=2,4-6,5$ мкм и NLT 95% <10 мкм; более предпочтительно $d_{10}=0,6-1,1$ мкм, $d_{50}=1,75-2,65$ мкм, $d_{90}=2,7-5,5$ мкм и NLT 99% <10 мкм; наиболее предпочтительно $d_{10}=0,7-1,0$ мкм, $d_{50}=2,0-2,4$ мкм, $d_{90}=3,9-5,0$ мкм и NLT 99% <10 мкм. Размер частиц салметерола ксинафоата может быть измерен с использованием такой же методики, как описана для флутиказона пропионата. В частности, методикой является влажная дисперсия. Оборудование устанавливают со следующими оптическими параметрами: индекс рефракции для салметерола ксинафоата=1,500, индекс рефракции для диспергирующего агента вода=1,330, поглощение=0,1, а затемнение=10-30%. Суспензию образца получают за счет смешивания приблизительно 50 мг образца с 10 мл деионизированной воды, содержащей 1% Tween® 80 в 25 мл стеклянном сосуде. Суспензию встряхивают магнитной мешалкой в течение 2 мин с умеренной скоростью. Резервуар установки дисперсии Hydro 2000S заполняют приблизительно 150 мл деионизированной воды. Деионизированную воду обрабатывают ультразвуком посредством установки ультразвука на уровне, составляющем 100% в течение 30 с, а затем ультразвук снова понижают до 0%. Насос/мешалку в резервуаре установки дисперсии переключают на 3500 об/мин, а затем опускают до нуля для освобождения от всяческих пузырьков. В дисперсионную среду добавляют приблизительно 0,3 мл 1% противовспенивающего агента TA-10X FG и насос/мешалку переключают на 2250 об/мин, а затем измеряют исходные данные. Образцы полученной суспензии медленно капают в установку для дисперсии до тех пор, пока не будет достигнуто стабилизированное первоначальное затемнение при 15-20%. Образец продолжают встряхивать в установке для дисперсии в течение приблизительно 1 мин при 2250 об/мин, затем включают ультразвук и устанавливают уровень на 100%. После обработки ультразвуком в течение 3 мин с включенным насосом и ультразвуком образец измеряют три раза. Процедуру повторяют еще два раза.

Доставляемая доза салметерола ксинафоата (в качестве основы) составляет менее 50 мкг на нажатие, более предпочтительно менее чем 40 мкг на нажатие, более предпочтительно менее чем 30 мкг на нажатие, более предпочтительно менее чем 25 г на нажатие и наиболее предпочтительно менее чем 15 г на нажатие на основе количества присутствующего салметерола (т.е. вычисляют количество, не содержащее вклад на массу противоиона).

Конкретно предпочтительные доставляемые дозы флутиказона/салметерола в мкг составляют 500/12,5, 400/12,5, 250/12,5, 200/12,5, 100/12,5, 50/12,5 или 25/12,5.

Ингалятор настоящего изобретения вводит доставляемую дозу флутиказона/салметерола, которая обеспечивает ОФВ₁ с поправкой на исходные показатели у пациента, составляющую более чем 150 мл в пределах 30 мин от приема дозы. ОФВ₁ с поправкой на исходные показатели предпочтительно остается выше 150 л в течение по меньшей мере 6 ч после приема дозы.

Доставляемую дозу активного агента измеряют согласно USP <601> с использованием следующего способа. Вакуумный насос (MSP HCP-5) соединяют с регулятором (Copley ТРК 2000), который используют для регулирования необходимого падения давления P_1 в пробоотборной трубке DUSA (пробоотборное устройство дозирующего блока, Copley). Ингалятор вставляют в переходник мундштука, обеспечивающий воздухонепроницаемое уплотнение. С целью тестирования образца P_1 регулируют до падения давления, составляющего 4,0 кПа (3,95-4,04 кПа). После приведения ингалятора в действие DUSA удаляют, а внутрь помещают с помощью переносящей пипетки фильтрующую бумагу. Используя известное количество растворителя (ацетонитрил:метанол:вода (40:40:20)), переходник мундштука ополаскивают в DUSA. DUSA встряхивают для растворения всего образца. Часть раствора образца переносят в 5 мл шприц со вставленным 0,45-микронным фильтром Acrodisc PSF. Первые несколько капель из фильтра отбраковывают, а фильтрованный раствор переносят в пробирку UPLC. Затем для определения количества активного агента, доставляемого в DUSA, используют стандартную методику UPLC. Дозы, доставляемые ингалятором, собирают в начале, середине и в конце времени действия ингалятора в три разных дня.

Предпочтительно, чтобы, по существу, все частицы лактозы имели размер менее чем 300 мкм. Предпочтительно, чтобы лактозный носитель содержал часть мелкого материала, т.е. частиц лактозы с размером менее чем 10 мкм. Мелкая фракция лактозы может присутствовать в количестве, составляющем 1-10 вес.%, более предпочтительно 2,5-7,5 вес.%, от общего количества лактозы. Предпочтительно распределение размера частиц фракции лактозы составляет $d_{10}=15-50$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=120-200$ мкм, NLT 99% <300 мкм и 1,5-8,5% <10 мкм. Наиболее предпочтительно распределение размера частиц фракции лактозы составляет $d_{10}=25-40$ мкм $d_{50}=87-107$ мкм, $d_{90}=140-180$ мкм, NLT 99% <300 мкм и 2,5-7,5% <10 мкм. Лактозой предпочтительно является α -моногидрат лактозы (например, от DMV Fronterra Excipients).

Распределение размера частиц лактозы, предоставленное в данном документе, измеряют с помощью лазерной дифракции в воздухе, например с помощью Sympatec HELOS/BF, оборудованного раздаточным устройством RODOS и подающим устройством VIBRI. В частности, используют линзы типы R5: 05/4,5 ... 875 мкм; на оборудовании устанавливают следующую информацию: плотность=1,5500 г/см³, коэффициент формы=1,00, режим расчета=HRLD, форсированная устойчивость=0; устанавливают следующие условия запуска: название=CH12, 0,2%, базовая продолжительность=10 с (единственная), временная развертка=100 мс, фокус перед первым измерением=Да, нормальное измерение=стандартный режим, старт=0,000 с, канал 12 $\geq 0,2\%$, достоверность=всегда, остановка после=5,000 с, канал 12 $\leq 0,2\%$ или после=60,000 с, реальное время, повторное измерение=0, повторный фокус=нет; устанавливают следующие условия рассеивателя: название 1,5 бар; 85%; 2,5 мкм, тип рассеивания=RODOS/M, инжектор=4 мм, с=0 каскадных элементов, основное давление=1,5 бар, всегда автоматически регулировать перед контрольным измерением=нет, тип подающего устройства=VIBRI, норма подачи=85%, ширина зазора=2,5 мм, вращение воронки=0%, время очистки=10 с, использования VIBRI Control=нет, тип вакуумной экстракции=Nilfisk, задержка=5 с.

Адекватное количество, составляющее приблизительно 5 г образца, переносят на бумагу для взвешивания с использованием чистой сухой лопаточки из нержавеющей стали, а затем наливают в воронку на лотке VIBRI. Образец измеряют. Давление поддерживают приблизительно 1,4-1,6 бар, время измерения=1,0-10,0 с, C_{opt} =5-15% и разрежение ≤ 7 мбар. Процедуру повторяют еще два раза.

Ингалятор, описанный в данном документе, предоставлен для лечения астмы или COPD.

Примеры

Пример 1.

Готовые формы в виде сухих порошков получали посредством объединения следующих ингредиентов:

флутиказона пропионат, имеющий размер частиц $d_{10}=0,5-0,9$ мкм, $d_{50}=1,5-2,4$ мкм, $d_{90}=3,3-6,0$ мкм и NLT 99% <10 мкм;

салметерола ксинафоат, имеющий размер частиц $d_{10}=0,6-1,1$ мкм, $d_{50}=1,75-2,65$ мкм, $d_{90}=2,7-5,5$ мкм и NLT 99% <10 мкм;

α -моногидрат лактозы (DMV Fronterra Excipients), имеющий размер частиц $d_{10}=25-40$ мкм, $d_{50}=87-107$ мкм, $d_{90}=140-180$ мкм, NLT 99% <300 мкм и 3-9% <10 мкм.

Были предоставлены готовые формы, имеющие доставленные дозы флутиказона пропионата/салметерола ксинафоата 100/6,25, 100/12,5, 100/25 и 100/50 мкг.

Пример 2.

Провели шестипериодное перекрестное исследование с подбором дозы для оценки эффективности и безопасности четырех доз FS Spiromax® (ингаляционный порошок флутиказона пропиона-

та/сальметерола ксинафоата), вводимых в виде единых доз по сравнению с едиными дозами флутиказона пропионата Spiromax® и немаркированным Advair®Diskus® пациентам взрослым и подросткам с персистирующей астмой.

Флутиказона пропионат/сальметерол ксинафоата Spiromax® изготовлен Teva Pharmaceuticals. Описания изложены в примере 1. Тестируемыми дозами были флутиказона пропионат/сальметерола ксинафоат 100/6,25, 100/12,5, 100/25, и 100/50 мкг.

Advair® Diskus® изготовлен GlaxoSmithKline и является коммерчески доступным продуктом. Заявленное содержание отпускаемой дозы флутиказона пропионата/сальметерола ксинафоата Advair® Diskus® составляло 100/50 мкг, что эквивалентно доставляемой дозе, равной 93/45 мкг.

Оценки проводили с использованием измерений форсированного дыхательного объема за 1 с (ОФВ₁). Исследование, включающее вступительный период, предназначено для полных оценок исходной безопасности и получения исходных оценок состояния астмы, включая исходные измерения ОФВ₁.

Было обнаружено, что продукт настоящего изобретения обеспечивал сравнимую эффективность (которая определена по измерению ОФВ₁), несмотря на наличие приблизительно в четыре раза меньшей дозы сальметерола ксинафоата, чем доза коммерчески доступного продукта. Данное существенное уменьшение дозы было неожиданным и предлагает синергетическую взаимосвязь между тестируемыми компонентами, которая не могла быть спрогнозирована заранее. Данные результаты также не были обнаружены во время тестирования in vitro. Результаты показаны графически на фиг. 23.

Фиг. 23 сравнивает FS Spiromax® с доставляемой дозой, равной 100/12,5 мкг (кривая, помеченная "100/12,5") и Advair® с дозой, равной 100/50 мкг (кривая, помеченная "100/50"). Две кривые находятся неожиданно близко, давая приблизительно в четыре раза меньшую дозу сальметерола в продукте настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения астмы или аллергического ринита или хронической обструктивной болезни легких (COPD), включающий введение пациенту лекарственного средства в виде сухого порошка, содержащего флутиказона пропионат, сальметерола ксинафоат и лактозный носитель;

причем указанное лекарственное средство доставляется при помощи ингалятора, при этом доставляемая доза сальметерола на нажатие составляет менее 15 мкг;

при этом размер частиц сальметерола ксинафоата составляет $d_{10}=0,4-1,3$ мкм, $d_{50}=1,4-3,0$ мкм, $d_{90}=2,4-6,5$ мкм, и не менее 95% частиц сальметерола ксинафоата имеет размер частиц менее 10 мкм при измерении посредством лазерной дифракции в водной дисперсии.

2. Способ по п.1, в котором дозы флутиказон/сальметерол в микрограммах составляют 500/12,5, 400/12,5, 250/12,5, 200/12,5, 100/12,5, 50/12,5 или 25/12,5 на нажатие.

3. Способ по любому предшествующему пункту, в котором размер частиц флутиказона пропионата составляет $d_{10}=0,4-1,1$ мкм, $d_{50}=1,1-3,0$ мкм, $d_{90}=2,6-7,5$ мкм, и не менее 95% частиц флутиказона пропионата имеет размер частиц менее 10 мкм при измерении посредством лазерной дифракции в водной дисперсии.

4. Способ по любому предшествующему пункту, в котором лактозный носитель состоит из крупной лактозы и мелкой лактозы, при этом мелкая лактоза образована частицами размером менее 10 мкм при измерении посредством лазерной дифракции в воздушной дисперсии.

5. Способ по п.4, в котором лактоза содержит 1-10 вес.% мелкой лактозы.

6. Способ по любому предшествующему пункту, в котором размер частиц лактозы составляет $d_{10}=15-50$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=120-200$ мкм.

7. Композиция для лечения астмы или аллергического ринита или хронической обструктивной болезни легких (COPD) для использования в ингаляторе сухого порошка;

при этом указанная композиция содержит флутиказона пропионат, сальметерола ксинафоат и лактозный носитель;

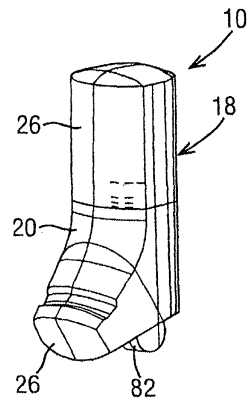
причем размер частиц сальметерола ксинафоата составляет $d_{10}=0,4-1,3$ мкм, $d_{50}=1,4-3,0$ мкм, $d_{90}=2,4-6,5$ мкм, и не менее 95% частиц сальметерола ксинафоата имеет размер частиц менее 10 мкм.

8. Композиция по п.7, в которой размер частиц флутиказона пропионата составляет $d_{10}=0,4-1,1$ мкм, $d_{50}=1,1-3,0$ мкм, $d_{90}=2,6-7,5$ мкм, и не менее 95% частиц флутиказона пропионата имеет размер частиц менее 10 мкм при измерении посредством лазерной дифракции в водной дисперсии.

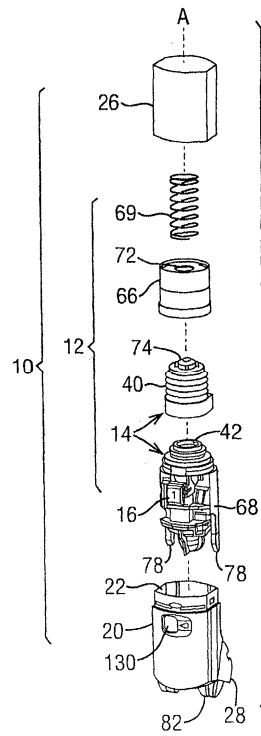
9. Композиция по п.7 или 8, в которой лактозный носитель состоит из крупной лактозы и мелкой лактозы, при этом мелкая лактоза образована частицами размером менее 10 мкм при измерении посредством лазерной дифракции в воздушной дисперсии.

10. Композиция по любому из пп.7-9, в которой лактоза содержит 1-10 вес.% мелкой лактозы.

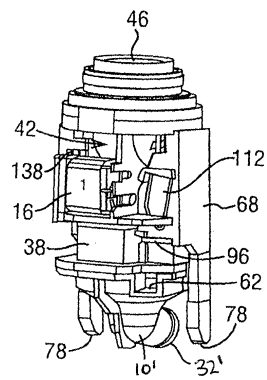
11. Композиция по любому из пп.7-10, в которой размер частиц лактозы составляет $d_{10}=15-50$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=120-200$ мкм.



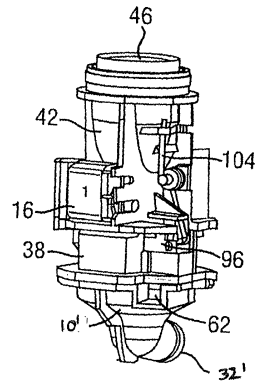
Фиг. 1



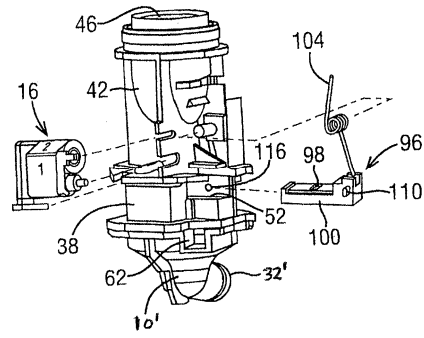
Фиг. 2



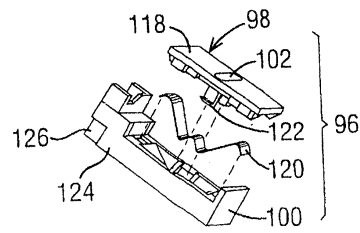
Фиг. 3



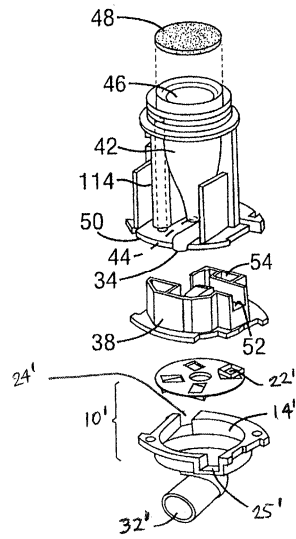
Фиг. 4



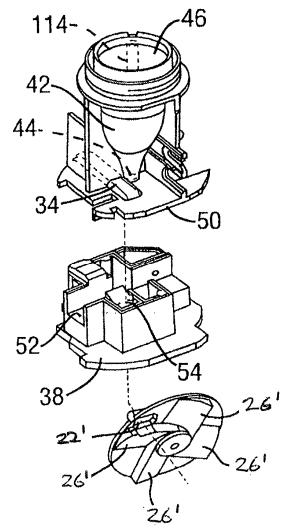
Фиг. 5



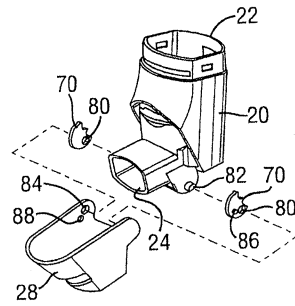
Фиг. 6



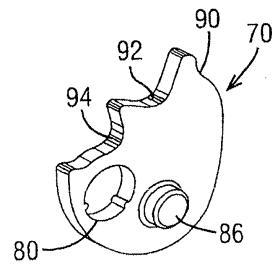
Фиг. 7



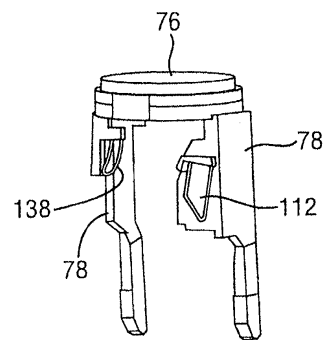
Фиг. 8



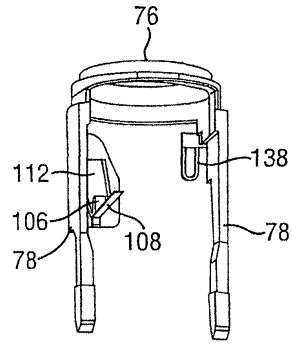
Фиг. 9



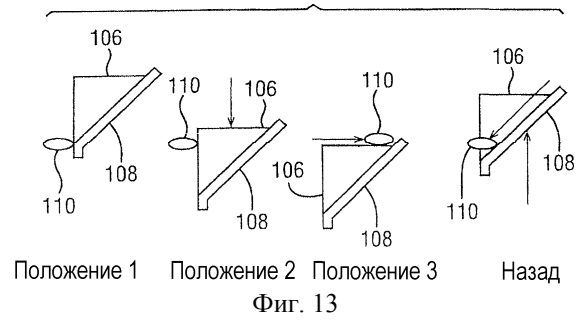
Фиг. 10



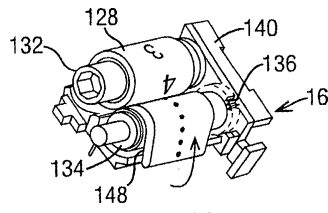
Фиг. 11



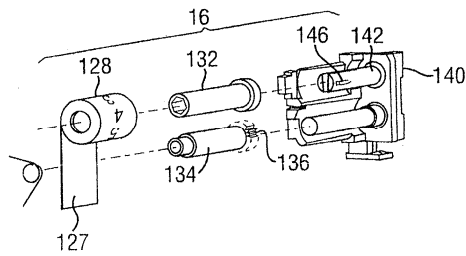
Фиг. 12



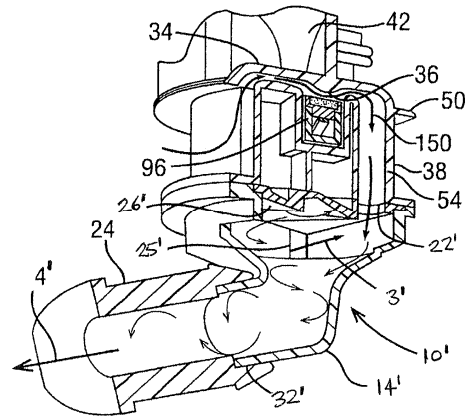
Фиг. 13



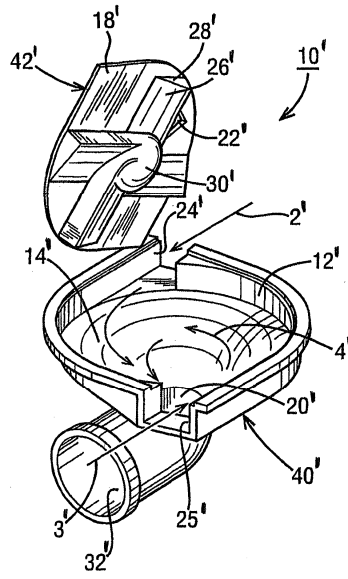
Фиг. 14



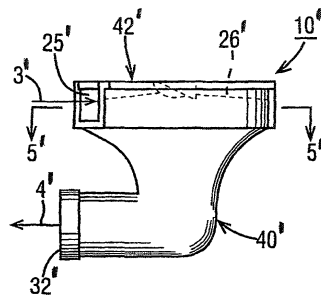
Фиг. 15



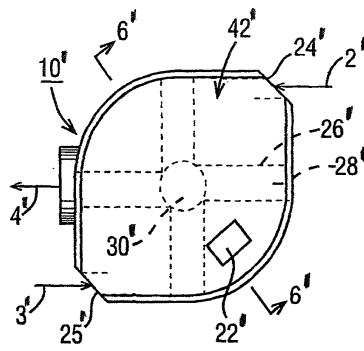
Фиг. 16



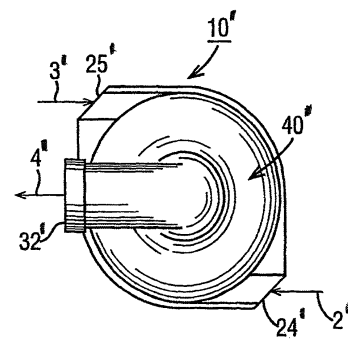
Фиг. 17



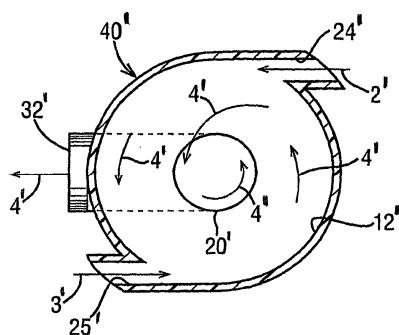
Фиг. 18



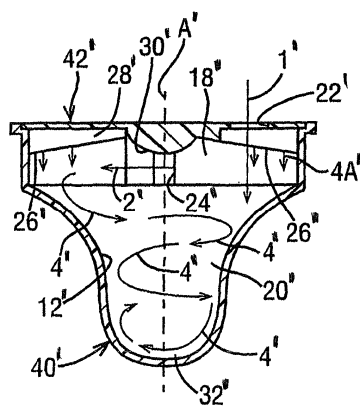
Фиг. 19



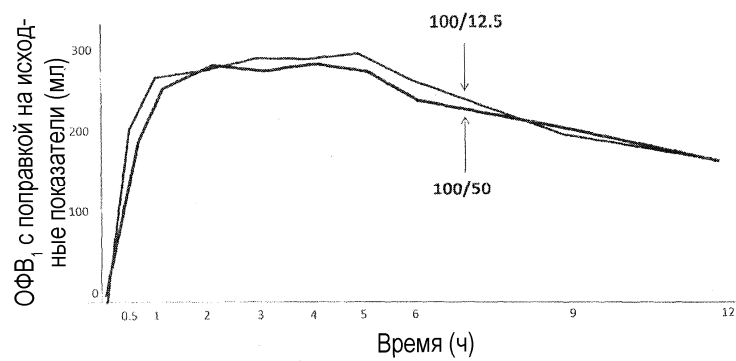
Фиг. 20



Фиг. 21



Фиг. 22



Фиг. 23

