

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390610 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.05

(22) Дата подачи заявки
2021.08.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

(54) ИНГАЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ НА ОСНОВЕ ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТА И АЛЬБУТЕРОЛА СУЛЬФАТА

(31) 2012742.9

(32) 2020.08.14

(33) GB

(86) PCT/EP2021/072718

(87) WO 2022/034241 2022.02.17

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

(72) Изобретатель:
О'Нилл Брайан Пол, Шах Хардик
Киртикумар, Блэр Джулиан
Александр, Эдлин Крис Дэвид,
Маккеон Шейн Майкл (IE)

(74) Представитель:
Кузнецова С.А. (RU)

(57) Изобретение относится к сухому порошкообразному ингаляционному составу с фиксированной дозой, содержащему флутиказона пропионат и альбутерола сульфат вместе с носителем в виде моногидрата α -лактозы. В составе альбутерола сульфат стабилизирует флутиказона пропионат.

202390610
A1

202390610

A1

ИНГАЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ НА ОСНОВЕ ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТА И АЛЬБУТЕРОЛА СУЛЬФАТА

Данное изобретение относится к ингаляционному составу, и в частности к композиции с фиксированной дозой, содержащей флутиказон и альбутерол.

Ингаляционные кортикостероиды и короткодействующие β_2 -агонисты представляют два класса активных ингредиентов, которые были разработаны для лечения респираторных нарушений (например, астмы и COPD). Каждый класс имеет разные цели и эффекты.

Ингаляционные кортикостероиды (ICS) представляют собой стероидные гормоны, используемые для долгосрочного контроля респираторных нарушений. Они действуют путем уменьшения воспаления дыхательных путей. Их часто называют «контролирующими» или «поддерживающими» препаратами.

Одним из примеров является флутиказон. Флутиказон представляет собой ингаляционный кортикостероид, который показан для лечения астмы и аллергического ринита. Он также используется для лечения эозинофильного эзофагита. Он называется S-(фторметил)-6 α ,9-дифтор-11 β ,17-дигидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карботиоат-17-пропаноат. Флутиказон обычно вводят в виде соли пропионата, структура которой хорошо известна в данной области техники.

Короткодействующие β_2 -агонисты (SABA) являются примерами бронходилататоров и используются для расширения бронхов и бронхиол, уменьшая сопротивление в дыхательных путях и тем самым увеличивая поток воздуха в легкие. Бронходилататоры могут быть короткодействующими или длительно действующими. Короткодействующие бронходилататоры обеспечивают быстрое облегчение при острой бронхоконстрикции (и часто называются «препаратами для купирования симптомов» или «облегчающими» препаратами), в то время как длительно действующие бронходилататоры помогают контролировать и предотвращать более долгосрочные симптомы.

Альбутерол (также известный как сальбутамол) является короткодействующим β_2 -агонистом, который показан для лечения астмы. Он называется 4-[2-(трет-бутиламино)-1-гидроксиэтил]-2-(гидроксиметил)-фенол. Альбутерол обычно вводят в виде сульфатной соли, структура которой хорошо известна в данной области техники.

Эти два класса активных ингредиентов были специально разработаны в ответ на необходимость лечения и контроля течения респираторных нарушений, и в частности астмы и хронической обструктивной болезни легких (COPD).

В соответствии с руководящими принципами Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA) для лечения применяется поэтапный подход. На этапе 1, который представляет слабую форму астмы, пациента по мере необходимости лечат с помощью SABA, такого как альбутерола сульфат. На этапе 2 в дополнение к SABA лечат с помощью обычного низкодозированного ICS. На этапе 3 добавляют LABA (L обозначает «длительно»). На этапе 4 дозы увеличивают, а на этапе 5 дополнительно включают дополнительные средства лечения.

Аналогичное поэтапное лечение изложено в руководящих принципах Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD).

Был применен ряд подходов к получению и разработке состава этих активных ингредиентов для доставки путем ингаляции, например посредством ингалятора сухого порошка (DPI), ингалятора отмеренных доз с распылением под давлением (pMDI) или небулайзера.

Чтобы облегчить доставку в легкое, микронизированный активный ингредиент прилипает к поверхности крупнозернистого носителя, и при вдыхании активный ингредиент отделяется от крупнозернистого носителя и увлекается в легкое (это более подробно обсуждается ниже в данном документе со ссылкой на фиг. 23). Частицы крупнозернистого носителя имеют такой размер, что после вдыхания большинство из них остается в ингаляторе или оседает во рту и верхних дыхательных путях. Поэтому, чтобы достичь нижних дыхательных путей, частицы активного ингредиента должны отделиться от частиц носителя и повторно диспергироваться в потоке воздуха.

Высокоэнергетические микронизированные частицы активного ингредиента обладают высокой когезией и образуют более крупные нестабильные агломераты. Образование

таких агломератов способствует ухудшению сыпучести и однородности порошка, ускоренному химической деградации и вызывает неоптимальную адгезию/диспергирование (к носителю/от носителя). Эти факторы являются причиной нежелательных вариаций в профиле высвобождения активных ингредиентов при разработке состава в виде ингаляционного сухого порошка для терапии, и в идеале их следует избегать.

Известны сухие порошкообразные ингаляционные составы, содержащие флутиказона пропионат или альбутерола сульфат.

Флутиказона пропионат (Fp), например, доступен на рынке как Flixotide® Accuhaler® и Flixotide® Diskhaler®. Flixotide Accuhaler содержит смесь микродисперсного флутиказона пропионата (50, 100, 250 или 500 микрограмм (мкг)) и лактозы с более крупными частицами.

Альбутерол сульфат, например, доступен на рынке как Ventolin® Accuhaler® и Easyhaler®. Ventolin® Accuhaler® содержит смесь микродисперсного альбутерола сульфата (200 мкг) и лактозы с более крупными частицами.

Ингаляторы комбинации с фиксированной дозой могут быть предусмотрены для улучшения соблюдения пациентом режима лечения и удобства для пациента. Однако разработчик состава должен убедиться, что составы совместимы и что может быть получен приемлемый срок хранения.

Стабильность особенно важна для всех составов, и повышение стабильности (как химической, так и физической) обеспечивает увеличенные фармацевтические характеристики и сопутствующим образом увеличенный срок хранения, что улучшает удобство для пациента и снижает потери.

Состав флутиказона пропионата трудно разработать в виде сухого порошкообразного состава. В этом отношении сухой порошкообразный состав обычно содержит микронизированный активный ингредиент и крупнозернистый носитель. Активный ингредиент должен быть в микронизированной форме (обычно массовый медианный аэродинамический диаметр 1–10 мкм, чаще 2–5 мкм). Частицы такого размера способны проникать в легкое при вдыхании. Однако такие частицы обладают высокой поверхностной энергией и требуют крупнозернистого носителя для обеспечения

возможности отмерять дозу состава. Крупнозернистым носителем обычно является лактоза, обычно в форме моногидрата α -лактозы.

Высокая поверхностная энергия активного ингредиента может влиять на стабильность сухого порошкообразного продукта с течением времени.

Микронизированный флутиказона пропионат особенно чувствителен к условиям окружающей среды после извлечения продукта из его защитной упаковки. Например, температура и влажность оказывают вредное воздействие на аэродинамическое распределение частиц (APSD) и фракцию мелкодисперсных частиц (FPF) сухого порошкообразного состава. По этой причине монопродукт в виде флутиказона пропионата (ArmonAir® Respiclick, 55 мкг) обычно доступен на рынке с так называемым «сроком хранения вне упаковки» в 1 месяц, и монопродукт в виде флутиказона пропионата (ArmonAir®, 25 мкг, фаза IIВ), как было доказано, имеет «срок хранения вне упаковки», составляющий 2 месяца.

Напротив, продукт в виде альбутерола (ProAir Respiclick®, 90 мкг) более стабилен и имеет более длительный срок хранения вне упаковки, составляющий 13 месяцев. Следовательно, разработка состава комбинированных продуктов, содержащих ICS и SABA, является сложной задачей. Например, стабильность флутиказона пропионата при использовании (в составе с SABA) требует увеличения, чтобы лучше соответствовать стабильности SABA при использовании. Без этого увеличения стабильность комбинированного продукта определяется исключительно наименее стабильным активным ингредиентом (например, для флутиказона пропионата, ArmonAir® Respiclick).

В данной области техники сохраняется потребность в сухом порошкообразном ингаляционном составе, содержащем флутиказона пропионат и альбутерола сульфат, который не имеет недостатка, заключающийся в коротком сроке хранения при использовании. В данной области техники также сохраняется потребность в лечении симптомов астмы с помощью комбинированного продукта на основе флутиказона пропионата и альбутерола сульфата.

Соответственно, в настоящем изобретении предлагается сухой порошкообразный ингаляционный состав, содержащий флутиказона пропионат, альбутерола сульфат и носитель в виде моногидрата α -лактозы.

Было предположено, что альбутерола сульфат оказывает стабилизирующее действие на флутиказона пропионат при разработке состава вместе с носителем в виде моногидрата α -лактозы. Работа по разработке состава была проведена с целью увеличения срока хранения флутиказона пропионата при использовании в комбинации с альбутерола сульфатом. Состав был также разработан для обеспечения совместимости обеих молекул.

Состав обладает выгодным профилем стабильности, устойчив к деградации и демонстрирует увеличенные фармацевтические характеристики и увеличенный срок хранения при использовании (по сравнению с соответствующими монопродуктами).

Настоящее изобретение будет подробно описано ниже со ссылкой на прилагаемые графические материалы, на которых:

на фиг. 1 представлен первый боковой изометрический вид ингалятора сухого порошка согласно предпочтительному варианту осуществления;

на фиг. 2 представлен покомпонентный второй боковой изометрический вид ингалятора по фиг. 1;

на фиг. 3 представлен второй боковой изометрический вид основного узла ингалятора по фиг. 1;

на фиг. 4 представлен второй боковой изометрический вид основного узла ингалятора по фиг. 1, показанный со снятой планкой;

на фиг. 5 представлен покомпонентный первый боковой изометрический вид основного узла ингалятора по фиг. 1;

на фиг. 6 представлен покомпонентный увеличенный изометрический вид чаши для состава ингалятора по фиг. 1;

на фиг. 7 представлен покомпонентный первый боковой изометрический вид бункера и деагломератора ингалятора по фиг. 1;

на фиг. 8 представлен покомпонентный второй боковой изометрический вид бункера и крыши вихревой камеры деагломератора ингалятора по фиг. 1;

на фиг. 9 представлен покомпонентный первый боковой изометрический вид корпуса, кулачков и крышки мундштука ингалятора по фиг. 1;

на фиг. 10 представлен увеличенный боковой изометрический вид одного из кулачков ингалятора по фиг. 1;

на фиг. 11 представлен второй боковой изометрический вид планки ингалятора по фиг. 1;

на фиг. 12 представлен первый боковой изометрический вид планки ингалятора по фиг. 1, на котором показан храповик и толкатель планки;

на фиг. 13 представлено схематическое изображение бокового перемещения выступа чаши для состава в ответ на продольное перемещение храповика и толкателя планки ингалятора по фиг. 1;

на фиг. 14 представлен увеличенный изометрический вид счетчика дозы ингалятора по фиг. 1;

на фиг. 15 представлен покомпонентный увеличенный изометрический вид счетчика дозы ингалятора по фиг. 1; и

на фиг. 16 представлен увеличенный изометрический вид частично в разрезе части ингалятора по фиг. 1, на котором проиллюстрировано вдыхание состава через ингалятор;

на фиг. 17 представлен покомпонентный изометрический вид деагломератора согласно настоящему изобретению;

на фиг. 18 представлен вертикальный вид сбоку деагломератора по фиг. 17;

на фиг. 19 представлен вид в плане сверху деагломератора по фиг. 17;

на фиг. 20 представлен вид в плане снизу деагломератора по фиг. 17;

на фиг. 21 представлен вид в разрезе деагломератора по фиг. 17, выполненный вдоль линии 5'-5' по фиг. 18;

на фиг. 22 представлен вид в разрезе деагломератора по фиг. 17, выполненный вдоль линии 6'-6' по фиг. 19;

на фиг. 23 показано увлечение ингаляционного сухого порошкообразного состава в поток воздуха и отделение микронизированного активного ингредиента от крупнозернистого носителя в условиях сильной и слабой адгезии (см. *Particulate Interactions in Dry Powder Formulations for Inhalation*, Х.М.) Цзэн и др. Taylor & Francis, Лондон, 2000);

на фиг. 24 показано графическое представление стабильности (при температуре 30 °C/относительной влажности 65 %, в распакованном виде) при использовании флутиказона пропионата в регистрационной партии ArmonAir Respiclick RD1404 (монопродукта в виде флутиказона пропионата) и сухой смеси 7 (комбинированного продукта на основе флутиказона пропионата + альбутерола сульфата);

на фиг. 25 показано графическое представление стабильности (при температуре 30 °C/относительной влажности 65 %, в распакованном виде) альбутерола при использовании для сухой смеси 7 (комбинированного продукта на основе флутиказона пропионата + альбутерола сульфата);

на фиг. 26 показано графическое представление стабильности (при температуре 30 °C/относительной влажности 65 %, в распакованном виде) при использовании флутиказона пропионата в лабораторной серии ArmonAir RD1119 фазы IIВ (монопродукт в виде флутиказона пропионата), сухой смеси 10 (комбинированного продукта на основе флутиказона пропионата + альбутерола сульфата) и сухой смеси 11 (комбинированного продукта на основе флутиказона пропионата + альбутерола сульфата со стеаратом магния); и

на фиг. 27 показано графическое представление стабильности (при температуре 30 °C/относительной влажности 65 %, в распакованном виде) альбутерола при использовании в сухой смеси 10 (комбинированном продукте на основе флутиказона пропионата + альбутерола сульфата) и сухой смеси 11 (комбинированном продукте на основе флутиказона пропионата + альбутерола сульфата со стеаратом магния).

Настоящее изобретение относится к сухому порошкообразному ингаляционному составу с фиксированной дозой, содержащему флутиказона пропионат и альбутерола

сульфат вместе с носителем в виде моногидрата α -лактозы. Считается, что в составе альбутерола сульфат помогает стабилизировать флутиказона пропионат.

Микронизированные активные фармацевтические ингредиенты обычно обладают высокой поверхностной энергией (в первую очередь из-за их малого размера частиц и, следовательно, большой площади поверхности). Вторичный вклад в поверхностную энергию происходит от присущих электростатических эффектов, которые являются продуктом химического состава и структурной архитектуры активного ингредиента. Электростатические свойства и поведение конкретного соединения обусловлены силами Ван-дер-Ваальса (зависящими от расстояния взаимодействиями между атомами), которые, как известно, отвечают, в частности, за когезию внутри порошков.

Следовательно, химический состав и структурная архитектура активного ингредиента будут определять его электростатический состав и, следовательно, его стабильность, основанную на межчастичных и внутрочастичных взаимодействиях с соседними частицами и окружающей средой в целом (например, атмосферным водяным паром).

Известно, что микронизированный флутиказона пропионат представляет особую проблему, поскольку он имеет короткий срок хранения. Понятно, что микронизированный флутиказона пропионат обладает физической нестабильностью и будет адсорбировать влагу и изменять поверхностные свойства, что приводит к снижению FPF при хранении в условиях использования. Следовательно, разработчику состава трудно контролировать стабильность микронизированных порошков. Например, этап уменьшения размера необходим для измельчения частиц до меньшего размера (т. е. размера, подходящего для ингаляции), но побочным продуктом этапа является то, что количество электростатической энергии внутри порошка целиком может быть увеличено, что может увеличить вероятность деградации.

Настоящее изобретение улучшает физическую стабильность флутиказона пропионата в присутствии носителя в виде моногидрата α -лактозы путем смешивания флутиказона пропионата с альбутерола сульфатом. Фармацевтические характеристики и, следовательно, срок хранения флутиказона пропионата при использовании увеличиваются по сравнению с монопродуктом.

Таким образом, комбинация флутиказона пропионата, альбутерола сульфата и моногидрата α -лактозы обладает повышенной физической стабильностью (т. е.

меньшей зернистостью), когда продукт находится вне упаковки, по сравнению с монопродуктом в виде флутиказона пропионата и моногидрата α -лактозы и позволяет разработать выгодный комбинированный сухой порошкообразной ингаляционный состав.

Было обнаружено, что настоящее изобретение повышает физическую стабильность флутиказона пропионата. Данные (см. таблицы 1 и 2 и фиг. 24–27) указывают на то, что этап выдержки в 6 недель (при температуре 30 °C/относительной влажности 65 %, в распакованном виде), который в настоящее время используется для монопродуктов ArmonAir Respiclick, может быть сокращен до 4 недель для комбинированных продуктов в виде MDPI, содержащих ICS:SABA (флутиказона пропионат : альбутерола сульфат) (55/90 мкг и 25/90 мкг). Исходя из этой оценки, можно предположить, что срок хранения при использовании, составляющий 5 месяцев, может быть достигнут на основании введения этапа выдержки, составляющего 4 недели.

Предпочтительно, чтобы весовое отношение альбутерола сульфата к флутиказона пропионату составляло 1,0–10,0 к 1,0 по общему весу состава. Также предпочтительно, чтобы весовое отношение альбутерола сульфата к флутиказона пропионату составляло 2,0–5,0 к 1,0. Наиболее предпочтительно, чтобы весовое отношение альбутерола сульфата к флутиказона пропионату составляло 3,5–5,0 к 1,0 по общему весу состава. Эти соотношения особенно выгодны с точки зрения стабильности флутиказона пропионата и, следовательно, сухого порошкообразного ингаляционного состава.

Размер каждой из частиц (массовый медианный аэродинамический диаметр, MMAD) флутиказона пропионата и альбутерола сульфата, используемых в способе по настоящему изобретению, составляет менее 10 мкм, более предпочтительно 1–4 мкм. MMAD может быть измерен с использованием импактора нового поколения (NGI).

Такой размер частиц обеспечивает то, что частицы эффективно прилипают к моногидрату α -лактозы во время смешивания, и что частицы диспергируются и увлекаются потоком воздуха и оседают в нижней части легкого (т. е. при приведении в действие устройства в виде ингалятора).

Предпочтительно распределение частиц по размерам вдыхаемого флутиказона пропионата составляет $d_{10} = 0,4–1,0$ мкм, $d_{50} = 1,0–3,0$ мкм, $d_{90} = 2,5–7,5$ мкм и $NLT_{99\%} < 10$ мкм. Наиболее предпочтительное распределение частиц по размерам

вдыхаемого флутиказона пропионата составляет $d_{10} = 0,5-0,9$ мкм, $d_{50} = 1,5-2,5$ мкм, $d_{90} = 4,1-6,2$ мкм и $NLT99\% < 10$ мкм. Величина диапазона (рассчитанная) предпочтительно составляет 1,2–3,8.

Размер частиц флутиказона пропионата может быть измерен при помощи лазерной дифракции в виде водной дисперсии, например, с использованием прибора Malvern Mastersizer 2000. В частности, метод заключается в мокром диспергировании. Оборудование настраивается со следующими оптическими параметрами. Показатель преломления для флутиказона пропионата = 1,530, показатель преломления для диспергирующей воды = 1,330, абсорбция = 3,0 и затемнение = 10–30 %. Суспензию образца получают путем смешивания приблизительно 50 мг образца с 10 мл деионизированной воды, содержащей 1 % твина 80, в стеклянном сосуде объемом 25 мл. Суспензию перемешивают магнитной мешалкой в течение 2 мин с умеренной скоростью. Дисперсионный резервуар установки Hydro 2000S заполняют приблизительно 150 мл деионизированной воды. Деионизированную воду обрабатывают ультразвуком, устанавливая уровень ультразвука на 100 % в течение 30 секунд, а затем ультразвук снова убавляют до 0 %. Насос/мешалку в дисперсионном резервуаре установки устанавливают на 3500 оборотов в минуту, а затем убавляют до нуля, чтобы удалить все пузырьки. В дисперсионную среду добавляют приблизительно 0,3 мл 1%-ного обеспенивателя TA-10X FG, и насос/мешалку устанавливают на приблизительно 2000 оборотов в минуту, а затем измеряют фон. Полученные образцы суспензии медленно опускают в дисперсионный резервуар установки до достижения стабилизированного начального затемнения на уровне 10–20 %. Образец продолжают перемешивать в дисперсионном резервуаре установки в течение приблизительно 1 мин при 2000 оборотов в минуту, затем включают ультразвук и устанавливают уровень на 100 %. После обработки ультразвуком в течение 5 мин с включенным насосом и ультразвуком образец измеряют три раза. Процедуру повторяют еще два раза.

Предпочтительно распределение частиц по размерам альбутерола сульфата составляет $d_{10} = 0,4-1,0$ мкм, $d_{50} = 1,0-3,0$ мкм, $d_{90} = 2,5-9,0$ мкм и $NLT99\%$. Наиболее предпочтительно для альбутерола сульфата значение составляет $d_{10} = 0,6-0,7$ мкм, $d_{50} = 1,1-1,7$ мкм, $d_{90} = 2,4-3,8$ мкм и $NLT99\% < 10$ мкм. Величина диапазона (рассчитанная) предпочтительно составляет 1,5–2,0.

Распределение частиц по размерам альбутерола сульфата может быть измерено при помощи лазерной дифракции в виде сухой дисперсии, например, с использованием Sympatec HELOS/BF, оснащенного диспергирующим устройством RODOS и подающим устройством ВРАЩАТЕЛЬНОГО типа. В частности, используется объектив типа R3: 0,5/0,9...175 мкм. В оборудовании устанавливают следующие параметры: плотность = 3,2170 г/см³; коэффициент формы = 1,00, режим расчета = HRLD, принудительная стабильность = 0, предельные кривые = не используются. Устанавливают следующие условия запуска: Название = Канал 28 > или = 2 %, контрольная длительность = 10 с (одиночная), временная развертка = 100 мс, фокусировка до измерения = нет, нормальное измерение = стандартный режим, начало = 0,000 с, канал 28 > или = 2 %, действителен = всегда, остановка через = 5 с, канал 28 < или = 2 %, или после = 99,000 с, реальное время, время ожидания для срабатывания = 0 с, повторное измерение = 0 раз, повторная фокусировка = нет. Устанавливают следующие условия диспергирования: Название 3,0 бар, тип диспергирования = RODOS, инжектор = 4 мм, с = 0 каскадными элементами, первичное давление = 3,0 бар, тип подающего устройства = ВРАЩАТЕЛЬНЫЙ, вращение: 18 %, проверка первичного давления перед измерением = Нет, тип вакуумной экстракции = Nilfisk, задержка = 2 с.

Достаточное количество образца, составляющее приблизительно 1,0 г, взвешивается и заполняется в выемку во вращательном подающем устройстве. Затем его продувают сжатым воздухом через диспергирующее устройство для сухого порошка RODOS через зону измерения, что запускает измерение. Измеряют размер частиц образца, и записывают D_{90} [$D(v,0.9)$], D_{50} [$D(v,0.5)$], D_{10} [$D(v,0.1)$] и диапазон.

См. J.P. Mitchell и M.W. Nagel, «Particle size analysis of aerosols from medicinal inhalers» KONA № 2004, 22, 32 для получения дополнительной информации, касающейся измерения размеров частиц. Соответствующий размер частиц также может быть обеспечен с помощью процесса лиофилизации, описанного выше в данном документе, хотя дальнейшая микронизация может быть выполнена путем измельчения в мельнице, например в воздушоструйной, шаровой или вибрационной мельнице, путем просеивания, путем кристаллизации, путем распылительной сушки или путем дальнейшей лиофилизации.

Состав согласно настоящему изобретению также содержит носитель в виде моногидрата α -лактозы. Такие носители называются «крупнозернистыми» носителями, чтобы отличать их от мелкодисперсных частиц, которые увлекаются в легкие. Они хорошо известны в данной области техники и легко доступны в продаже из ряда источников. Крупнозернистый носитель обычно содержит некоторые мелкодисперсные частицы того же материала (изначально присутствующие и/или добавленные специально). Такие мелкодисперсные частицы способствуют высвобождению активного (активных) ингредиента (ингредиентов) из крупнозернистого носителя.

В общем, размер частиц носителя в виде моногидрата α -лактозы должен быть таким, чтобы он мог увлекаться потоком воздуха, но не оседать в ключевых участках-мишенях легких. Соответственно, моногидрат α -лактозы предпочтительно имеет средний размер частиц 40 микрон или более, более предпочтительно частицы моногидрата α -лактозы имеют средний объемный диаметр (VMD) 50–250 микрон.

Предпочтительно по существу все частицы партий моногидрата α -лактозы имеют размер менее 300 мкм.

Более предпочтительно, чтобы распределение частиц по размерам фракции моногидрата α -лактозы составляло $d_{10} = 10\text{--}25$ мкм, $d_{50} = 85\text{--}105$ мкм, $d_{90} = 140\text{--}180$ мкм, $NLT_{99\%} < 300$ мкм и $1,5\text{--}8,5\%$ < 10 мкм, или $d_{10} = 19\text{--}43$ мкм, $d_{50} = 50\text{--}65$ мкм, $d_{90} = 75\text{--}106$ мкм, $NLT_{99\%} < 300$ мкм и $1,5\text{--}2,5\%$ < 10 мкм.

Моногидрат α -лактозы может содержать присущую ему тонкую фракцию (т. е. мелкодисперсную лактозу). Такая лактоза имеет размер частиц менее 10 мкм, с большей долей вероятности, 1–5 мкм.

Мелкодисперсный моногидрат α -лактозы представляет собой частицы, которые изначально присутствуют и содержатся в носителе в виде моногидрата α -лактозы (полученном от коммерческого поставщика). Такие мелкодисперсные частицы обычно имеют размер частиц менее 10 мкм, с большей долей вероятности, 1–5 мкм. MMAD присущих мелкодисперсных частиц может быть измерен с использованием импактора нового поколения (NGI). Мелкодисперсные частицы того же материала, что и носитель в виде моногидрата α -лактозы, также могут быть специально добавлены в состав. Они не считаются тернарным агентом, поскольку они не вводят третье вещество помимо активных частиц и частиц носителя.

Предпочтительно распределение частиц по размерам тернарного вспомогательного вещества составляет $d_{10} = 0,5\text{--}6,0$ мкм, $d_{50} = 7,0\text{--}12,0$ мкм, $d_{90} = 15,0\text{--}30,0$ мкм и $NLT_{99\%} < 10$ мкм.

Распределение частиц лактозы по размерам, предусмотренное в данном документе, может быть измерено при помощи лазерной дифракции в виде сухой дисперсии на воздухе, например, с помощью Sympatec HELOS/BF, оснащенного диспергирующим устройством RODOS и блоком в виде подающего устройства VIBRI. В частности, используется объектив типа R5: 0,5/4,5...875 мкм. В оборудовании устанавливают следующие параметры: плотность = $1,5500$ г/см³; коэффициент формы = 1,00, режим расчета = HRLD, принудительная стабильность = 0. Устанавливают следующие условия запуска: Название = CH12, 0,2 %, контрольная длительность = 10 с (одиночная), временная развертка = 100 мс, фокусировка до измерения = да, нормальное измерение = стандартный режим, начало = 0,000 с, канал $12 \geq 0,2$ %, действителен = всегда, остановка через = 5,000 с, канал $12 \leq 0,2$ %, или после = 60,000 с, реальное время, повторное измерение = 0, повторная фокусировка = нет. Устанавливают следующие условия диспергирования: Название 1,5 бар; 85 %; 2,5 мм, тип диспергирования = RODOS/M, инжектор = 4 мм, с = 0 каскадными элементами, первичное давление = 1,5 бар, всегда автоматически настраивается перед контрольными измерениями. = нет, тип подающего устройства = VIBRI, скорость подачи = 85 %, ширина зазора = 2,5 мм, вращение воронки = 0 %, время очистки = 10 с, используется контроль VIBRI = нет, тип вакуумной экстракции = Nilfisk, задержка = 5 с. Достаточное количество образца, составляющее приблизительно 5 г, переносится на бумагу для взвешивания с помощью чистой сухой лопатки из нержавеющей стали, а затем высыпается в воронку на желобе VIBRI. Измеряют образец. Давление поддерживают приблизительно на уровне 1,4–1,6 бар, время измерения = 1,0–10,0 секунд, $C_{opt} = 5\text{--}15$ % и вакуум $<$ или = 7 мбар. Процедуру повторяют еще два раза.

Альтернативно распределение частиц лактозы по размерам может быть измерено при помощи лазерной дифракции в виде сухой дисперсии, например, с использованием Sympatec HELOS/BF, оснащенного диспергирующим устройством RODOS, RODOS/M или OASIS/M и блоком в виде подающего устройства VIBRI. В частности, используется объектив типа R4: 0,5/4,5...350 мкм. В оборудовании устанавливают следующие параметры: плотность = $1,550$ г/см³; коэффициент формы = 1,00, режим расчета = HRLD, принудительная стабильность = 0. Устанавливают следующие

условия запуска: Название = Оптическая концентрация > 0,5 %, контрольная длительность = 4 с (одиночная), временная развертка = 100 мс, фокусировка до измерения = да, нормальное измерение = стандартный режим, начало = 0,000 с, оптическая концентрация > или = 0,5 %, действителен = 0,5 % < или = канал 9 < или = 99,0 %, остановка через = 1 с, оптическая концентрация < 0,5 % или после = 20,000 с, реальное время, время ожидания для срабатывания = 0 с, повторное измерение = 0 раз, повторная фокусировка = нет. Устанавливают следующие условия диспергирования: Название 1,5 бар; 75 %; 1,8 мм, тип диспергирования = RODOS/M, инжектор = 4 мм, с = 0 каскадными элементами, первичное давление = 1,5 бар, всегда автоматически настраивается перед контрольными измерениями. = нет, тип подающего устройства = VIBRI, скорость подачи = 75 %, ширина зазора = 1,8 мм, вращение воронки = 0 %, время очистки = 10 с, используется контроль VIBRI = нет, тип вакуумной экстракции = Nilfisk, задержка = 5 с. Достаточное количество образца, составляющее приблизительно 5 г, взвешивают и затем высыпают в воронку на желобе VIBRI. Затем его продувают сжатым воздухом через диспергирующее устройство для сухого порошка RODOS через зону измерения, что запускает измерение. Измеряют размер частиц образца.

Сухие порошкообразные ингаляционные составы также могут содержать тернарное вспомогательное вещество. Тернарные вспомогательные вещества хорошо известны в данной области техники и используются для обеспечения дополнительной стабильности активных ингредиентов. Обычно дополнительная стабильность обеспечивается за счет уменьшения количества адсорбции воды и содействия высвобождению активного ингредиента из частиц крупнозернистого носителя.

Тернарные вспомогательные вещества также известны как агенты контроля силы, смазочные материалы или антиадгезивы. В их отношении термин «тернарный» используется потому, что за счет них в состав добавляется третий материал поверх активного (активных) ингредиента (ингредиентов) и носителя. Следует отметить, что крупнозернистый носитель (т. е. моногидрат α -лактозы) обычно содержит некоторые мелкодисперсные частицы того же материала (изначально присутствующие и/или добавленные специально). Такие мелкодисперсные частицы, состоящие из того же материала, что и крупнозернистый носитель, не являются тернарными вспомогательными веществами.

Поскольку настоящее изобретение обеспечивает улучшение стабильности флутиказона пропионата по сравнению с монопродуктом, тернарное вспомогательное вещество не является существенным признаком для повышения стабильности. Однако оно может быть добавлено для обеспечения дальнейшего повышения стабильности и текучести порошка флутиказона пропионата и для достижения более высокой фракции мелкодисперсных частиц.

Соответственно, в настоящем изобретении предлагаются два разных варианта осуществления. В одном варианте осуществления сухой порошкообразный ингаляционный состав по настоящему изобретению не содержит тернарное вспомогательное вещество. Например, состав может содержать флутиказона пропионат, альбутерола сульфат и моногидрат α -лактозы (носитель в виде моногидрата α -лактозы, необязательно содержащий мелкодисперсные частицы моногидрата α -лактозы).

В другом варианте осуществления сухой порошкообразный ингаляционный состав по настоящему изобретению дополнительно содержит тернарное вспомогательное вещество.

Типичные примеры тернарных вспомогательных веществ, которые могут быть получены в составе согласно настоящему изобретению, включают стеараты металлов (такие как стеарат магния и кальция), жирные кислоты (например, стеариновую кислоту), аминокислоты (такие как лейцин) и фосфолипиды (такие как лецитин).

Предпочтительно, чтобы тернарным вспомогательным веществом, входящим в состав согласно настоящему изобретению, был стеарат магния. Также предпочтительно, чтобы доля стеарата магния, содержащегося в составе, составляла от 0,01 % до 3,0 % по весу состава.

Тернарные вспомогательные вещества могут быть использованы для обеспечения дополнительной стабильности.

Состав согласно настоящему изобретению предпочтительно получают путем смешивания флутиказона пропионата, альбутерола сульфата и моногидрата α -лактозы с образованием состава.

Предпочтительно состав согласно настоящему изобретению получают путем смешивания (в любом порядке) флутиказона пропионата, альбутерола сульфата и моногидрата α -лактозы с образованием состава.

Состав согласно настоящему изобретению предпочтительно получают путем отдельного смешивания флутиказона пропионата и моногидрата α -лактозы, и альбутерола сульфата и моногидрата α -лактозы и объединения смесей с образованием состава.

Более конкретно, сухой порошкообразный ингаляционный состав согласно настоящему изобретению получают с использованием способа, включающего этапы:

- (i) получения смеси флутиказона пропионата и моногидрата α -лактозы с образованием первой сухой смеси;
- (ii) получения смеси альбутерола сульфата и моногидрата α -лактозы с образованием второй сухой смеси; и
- (iii) смешивания первой сухой смеси и второй сухой смеси с образованием состава.

В настоящем изобретении также предлагается продукт, получаемый с помощью данного способа.

Еще более конкретно, сухой порошкообразный ингаляционный состав согласно настоящему изобретению получают с использованием способа, включающего этапы:

- (i) получения смеси флутиказона пропионата и моногидрата α -лактозы с образованием первой сухой смеси;
- (ii) получения смеси альбутерола сульфата и моногидрата α -лактозы с образованием второй сухой смеси;
- (iii) смешивания первой сухой смеси и второй сухой смеси с образованием состава; и
- (iv) кондиционирования состава.

В случаях, когда способ включает этап кондиционирования состава, этап включает выдержку состава во влажных условиях. Обычно влажные условия составляют 65 % относительной влажности (RH) при температуре 30 °C.

Предпочтительно кондиционирование состава включает выдержку состава при относительной влажности 65 %/30 °C в течение 21–36 дней. Более предпочтительно кондиционирование состава включает выдержку состава при относительной влажности 65 %/30 °C в течение 28–35 дней. Наиболее предпочтительно кондиционирование состава включает выдержку состава при относительной влажности 65 %/30 °C в течение 28 дней.

Предпочтительно состав загружают в резервуар для состава ингалятора сухого порошка, и ингалятор сухого порошка помещают на поддон перед выполнением этапа (iv).

Альтернативно состав загружают в резервуар для состава ингалятора сухого порошка, и ингалятор сухого порошка помещают на поддон, и ингалятор и поддон оборачивают полиэтиленовой пленкой перед выполнением этапа (iv).

Предпочтительно ингалятор и поддон оставляют распакованными во время процесса кондиционирования.

Поддон можно встряхивать во время процесса кондиционирования (с основной целью обеспечить, чтобы все частицы состава, содержащиеся в ингаляторе, одинаково выдерживались во влажной атмосфере). Встряхивание также помогает предотвращать или уменьшать агломерацию частиц во время процесса кондиционирования.

В настоящем изобретении также предлагается продукт, получаемый с помощью данного способа.

В настоящем изобретении также предлагается способ получения сухого порошкообразного ингаляционного состава, включающий этапы:

(i) получения смеси флутиказона пропионата, альбутерола сульфата и моногидрата α -лактозы; и

(ii) кондиционирования смеси.

Предпочтительно кондиционирование состава включает выдержку состава при относительной влажности 65 %/30 °C в течение 21–36 дней. Более предпочтительно кондиционирование состава включает выдержку состава при относительной влажности

65 %/30 °C в течение 28–35 дней. Наиболее предпочтительно кондиционирование состава включает выдержку состава при относительной влажности 65 %/30 °C в течение 28 дней.

Предпочтительно состав загружают в резервуар для состава ингалятора сухого порошка, и ингалятор сухого порошка помещают на поддон перед выполнением этапа (ii).

Альтернативно состав загружают в резервуар для состава ингалятора сухого порошка, и ингалятор сухого порошка помещают на поддон, и ингалятор и поддон оборачивают полиэтиленовой пленкой перед выполнением этапа (iv).

Предпочтительно ингалятор и поддон оставляют распакованными во время процесса кондиционирования.

Поддон можно встряхивать во время процесса кондиционирования (с основной целью обеспечить, чтобы все частицы состава, содержащиеся в ингаляторе, одинаково выдерживались во влажной атмосфере). Встряхивание также помогает предотвращать или уменьшать агломерацию частиц во время процесса кондиционирования.

В настоящем изобретении также предлагается продукт, получаемый с помощью данного способа.

Если в состав включено тернарное вспомогательное вещество, наиболее предпочтительно, чтобы тернарное вспомогательное вещество добавляли к моногидрату α -лактозы перед выдачей лактозы для использования при получении первой и второй сухих смесей.

Соответственно, с помощью раскрытых в данном документе способов можно получить сухой порошкообразный ингаляционный состав, содержащий флутиказона пропионат, альбутерола сульфат и моногидрат α -лактозы.

Смешивание порошка является важным фактором при получении сухого порошкообразного ингаляционного состава, поскольку условия смешивания и устройство могут непосредственно влиять на характеристики аэролизации. Это связано с тем, что способность сухого порошкообразного состава эффективно

действовать зависит не только от образования адгезивной смеси, но и от выделения и распределения лекарственного средства из носителя и на него соответственно.

В отличие от смешивания текучей среды, в котором смешивание двух компонентов регулируется просто градиентом концентрации, частицам порошка требуется подвод энергии (т. е. кинетической энергии) для облегчения смешивания. Следовательно, устройство смешивания порошка требуется для того, чтобы вызвать движение вращательным/поступательным движением контейнера, в котором содержится порошок или состав, или альтернативно порошок или состав перемещается за счет контакта с крыльчаткой или измельчителем, который содержится внутри емкости для смешивания порошка.

Могут быть применены два метода смешивания, характерных для технологии ингалятора сухого порошка. Эти методы смешивания основаны на барабанных смесителях (иногда называемых «блендерами») (например, Turbula® и V-блендерами), которые используются для низкоскоростного смешивания, и высокоскоростных смесителях (например, PharmaConnect®), которые используют перемешивающую лопасть (например, крыльчатку или измельчитель или их комбинацию).

Контейнер для низкоскоростного барабанного смесителя обычно устанавливается внутри рамы на устройстве смешивания. Контейнер поддерживается так, что его можно вращать вокруг оси. Во время работы переворачивающее действие создает круговые зоны смешивания и пути внутри контейнера. Таким образом, барабанные смесители смешивают порошок под действием силы тяжести по мере того, как смеситель переворачивается (т. е. вращается). Взаимодействия частиц порошка друг с другом и со стенками смесителя вызывает возникновение сдвигового смешивания. Величина усилия сдвига, испытываемого порошком или субстратом в смеси, зависит от скорости смешивания.

Высокоскоростной смеситель, как правило, содержит контейнер, содержащий перемешивающую лопасть внутри контейнера. Как правило, перемешивающая лопасть является лопастью крыльчатки или лопастью измельчителя или их комбинацией. Лопasti крыльчатки, как правило, установлены по центру внутри смесителя в нижней части контейнера. Лопasti измельчителя, как правило, расположены на боковой стенке контейнера для смешивания. Во время работы перемешивающая лопасть

непосредственно контактирует с частицами активного ингредиента и крупнозернистого носителя и передает силу порошку. Таким путем перемешивающая лопасть с помощью центробежной силы подбрасывает порошок из центра чаши для смешивания в направлении стенки. Затем порошок с силой выталкивается вверх перед тем, как вернуться к центру перемешивающей лопасти. Эта схема перемещения частиц, как правило, быстро смешивает порошки из-за больших усилий сдвига, создаваемых высокоскоростной перемешивающей лопастью, непосредственно контактирующей с частицами порошка.

Принципы сдвигового смешивания известны в рамках общедоступных сведений и, например, рассмотрены в *Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines*, M. E. Aulton, Филадельфия, издательство Эльзевир, 2007 г.

Состав согласно настоящему изобретению предназначен для использования в лечении астмы или COPD. Он может быть предназначен для использования в долгосрочном лечении астмы и/или COPD и лечении выраженных обострений астмы и/или COPD, при этом состав вводят в виде поддерживающей дозы для долгосрочного лечения астмы и по мере необходимости (по мере необходимости) в качестве препарата для купирования симптомов для лечения выраженных обострений астмы.

Предпочтительно состав согласно настоящему изобретению предназначен для использования в лечении астмы. Он может быть предназначен для использования в долгосрочном лечении астмы и лечения выраженных обострений астмы, и при этом состав вводят в виде поддерживающей дозы для долгосрочного лечения астмы и по мере необходимости (по мере необходимости) в качестве препарата для купирования симптомов для лечения выраженных обострений астмы.

Предпочтительно состав согласно настоящему изобретению предназначен для использования в лечении астмы у пациентов с астмой второй стадии, как определено в руководящих принципах Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA) 2005. Считается, что такие пациенты страдают легкой персистирующей астмой. Вторая стадия также определяется с учетом снижения поступления воздуха пациенту на основании измерения пикового объема потока (PEF) или объема принудительного выдоха за одну секунду (FEV₁) (как правило, FEV₁ и PEF измеряют после введения

достаточной дозы по меньшей мере одного короткодействующего вдыхаемого бронходилататора, чтобы свести к минимуму варьирование измерений).

Пациенты, страдающие астмой второй стадии, определенной в GINA, имеют снижение поступления воздуха PEF или FEV₁, составляющее $\geq 80\%$ от прогнозируемого и варьирование PEF, составляющее 20–30 %.

Пациенты, страдающие астмой второй стадии, определенной в GINA, также ощущают ежедневные симптомы больше, чем один раз в неделю, но меньше, чем один раз в день.

Пациенты, страдающие астмой второй стадии, определенной в GINA, также ощущают симптомы ночью больше, чем два раза в месяц, но не больше, чем один раз в неделю.

Предпочтительно состав согласно настоящему изобретению предназначен для использования в лечении COPD у пациентов с серьезным снижением поступления воздуха GOLD 2, как определено комитетом по руководящим принципам Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) 2017. Считается, что такие пациенты страдают COPD средней тяжести. GOLD 2 также определяется с учетом снижения поступления воздуха пациенту на основании измерения FEV₁ после введения бронходилататора (как правило, FEV₁ у пациентов измеряют после введения достаточной дозы по меньшей мере одного короткодействующего вдыхаемого бронходилататора, чтобы свести к минимуму варьирование измерений). Пациенты, страдающие GOLD 2, определенной COPD, имеют снижение поступления воздуха, составляющее $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ от прогнозируемого.

Также предлагается использование флутиказона пропионата, альбутерола сульфата и носителя в виде моногидрата α -лактозы для получения состава для лечения астмы или COPD. Также предлагается способ лечения астмы или COPD, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества сухого порошкообразного ингаляционного состава, содержащего флутиказона пропионат, альбутерола сульфат и носитель в виде моногидрата α -лактозы. Лечение может быть долгосрочным лечением астмы и/или COPD и лечением выраженных обострений астмы и/или COPD, при этом состав вводят в виде поддерживающей дозы для долгосрочного лечения астмы и по мере необходимости (по мере необходимости) в качестве препарата для купирования симптомов для лечения выраженных обострений астмы.

Состав, предложенный в настоящем изобретении, основан на комбинированном лечении флутиказона пропионатом и альбутерола сульфатом в одном составе, что позволяет пациентам получать пользу от ежедневного поддерживающего лечения и лечения для купирования симптомов, содержащихся в одной предписанной дозе (называемой «комбинацией с фиксированной дозой» или «FDC»). Если симптомы пациента ухудшаются (при обострении болезни), он затем будет использовать то же устройство в качестве препарата для купирования симптомов, следуя вторичным (указывающим частоту) инструкциям по дозировке. При многократных активациях устройства пациент получает повышенную дозу альбутерола сульфата, который, в свою очередь, вызывает бронходилатацию и, следовательно, обеспечивает симптоматическое облегчение и сопутствующим образом обеспечивает повышенную дозу ингаляционного кортикостероида для устранения воспаления, которое может лежать в основе ухудшения симптомов. Кроме того, этот подход помогает улучшить удобство для пациента и соблюдение режима лечения посредством объединения разностороннего лечения в одном устройстве. Во-первых, в настоящем изобретении пациентам в целях удобства предложено носить с собой один ингалятор вместо двух отдельных ингаляторов, каждый из которых содержит отличающийся активный ингредиент. Во-вторых, непосредственно решается и улучшается соблюдение пациентом режима лечения по той причине, что при использовании в качестве препарата для купирования симптомов пациент не только ощущает облегчение от приема альбутерола сульфата, но и получает дополнительную дозу флутиказона пропионата. Этот признак настоящего изобретения особенно важен и полезен в обстоятельствах, когда пациент пропустил поддерживающую дозу.

Предпочтительно общая вводимая суточная доза флутиказона пропионата не превышает 1000 мкг, и при этом общая вводимая суточная доза альбутерола сульфата не превышает 800 мкг. Предпочтительными значениями являются 55 мкг и/или 30 мкг флутиказона пропионата и 90 мкг альбутерола сульфата на одно введение в зависимости от отмеренной дозы каждого активного ингредиента.

В настоящем изобретении также предлагается применение альбутерола сульфата для стабилизации флутиказона пропионата в ингаляционном сухом порошкообразном составе. То есть альбутерола сульфат взаимодействует с флутиказона пропионатом и поддерживает распределение частиц флутиказона пропионата по размерам с течением времени (т. е. физическую стабильность флутиказона пропионата).

Сухой порошкообразный состав может быть отмерен и заполнен в капсулы, например желатиновые или гидроксипропилметилцеллюлозные капсулы, таким образом, чтобы капсула содержала разовую дозу активного ингредиента. Когда сухой порошок находится в капсуле, содержащей разовую дозу активного ингредиента, общее количество композиции будет зависеть от размера капсул и характеристик ингаляционного устройства, с которым используются капсулы. Однако типичные примеры общего веса наполнения сухого порошка в капсуле составляют 1–25 мг. Альтернативно композиция сухого порошка согласно настоящему изобретению может быть заполнена в резервуар многодозового ингалятора сухого порошка (MDPI).

Предпочтительно многодозовый ингалятор сухого порошка содержит циклонный деагломератор для разрушения агломератов активных ингредиентов и носителя. Это происходит перед вдыханием порошка пациентом. Деагломератор содержит внутреннюю стенку, образующую вихревую камеру, проходящую вдоль оси от первого конца ко второму концу, отверстие подачи сухого порошка, впускное отверстие и выпускное отверстие.

Отверстие подачи находится в первом конце вихревой камеры для обеспечения сообщения по текучей среде между каналом доставки сухого порошка ингалятора и первым концом вихревой камеры. Впускное отверстие находится во внутренней стенке вихревой камеры рядом с первым концом вихревой камеры и обеспечивает сообщение по текучей среде между областью, внешней по отношению к деагломератору, и вихревой камерой. Выпускное отверстие обеспечивает сообщение по текучей среде между вторым концом вихревой камеры и областью, внешней по отношению к деагломератору.

Вызываемое дыханием низкое давление в выпускном отверстии создает потоки воздуха в вихревую камеру через отверстие подачи сухого порошка и впускное отверстие. Потоки воздуха сталкиваются друг с другом и со стенкой вихревой камеры перед выходом через выпускное отверстие, так что активный ингредиент отделяется от носителя (лактозы). Деагломератор дополнительно содержит лопасти на первом конце вихревой камеры для создания дополнительных столкновений и ударных воздействий увлеченного порошка.

Первый поток воздуха, приводимый в действие вдохом, направляется для увлечения сухого порошка из ингалятора в первый конец камеры, проходящей в продольном направлении между первым концом и вторым концом, причем первый поток воздуха направляется в продольном направлении.

Второй поток воздуха, приводимый в действие вдохом, направляется в по существу поперечном направлении в первый конец камеры таким образом, что потоки воздуха сталкиваются и по существу объединяются.

Затем часть объединенных потоков воздуха отклоняется в по существу продольном направлении ко второму концу камеры, а оставшаяся часть объединенных потоков воздуха направляется по спиральной траектории ко второму концу камеры. Все объединенные потоки воздуха и любой увлеченный в них сухой порошок затем доставляются со второго конца камеры в рот пациента.

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

Таким образом, предпочтительно, когда сухой порошкообразный состав согласно настоящему изобретению используется в сочетании с устройством в виде многодозового ингалятора сухого порошка, деагломератор устройства в виде ингалятора содержит: внутреннюю стенку, образующую вихревую камеру, проходящую вдоль оси от первого конца ко второму концу; отверстие подачи сухого порошка в первом конце вихревой камеры для обеспечения сообщения по текучей среде между каналом доставки сухого порошка ингалятора и первым концом вихревой камеры; по меньшей мере одно впускное отверстие во внутренней стенке вихревой камеры рядом с первым концом вихревой камеры, обеспечивающее сообщение по текучей среде между областью, внешней по отношению к деагломератору, и первым концом вихревой камеры; выпускное отверстие, обеспечивающее сообщение по текучей среде между вторым концом вихревой камеры и областью, внешней по отношению к деагломератору; и лопатки на первом конце вихревой камеры, проходящие 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, посредством чего вызываемое дыханием

низкое давление в выпускном отверстии создает потоки воздуха в вихревую камеру через отверстие подачи сухого порошка и впускное отверстие.

Ингалятор предпочтительно имеет резервуар для размещения состава и приспособление для доставки отмеренной дозы состава из резервуара. Резервуар, как правило, представляет собой напорную систему. Ингалятор предпочтительно содержит: герметичный резервуар, содержащий дозирующее отверстие; канал, сообщающийся с дозирующим отверстием и содержащий отверстие для сброса давления; трубопровод, обеспечивающий сообщение по текучей среде между внутренней частью герметичного резервуара и отверстием для сброса давления канала; и чашу в сборе, размещенную с возможностью перемещения в канале и содержащую углубление, приспособленное для приема состава при выравнивании с дозирующим отверстием, первую уплотнительную поверхность, приспособленную для уплотнения дозирующего отверстия, когда углубление не выровнено с дозирующим отверстием, и вторую уплотнительную поверхность, приспособленную для уплотнения отверстия для сброса давления, когда углубление выровнено с дозирующим отверстием, и разгерметизации отверстия для сброса давления, когда углубление не выровнено с дозирующим отверстием.

Ингалятор предпочтительно имеет счетчик дозы. Ингалятор содержит мундштук для вдыхания пациентом, причем приспособление для отмеривания дозы содержит лапку, перемещаемую по заданной траектории во время отмеривания дозы состава к мундштуку с помощью приспособления для отмеривания дозы, и счетчик дозы.

В предпочтительной форме счетчик дозы содержит катушку, способную вращаться шпулю и наматываемую ленту, принимаемую на катушке, способную вращаться вокруг оси катушки. На ленте содержатся знаки, которые последовательно проходят между первым концом ленты, прикрепленным к шпуле, и вторым концом ленты, расположенным на катушке. Счетчик дозы также содержит зубцы, проходящие радиально наружу от шпули на заданную траекторию лапки, так что шпуля вращается лапкой и лента продвигается на шпулю во время отмеривания дозы в мундштук.

Предпочтительный ингалятор содержит простую, точную и бесперебойную механическую систему для отмеривания дозы, которая выдает сухой порошкообразный состав отдельными количествами или дозами для вдыхания пациентом, напорную

систему в виде резервуара, которая обеспечивает бесперебойно выдаваемые дозы, и счетчик дозы, указывающий на количество доз, оставшихся в ингаляторе.

Ингалятор 10 в целом содержит корпус 18 и узел 12, размещенный в корпусе (см. фиг. 2). Корпус 18 содержит оболочку 20, имеющую открытый конец 22 и мундштук 24 для вдыхания пациентом, 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 18 предпочтительно изготовлен из пластмассы, такой как полипропилен, ацеталь или формованный полистирол, но может быть изготовлен из металла или другого подходящего материала.

Внутренний узел 12 содержит резервуар 14 для размещения сухого порошкообразного состава целиком, деагломератор 10', который разрушает состав между каналом 34 доставки и мундштуком 24, и распорную деталь 38, соединяющую резервуар с деагломератором.

Резервуар 14 в целом складной мембраны 40 и бункера 42, имеющего дозирующее отверстие 44 (см. фиг. 2–5 и фиг. 7–8) для выдачи состава по мембране 40, которая по меньшей мере частично складывается для уменьшения внутреннего объема резервуара.

Бункер 42 предназначен для удержания сухого порошкообразного состава целиком и имеет открытый конец 46, закрытый гибкой мембраной 40 в виде гармошки по существу воздухонепроницаемым образом.

Воздушный фильтр 48 закрывает открытый конец 46 бункера 42 и предотвращает утечку сухого порошкообразного состава из бункера 42 (см. фиг. 7).

Основание 50 бункера 42 прикреплено к распорной детали 38, которая, в свою очередь, прикреплена к деагломератору 10' (см. фиг. 3–5 и фиг. 7–8). Бункер 42, распорная деталь 38 и деагломератор 10' предпочтительно изготовлены из пластмассы, такой как полипропилен, ацеталь или формованный полистирол, но могут быть изготовлены из металла или другого подходящего материала.

Бункер 42, распорная деталь 38 и деагломератор 10' соединены таким образом, чтобы обеспечить непроницаемое для воздуха уплотнение между частями. Для этой цели можно использовать, например, термосварку или холодную сварку, лазерную сварку или ультразвуковую сварку.

Распорная деталь 38 и бункер 42 вместе образуют канал 34 доставки состава, который предпочтительно содержит трубку Вентури 36 (см. фиг. 16) для создания увлекающего потока воздуха. Распорная деталь 38 образует подвижный канал 52, сообщающийся с дозирующим отверстием 44 бункера 42, и полость 54, обеспечивающую сообщение по текучей среде между каналом 34 доставки состава и отверстием 22' подачи деагломератора 10' (см. фиг. 7 и 8). Подвижный канал 52 в целом проходит перпендикулярно оси «А» ингалятора 10.

Деагломератор 10' разрушает агломераты сухого порошкообразного состава до того, как сухой порошок покинет ингалятор 10 через мундштук 24.

Если обратиться к фиг.17–22, деагломератор 10' разрушает агломераты состава, или состава и носителя, перед вдыханием состава пациентом.

В целом, деагломератор 10' содержит внутреннюю стенку 12', образующую вихревую камеру 14', проходящую вдоль оси А' от первого конца 18' до второго конца 20'. Вихревая камера 14' содержит круглые площади поперечного сечения, расположенные поперек оси А', которые уменьшаются от первого конца 18' ко второму концу 20' вихревой камеры 14' так, что любой поток воздуха, проходящий от первого конца вихревой камеры ко второму концу, будет сужаться и по меньшей мере частично сталкиваться со внутренней стенкой 12' камеры.

Предпочтительно площади поперечного сечения вихревой камеры 14' однообразно уменьшаются. Кроме того, внутренняя стенка 12' предпочтительно является выпуклой, т. е. изгибается внутрь в направлении к 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 на первом конце 18' вихревой камеры 14' для обеспечения сообщения по текучей среде между каналом 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' так, что поток воздуха, показанный стрелкой 1' на фиг. 22, поступающий в камеру 14' через отверстие 22' подачи, по меньшей мере изначально направлен параллельно оси А' камеры.

Если обратиться к фиг. 17–22, деагломератор 10' дополнительно содержит по меньшей мере одно впускное отверстие 24' во внутренней стенке 12' вихревой камеры 14' рядом

с первым концом 18' камеры или вблизи него, обеспечивая сообщение по текучей среде между областью, внешней по отношению к деагломератору, и первым концом 18' вихревой камеры 14'. Предпочтительно по меньшей мере одно впускное отверстие содержит два диаметрально противоположных впускных отверстия 24', 25', которые проходят в направлении, по существу поперечном оси А' и по существу направленном по касательной к круглому поперечному сечению вихревой камеры 14'. В результате, потоки воздуха, показанные стрелками 2' и 3' на фиг. 17 и 21, поступающие в камеру 14' через впускные отверстия, по меньшей мере изначально направлены поперек оси А' камеры и сталкиваются с потоком 1' воздуха, поступающим через отверстие 22' подачи, создавая турбулентность. Объединенные потоки воздуха, показанные стрелкой 4' на фиг. 21 и 22, затем сталкиваются со внутренней стенкой 12' камеры 14', образуют вихрь и создают дополнительную турбулентность по мере того, как они продвигаются ко второму концу 20' камеры.

Если обратиться к фиг. 17–19 и фиг. 22, деагломератор 10' содержит лопатки 26' на первом конце 18' вихревой камеры 14', проходящие 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. Лопатки 26' имеют такой размер, что по меньшей мере часть 4А' объединенных потоков 4' воздуха сталкивается с наклонными поверхностями 28', как показано на фиг. 22. Предпочтительно лопатки включают четыре лопатки 26', каждая из которых проходит между втулкой 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 сообщение по текучей среде между вторым концом 20' вихревой камеры 14' и областью, внешней по отношению к деагломератору. Вызываемое дыханием низкое давление в выпускном отверстии 32' создает поток 1' 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' проходит по существу поперек оси А', так что поток 4' воздуха будет сталкиваться со внутренней стенкой выпускного отверстия 32' и создавать дополнительную турбулентность.

Во время использования деагломератора 10' в комбинации с ингалятором вдыхание пациентом через выпускное отверстие 32' создает потоки 1', 2', 3' воздуха, поступающие соответственно через отверстие 22' подачи сухого порошка и впускные отверстия. Хотя не показано, поток 1' воздуха через отверстие 22' подачи увлекает сухой порошок в вихревую камеру 14'. Поток 1' воздуха и увлеченный сухой порошок направляются через отверстие 22' подачи в камеру в продольном направлении, в то время как потоки 2', 3' воздуха из впускных отверстий направляются в поперечном направлении, так что потоки воздуха сталкиваются и по существу объединяются.

Затем часть объединенного потока 4' воздуха и увлеченного сухого порошка сталкивается с наклонными поверхностями 28' лопаток 26', в результате чего частицы и любые агломераты сухого порошка ударяются о наклонные поверхности и сталкиваются друг с другом. Геометрия вихревой камеры 14' приводит к тому, что объединенный поток 4' воздуха и увлеченный сухой порошок следуют по турбулентному спиральному пути, или вихрю, через камеру. Следует понимать, что уменьшающиеся поперечные сечения вихревой камеры 14' непрерывно изменяют направление и увеличивают скорость закручивающегося по спирали объединенного потока 4' воздуха и увлеченного сухого порошка. Таким образом, частицы и любые агломераты сухого порошка постоянно ударяются о стенку 12' вихревой камеры 14' и сталкиваются друг с другом, что приводит к взаимному измельчающему или дробящему действию между частицами и агломератами. Кроме того, частицы и агломераты, отклоненные от наклонных поверхностей 28' лопаток 26', вызывают дополнительные ударные воздействия и столкновения.

При выходе из вихревой камеры 14' направление объединенного потока 4' воздуха и увлеченного сухого порошка снова изменяется на поперечное направление относительно оси A' через выпускное отверстие 32'. Объединенный поток 4' воздуха и увлеченный сухой порошок сохраняют вихревую составляющую потока, так что поток 4' воздуха и увлеченный сухой порошок закручиваются по спирали через выпускное отверстие 32'. Закрученный поток вызывает дополнительные ударные воздействия в выпускном отверстии 32', что приводит к дальнейшему разрушению любых оставшихся агломератов перед вдыханием пациентом.

Как показано на фиг. 17–22, деагломератор предпочтительно собран из двух частей: чашеобразного основания 40' и крышки 42'. Основание 40' и крышка 42' соединены 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 лопатки 26' и образует отверстие 22' подачи.

Основание 40' и крышка 42' деагломератора предпочтительно изготовлены из пластмассы, такой как полипропилен, ацеталь или формованный полистирол, но могут быть изготовлены из металла или другого подходящего материала. Предпочтительно крышка 42' содержит антистатическую добавку, так что сухой порошок не будет прилипать к лопаткам 26'. Затем основание 40' и крышка 42' соединены таким образом, чтобы обеспечить непроницаемое для воздуха уплотнение между частями. Для этой цели можно использовать, например, термосварку или холодную сварку, лазерную сварку или ультразвуковую сварку.

Хотя ингалятор 10 показан с конкретным деагломератором 10', использование ингалятора 10 не ограничивается показанным деагломератором, и он может использоваться с другими типами деагломератора или простой вихревой камерой.

Система для отмеривания дозы содержит первую планку 66 и вторую планку 68, установленные на внутреннем узле 12 внутри корпуса 18 и перемещаемые в линейном направлении, параллельном оси «А» ингалятора 10 (см. фиг. 2). Приводная пружина 69 расположена между колпачком 26 корпуса 18 и первой планкой 66 для смещения планок в первом направлении к мундштуку 24. В частности, приводная пружина 69 смещает первую планку 66 к мембране 40 и вторую планку 68 к кулачкам 70, установленным на крышке 28 мундштука (см. фиг. 9).

Первая планка 66 содержит отверстие 72, которое принимает и удерживает головку 74 мембраны 40 таким образом, что первая планка 66 тянет и расширяет мембрану 40 при перемещении к колпачку 26, т. е. против приводной пружины 69 (см. фиг. 2). Вторая планка 68 содержит ленту 76, которая принимает первую планку 66, и два кулачковых ролика 78, отходящих от ленты в направлении, противоположном первой планке 66 (см. фиг. 3, 11 и 12), по направлению к кулачкам 70 крышки 28 мундштука (фиг. 9, 10).

Система для отмеривания дозы также содержит два кулачка 70, установленных на крышке 28 мундштука (см. фиг. 9 и 10), и перемещаемых с крышкой 28 между открытым и закрытым положениями. Каждый из кулачков 70 содержит отверстие 80,

позволяющее проходящим наружу шарнирам 82 оболочки 20 проходить через него и размещаться в первых углублениях 84 крышки 28. Кулачки 70 также содержат выступы 86, проходящие наружу и размещенные во вторых углублениях 88 крышки 28 так, что крышка 28 поворачивается вокруг шарниров 82, и кулачки 70 перемещаются вместе с крышкой 28 вокруг шарниров.

Каждый кулачок 70 также содержит первую, вторую и третью кулачковые поверхности 90, 92, 94, а кулачковые ролики 78 второй планки 68 смещены к кулачковым поверхностям с помощью приводной пружины 69. Кулачковые поверхности 90, 92, 94 расположены таким образом, что кулачковые ролики 78 последовательно входят в зацепление с первыми кулачковыми поверхностями 90, когда крышка 28 закрыта, со вторыми кулачковыми поверхностями 92, когда крышка 28 частично открыта, и с третьими кулачковыми поверхностями 94, когда крышка 28 полностью открыта. Первые кулачковые поверхности 90 расположены дальше от шарниров 82, чем вторая и третья кулачковые поверхности, а вторые кулачковые поверхности 92 расположены дальше от шарниров 82, чем третьи кулачковые поверхности 94. Следовательно, кулачки 70 позволяют планкам 66, 68 перемещаться с помощью приводной пружины 69 параллельно оси «А» ингалятора 10 в первом направлении (по направлению к мундштуку 24) через первое, второе и третье положения при открытии крышки 28. Кулачки 70 также толкают планки 66, 68 во втором направлении, параллельном оси «А» (против приводной пружины 69 и к колпачку 26 корпуса 18) через третье, второе и первое положения при закрытии крышки 28.

Система для отмеривания дозы дополнительно содержит чашу в сборе 96, перемещаемую между дозирующим отверстием 44 резервуара 14 и каналом 34 доставки. Чаша в сборе 96 содержит чашу 98 для состава, установленную на салазках 100, которые расположены с возможностью скольжения в подвижном канале 52 распорной детали 38 под бункером 42 (см. фиг. 5 и 6). Чаша 98 для состава содержит углубление 102, приспособленное для приема состава из дозирующего отверстия 44 резервуара 14 и имеющее размер, позволяющий удерживать заданную дозу сухого порошкообразного состава при наполнении. Салазки 100 чаши смещаются вдоль подвижного канала 52 от дозирующего отверстия 44 бункера 42 к каналу 34 доставки пружиной 104 чаши, которая закреплена на бункере 42 (см. фиг. 4 и 5).

Система для отмеривания дозы также содержит храповик 106 и толкатель 108 на одном из кулачковых роликов 78 второй планки 68, которые входят в зацепление с выступом 110 салазок 100 чаши (см. фиг. 5, 11 и 12). Храповик 106 установлен на гибком откидном щитке 112 и имеет форму, позволяющую выступу 110 салазок 100 нажимать и проходить над храповиком 106, когда выступ 110 входит в зацепление с толкателем 108. Работа системы для отмеривания дозы рассмотрена ниже.

Напорная система в виде резервуара содержит трубопровод 114 для сброса давления, сообщающийся по текучей среде со внутренней частью резервуара 14 (см. фиг. 7 и 8), и отверстие 116 для сброса давления в стенке подвижного канала 52 (см. фиг. 5 и 8), обеспечивающее сообщение по текучей среде с трубопроводом 114 для сброса давления бункера 42.

Чаша в сборе 96 для состава содержит первую уплотнительную поверхность 118, приспособленную для уплотнения дозирующего отверстия 44 при перемещении чаши в сборе к каналу 34 доставки (см. фиг. 5 и 6). Уплотнительная пружина 120 обеспечена между салазками 100 и чашей 98 для смещения чаши 98 для состава к нижней поверхности бункера 42 для уплотнения дозирующего отверстия 44 резервуара 14. Чаша 98 содержит зажимы 122, которые позволяют смещать чашу к резервуару, но при этом удерживать чашу в салазках 100.

Салазки 100 содержат вторую уплотнительную поверхность 124, приспособленную для уплотнения отверстия 116 для сброса давления, когда углубление 102 чаши 98 выровнено с дозирующим отверстием 44, и выемку 126 (см. фиг. 6), приспособленную для разгерметизации отверстия 116 для сброса давления, когда первая уплотнительная поверхность 118 выровнена с дозирующим отверстием 44. Работа напорной системы рассмотрена ниже.

Система 16 подсчета доз установлена на бункере 42 и содержит ленту 128, на которой напечатаны последовательные числа или другие подходящие знаки, которая выровнена с прозрачным окном 130, предусмотренным в корпусе 18 (см. фиг. 2). Система 16 подсчета доз содержит способную вращаться катушку 132, градуированную шпулю 134, способную вращаться в одном направлении, и ленту 128, наматываемую и принимаемую на катушке 132 и имеющую первый конец 127, прикрепленный к шпуле 134, при этом лента 128 разматывается с катушки 132 так, чтобы знаки

последовательно отображались по мере того, как шпуля 134 вращается или продвигается.

Шпуля 134 расположена с возможностью вращения при перемещении планок 66, 68, чтобы осуществить доставку дозы состава из резервуара 14 в канал 34 доставки так, что число на ленте 128 продвигается, указывая на то, что ингалятором 10 была выдана другая доза. Лента 128 может быть расположена таким образом, что числа или другие подходящие знаки увеличиваются или уменьшаются при вращении шпули 134. Например, лента 128 может быть расположена таким образом, что числа или другие подходящие знаки уменьшаются при вращении шпули 134, указывая количество доз, оставшихся в ингаляторе 10.

Альтернативно лента 128 может быть расположена таким образом, что числа или другие подходящие знаки увеличиваются при вращении шпули 134, указывая количество доз, выдаваемых ингалятором 10.

Градуированная шпуля 134 предпочтительно содержит зубцы 136, проходящие радиально, которые входят в зацепление с лапкой 138, проходящей из одного из кулачковых роликов 78 (см. фиг. 3 и 11) второй планки 68 при перемещении планки для вращения или продвижения градуированной шпули 134. Более конкретно, лапка 138 имеет такую форму и расположение, что она входит в зацепление с зубцами 136 и продвигает градуированную шпулю 134 только при закрытии крышки 28 мундштука 24 и перемещении планок 66, 68 назад к колпачку 26 корпуса 18.

Система 16 подсчета доз также содержит шасси 140, которое крепит систему подсчета доз к бункеру 42, и содержит валы 142, 144 для приема катушки 132 и градуированной шпули 134. Вал 142 катушки предпочтительно является раздвоенным и содержит проходящие радиально утолщения 146 для создания упругого сопротивления вращению катушки 132 на валу 142. Пружина 148 сцепления обеспечена на конце градуированной шпули 134 и закреплена на шасси 140, чтобы обеспечить возможность вращения шпули 134 только в одном направлении (против часовой стрелки, как показано на фиг. 14). Работа системы 16 подсчета доз рассмотрена ниже.

На фиг. 13 показаны относительные перемещения выступа 110 салазок 100 чаши, а также храповика 106 и толкателя 108 второй планки 68 при открытии и закрытии крышки 28 мундштука. В первом положении планок 66, 68 (где крышка 28 закрыта, а

кулачковые ролики 78 находятся в контакте с первыми кулачковыми поверхностями 90 кулачков 70), храповик 106 предотвращает перемещение пружины 104 чаши салазок 100 чаши к каналу 34 доставки. Система для отмеривания дозы расположена таким образом, что, когда планки находятся в первом положении, углубление 102 чаши 98 для состава выровнено непосредственно с дозирующим отверстием 44 резервуара 14, и отверстие 116 для сброса давления распорной детали 38 уплотняется второй уплотнительной поверхностью 124 салазок 100 чаши.

При частичном открытии крышки 28 таким образом, что вторые кулачковые поверхности 92 кулачков 70 входят в зацепление с кулачковыми роликами 78, приводная пружина 69 может перемещать планки 66, 68 линейно в направлении к мундштуку 24 во второе положение и частично складывать мембрану 40 резервуара 14 для состава. Частично сложенная мембрана 40 создает давление во внутренней части резервуара 14 и обеспечивает заполнение составом, выдаваемым из дозирующего отверстия 44 резервуара, углубления 102 чаши 98 для состава таким образом, что обеспечивается заданная доза. Однако во втором положении храповик 106 предотвращает перемещение салазок 100 чаши к каналу 34 доставки, так что углубление 102 чаши 98 для состава остается выровненным с дозирующим отверстием 44 резервуара 14, и отверстие 116 для сброса давления распорной детали 38 остается уплотненным второй уплотнительной поверхностью 124 чаши в сборе 96.

При полном открытии крышки 28 таким образом, что третьи кулачковые поверхности 94 входят в зацепление кулачковыми роликами 78, приводная пружина 69 может перемещать планки 66, 68 дальше по направлению к мундштуку 24 в третье положение. При перемещении в третье положение храповик 106 выходит из зацепления или опускается ниже выступа 110 салазок 100 чаши и позволяет салазкам 100 чаши перемещаться с помощью пружины 104 чаши так, что заполненное углубление 102 чаши 98 находится в трубке Вентури 36 канала 34 доставки, и дозирующее отверстие 44 резервуара 14 уплотняется с помощью первой уплотнительной поверхности 118 чаши в сборе 96. Кроме того, отверстие 116 для сброса давления открывается с помощью выемки 126 на боковой поверхности салазок 100, чтобы сбросить давление из резервуара 14 и позволить мембране 40 еще больше складываться и обеспечивать перемещение планок 66, 68 в третье положение. После этого ингалятор 10 готов к вдыханию пациентом дозы состава, помещенной в канал 34 доставки.

Как показано на фиг. 16, вызываемый дыханием поток 4' воздуха, отклоненный через канал 34 доставки, проходит через трубку Вентури 36, увлекает состав и переносит состав в деагломератор 10' ингалятора 10. Два других вызываемых дыханием потока 2', 3' воздуха (показан только один) поступают в деагломератор 10' через диаметрально противоположные впускные отверстия 24', 25' и объединяются с потоком 150 воздуха с увлеченным составом из канала 34 доставки. Объединенный поток 4' и увлеченный сухой порошкообразный состав затем проходят к выпускному отверстию 32' деагломератора и проходят через мундштук 24 для вдыхания пациентом.

После завершения вдыхания крышку 28 мундштука можно закрыть. Когда крышка 28 закрыта, пусковые кулачки 70 толкают планки 66, 68 вверх таким образом, что первая планка 66 расширяет мембрану 40, а лапка 138 второй планки 68 продвигает градуированную шпулю 134 системы 16 подсчета доз для обеспечения визуальной индикации выданной дозы. Кроме того, чаша в сборе 96 приводится обратно в первое положение толкателем 108 перемещающейся вверх второй планки 68 (см. фиг. 13) таким образом, что выступ 110 салазок 100 чаши, зацепляется и удерживается храповиком 106 второй планки 68.

Настоящее изобретение будет описано ниже со ссылкой на следующие примеры, которые не являются ограничивающими.

Примеры

Пример 1

Получение сухой смеси 7 (концентрированной – Fr/Alb/моногидрат α -лактозы)

Флутиказона пропионат (Fr) был смешан вместе с моногидратом α -лактозы с использованием высокоскоростного процесса смешивания, работающего при 750 об/мин (оборотах в минуту), на весах 0,4 кг с использованием блендера TangoMix. Альбутерола сульфат (Alb) был смешан вместе с носителем в виде моногидрата α -лактозы с использованием высокоскоростного процесса смешивания, работающего при 750 об/мин, на весах 0,4 кг с использованием блендера TangoMix. Затем равные порции сухой смеси, содержащей Fr, и сухой смеси, содержащей Alb, были добавлены вместе и перемешаны переворачиванием вручную (вращение на 360 градусов/50 раз), чтобы получить конечную комбинированную сухую смесь, содержащую 0,52 % флутиказона

пропионата (подходит для получения дозы 51 мкг, размер чаши для дозирования 4) и 1,13 % альбутерола сульфата (подходит для получения дозы 90 мкг, размер чаши для дозирования 4) на весах 0,4 кг. Затем конечную комбинированную сухую смесь заполняли в резервуар устройства в виде ингалятора сухого порошка. Устройства помещали на распакованный поддон при температуре 30 °C/относительной влажности 65 % на 4 недели для кондиционирования, а затем подвергали оценке стабильности. Для сравнения с данными ArmonAir, данные за 1 месяц использования были использованы как время 0, поскольку продукт ArmonAir выдерживался (кондиционировался) в течение 6 недель при температуре 30 °C/относительной влажности 65 %. Данные, относящиеся к этому примеру, приведены на фиг. 24 и 25 и в таблицах 1 и 2 (как сухая смесь 7).

Пример 2

Получение сухой смеси 10 (слабо концентрированной – Fp/Alb/моногидрат α-лактозы)

Флутиказона пропионат (Fp) был смешан вместе с моногидратом α-лактозы с использованием высокоскоростного процесса смешивания, работающего при 750 об/мин на весах 0,5 кг, с использованием блендера TangoMix. Альбутерола сульфат (Alb) был смешан вместе с носителем в виде моногидрата α-лактозы с использованием процесса смешивания с большим усилием сдвига при 750 об/мин на весах 0,5 кг с использованием блендера TangoMix. Затем равные порции сухой смеси, содержащей Fp, и сухой смеси, содержащей Alb, были добавлены вместе и перемешаны переворачиванием вручную (вращение на 360 градусов/50 раз), чтобы получить конечную комбинированную сухую смесь, содержащую 0,25 % флутиказона пропионата (подходит для получения дозы 25 мкг, размер чаши для дозирования 4) и 1,13 % альбутерола сульфата (подходит для получения дозы 90 мкг, размер чаши для дозирования 4) на весах 0,5 кг. Затем конечную комбинированную сухую смесь заполняли в резервуар устройства в виде ингалятора сухого порошка. Устройства помещали на распакованный поддон при температуре 30 °C/относительной влажности 65 % на 4 недели для кондиционирования, а затем подвергали оценке стабильности. Для сравнения с данными ArmonAir, данные за 1 месяц использования были использованы как время 0, поскольку продукт ArmonAir выдерживался (кондиционировался) в течение 6 недель при температуре 30 °C/относительной

влажности 65 %. Данные, относящиеся к этому примеру, приведены на фиг. 26 и 27 и в таблице 2 (см. сухая смесь 10).

Пример 3

Получение сухой смеси 11 (слабо концентрированной – Fr/Alb/моногидрат α-лактозы/стеарат магния)

Носитель в виде моногидрата α-лактозы был перемешан переворачиванием вручную (вращение на 360 градусов/50 раз) с 0,5 % стеарата магния (MS) на весах 0,5 кг. Флутиказона пропионат (Fr) был смешан с 0,5 % MS/носителем в виде моногидрата α-лактозы с использованием высокоскоростного процесса смешивания, работающего при 750 об/мин, на весах 0,5 кг. Альбутерола сульфат (Alb) был смешан вместе с 0,5 % MS/моногидратом α-лактозы с использованием высокоскоростного процесса смешивания, работающего при 750 об/мин, на весах 0,5 кг. Затем равные порции сухой смеси, содержащей Fr, и сухой смеси, содержащей Alb, были добавлены вместе и перемешаны переворачиванием вручную (вращение на 360 градусов/50 раз), чтобы получить конечную комбинированную сухую смесь, содержащую 0,25 % флутиказона пропионата (подходит для получения дозы 25 мкг, размер чаши для дозирования 4) и 1,13 % альбутерола сульфата (подходит для получения дозы 90 мкг, размер чаши для дозирования 4) и 0,5 % MS на весах 0,5 кг. Затем конечную комбинированную сухую смесь заполняли в резервуар устройства в виде ингалятора сухого порошка. Устройства помещали на распакованный поддон при температуре 30 °C/относительной влажности 65 % на 4 недели для кондиционирования, а затем подвергали оценке стабильности. Для сравнения с данными ArmonAir, данные за 1 месяц использования были использованы как время 0, поскольку продукт ArmonAir выдерживался (кондиционировался) в течение 6 недель при температуре 30 °C/относительной влажности 65 %. Данные, относящиеся к этому примеру, приведены на фиг. 26 и 27 и в таблице 1 (см. сухая смесь 11).

Сравнительный пример 1

Получение RD1404 (концентрированной – Fr/моногидрат α-лактозы)

Флутиказона пропионат (Fr) был смешан вместе с носителем в виде моногидрата α-лактозы с использованием высокоскоростного процесса смешивания в блендере,

работающем при 120 об/мин, для получения монопродукта, содержащего 0,49 % флутиказона пропионата (подходит для получения дозы 51 мкг, размер чаши для дозирования 4). Затем конечную сухую смесь в виде монопродукта заполняли в резервуар устройства в виде ингалятора сухого порошка. Затем устройства помещали на поддон, который был обернут полиэтиленовым пакетом, и кондиционировали в течение 6 недель при температуре 30 °C/относительной влажности 65 %. После этапа кондиционирования устройства затем помещали на CRT (обернутый осушителем при температуре 25 °C/относительной влажности 60 %) на 6 месяцев с последующей оценкой при использовании (при температуре 30 °C/относительной влажности 65 %, в распакованном виде) через 1 месяц и 2 месяца. Данные, относящиеся к этому примеру, приведены на фиг. 24 и 25 и в таблицах 1 и 2 (см. RD1404, регистрационная серия ArmonAir).

Сравнительный пример 2

Получение RD1119 (слабо концентрированной – Fp/моногидрат α-лактозы)

Флутиказона пропионат (Fp) был смешан вместе с носителем в виде моногидрата α-лактозы с использованием высокоскоростного процесса смешивания в блендере, работающем при 120 об/мин, для получения монопродукта, содержащего 0,49 % флутиказона пропионата (подходит для получения дозы 25 мкг, размер чаши для дозирования 3). Затем конечную сухую смесь в виде монопродукта заполняли в резервуар устройства в виде ингалятора сухого порошка. Затем устройства помещали на поддон, который был обернут полиэтиленовым пакетом, и кондиционировали в течение 6 недель при температуре 30 °C/относительной влажности 65 %. После этапа кондиционирования устройства затем помещали на CRT (обернутый осушителем при температуре 25 °C/относительной влажности 60 %) на 6 месяцев с последующей оценкой при использовании (при температуре 30 °C/относительной влажности 65 %, в распакованном виде) через 1 месяц и 2 месяца. Данные, относящиеся к этому примеру, приведены на фиг. 26 и 27 и в таблице 1 (см. RD1119).

Все проценты, приведенные в примерах и сравнительном примере, являются процентами по весу от общей композиции.

Условные обозначения на фигурах при прочтении сверху вниз соответствуют столбцам при прочтении слева направо.

В таблице 1 показано относительное изменение стабильности сухих смесей, указанных в примерах 1–3 и сравнительных примерах 1–2 соответственно. Эти данные показывают количество флутиказона пропионата, присутствующего в соответствующих комбинированных сухих смесях при T₁ (1 месяц) и через 6 месяцев в условиях использования (в распакованном виде при температуре 30 °C/относительной влажности 65 %) по сравнению с монопродуктами ArmonAir Respiclick при T₀ (выдерживался в течение 6 недель) и после 6 месяцев при тех же условиях.

В таблице 2 показано относительное изменение количества флутиказона пропионата для сравнительного примера 1 (содержащего флутиказона пропионат в качестве единственного активного ингредиента) в течение двух месяцев и примера 1/сухой смеси 7 (содержащего как флутиказона пропионат, так и альбутерола сульфат в качестве активных ингредиентов) в течение пяти месяцев.

Количество активного ингредиента рассчитывали с помощью сверхпроизводительной жидкостной хроматографии (UPLC).

UPLC выполняли с использованием системы Acquity UPLC компании Waters, оснащенной колонкой CSH фенил-гексил для Acquity UPLC компании Waters, 1,7 мкм, 50 мм x 2,1 мм со встроенным фильтром. Образец растворяли в разбавителе MeOH:MeCN:вода (40:40:20) и очищали с использованием градиентного элюирования двух подвижных фаз А и В. Подвижная фаза А представляла собой 100%-ый буферный раствор (20 ммоль дигидрофосфата натрия с рН 3,1, доведенного с помощью 85%-ой ортофосфорной кислоты) и подвижную фазу В, представляющую собой 100%-ый ацетонитрил. Длина волны ультрафиолетового излучения на детекторе была установлена равной 238 нм.

Таблица 1. Относительное изменение количества флутиказона пропионата для сухих смесей, упомянутых в примерах 1–3 и сравнительных примерах 1–2 (RD1404 и RD1119 содержат флутиказона пропионат в качестве единственного активного ингредиента. Каждая из сухих смесей 7 (пример 1), 10 (пример 2) и 11 (пример 3) содержит как флутиказона пропионат, так и альбутерола сульфат в качестве активных ингредиентов)

Группировка по этапам	по для	RD1404 при T ₀ (мкг)	RD1404 в распакованн	2 месяца, потеря/прирос	Этап 2–МОС, потеря/приро
-----------------------	--------	---------------------------------	----------------------	-------------------------	--------------------------

импактора		ом виде через 2 месяца (мкг)	т (мкг)	ст (мкг)
1 (AD, этап 1)	34,57	35,18	0,61	-3,65
2 (этапы 2-5)	17,92	14,59	-3,33	
3 (этап 6-микродиафрагменный сборник, МОС)	0,56	0,24	-0,32	
Группировка по этапам для импактора	Сухая смесь 7 в распакованном виде через 1 месяц (мкг)	Сухая смесь 7 в распакованном виде через 6 месяцев (мкг)	5 месяцев (потеря/прирост (мкг))	Этап 2-МОС (мкг)
1 (AD, этап 1)	38,02	40,99	2,97	0,48
2 (этапы 2-5)	13,91	14,32	0,41	
3 (этап 6-микродиафрагменный сборник, МОС)	0,68	0,75	0,07	
Группировка по этапам для импактора	RD1119 при T0 (мкг)	RD1119 в распакованном виде через 1 месяц (мкг)	1 месяц, потеря/прирост (мкг)	Этап 2-МОС, потеря/прирост (мкг)
1 (AD, этап 1)	16,2	16,6	0,4	-0,4
2 (этапы 2-5)	8,6	8,2	-0,4	
3 (этап 6-микродиафрагменный)	0,1	0,1	0	

ый сборник, МОС)				
Группировка по этапам для импактора	Сухая смесь 10 в распакованном виде через 1 месяц (мкг)	Сухая смесь 10 в распакованном виде через 6 месяцев (мкг)	5 месяцев (потеря/прирост (мкг))	Этап 2–МОС (мкг)
1 (AD, этап 1)	21,39	22,17	0,83	0,14
2 (этапы 2–5)	6,30	6,31	0,01	
3 (этап 6-микродиафрагменный сборник, МОС)	0,42	0,55	0,13	
Группировка по этапам для импактора	Сухая смесь 11 в распакованном виде через 1 месяц (мкг)	Сухая смесь 11 в распакованном виде через 6 месяцев (мкг)	5 месяцев (потеря/прирост (мкг))	Этап 2–МОС (мкг)
1 (AD, этап 1)	16,98	17,77	0,79	0,08
2 (этапы 2–5)	8,85	8,78	–0,07	
3 (этап 6-микродиафрагменный сборник, МОС)	2,95	3,10	0,15	

Таблица 2. Относительное изменение количества флутиказона пропионата для сравнительного примера 1 (содержащего флутиказона пропионат в качестве единственного активного ингредиента) и сухой смеси 7 (содержащей как флутиказона пропионат, так и альбутерола сульфат в качестве активных ингредиентов)

Параметр	RD1404 при T0 (мкг)	RD1404 в распакованно м виде через 1 месяц (мкг)	RD1404 в распакованно м виде через 2 месяца (мкг)	Разница в течение двух месяцев , %
FPF	31,42	27,37	26,02	-17,19
MMAD	2,76	3,07	3,13	+13,41
FPM	16,67	13,80	13,02	-21,90
Группа 1 (AD, этап 1)	34,57	34,81	35,18	+1,77
Группа 2 (этапы 2–5)	17,92	15,35	14,59	-18,58
Группа 3 (этап 6- микродиафрагменны й сборник, МОС)	0,56	0,27	0,24	-57,14
Параметр	Сухая смесь 7 в распакованно м виде через 1 месяц (мкг)	Сухая смесь 7 в распакованно м виде через 3 месяца (мкг)	Сухая смесь 7 в распакованно м виде через 6 месяцев (мкг)	Разница в течение пяти месяцев , %
FPF	25,01	23,72	24,12	-3,56
MMAD	2,77	2,85	2,87	+3,61
FPM	13,16	12,68	13,52	+2,74
Группа 1 (AD, этап 1)	38,02	39,35	40,99	+7,81
Группа 2 (этапы 2–5)	13,90	13,44	14,32	+3,02

Группа 3 (этап 6-микрофрагментный сборник, МОС)	25,01	23,72	24,12	-3,56
---	-------	-------	-------	-------

Формула изобретения

1. Сухой порошкообразный ингаляционный состав, содержащий флутиказона пропионат, альбутерола сульфат и моногидрат α -лактозы, при этом распределение частиц по размерам вдыхаемого флутиказона пропионата соответствует d_{10} , составляющему 0,4–1,0 мкм, d_{50} , составляющему 1,0–3,0 мкм, d_{90} , составляющему 2,5–7,5 мкм, и NLT99% меньше 10 мкм.
2. Сухой порошкообразный ингаляционный состав по п. 1, отличающийся тем, что весовое отношение альбутерола сульфата к флутиказона пропионату составляет 1,0–10,0 к 1,0, предпочтительно 2,0–5,0 к 1,0.
3. Сухой порошкообразный ингаляционный состав по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что состав не содержит тернарное вспомогательное вещество.
4. Сухой порошкообразный ингаляционный состав по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что состав состоит из флутиказона пропионата, альбутерола сульфата и моногидрата α -лактозы.
5. Сухой порошкообразный ингаляционный состав по любому из предыдущих пунктов для применения в лечении астмы или COPD.
6. Сухой порошкообразный ингаляционный состав по п. 5 для применения в долгосрочном лечении астмы и/или COPD и лечении выраженных обострений астмы и/или COPD, при этом состав вводится в виде поддерживающей дозы для долгосрочного лечения астмы и по мере необходимости (по мере необходимости) в качестве препарата для купирования симптомов для лечения выраженных обострений астмы.
7. Сухой порошкообразный ингаляционный состав по п. 5 или п. 6, где общая вводимая суточная доза флутиказона пропионата не превышает 1000 мкг, и при этом общая вводимая суточная доза альбутерола сульфата не превышает 800 мкг.
8. Способ получения сухого порошкообразного ингаляционного состава по любому из предыдущих пунктов, включающий смешивание флутиказона пропионата, альбутерола сульфата и моногидрата α -лактозы с образованием состава.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что включает этапы:

(i) получения смеси флутиказона пропионата и моногидрата α -лактозы с образованием первой сухой смеси;

(ii) получения смеси альбутерола сульфата и моногидрата α -лактозы с образованием второй сухой смеси; и

(iii) смешивания первой сухой смеси и второй сухой смеси с образованием состава.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что дополнительно включает этап (iv), при этом этап (iv) включает кондиционирование состава.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что этап (iv) включает выдержку состава при относительной влажности 65 %/30 °C в течение от 21 до 36 дней, или при этом этап (iv) включает выдержку состава при относительной влажности 65 %/30 °C в течение от 28 до 35 дней, или при этом этап (iv) включает выдержку состава при относительной влажности 65 %/30 °C в течение 28 дней.

12. Способ по п. 10 или п. 11, отличающийся тем, что состав загружают в резервуар для состава ингалятора сухого порошка, и ингалятор сухого порошка помещают на поддон перед выполнением этапа (iv).

13. Способ по п. 10 или п. 11, отличающийся тем, что состав загружают в резервуар для состава ингалятора сухого порошка, и ингалятор сухого порошка помещают на поддон, и ингалятор и поддон оборачивают полиэтиленовой пленкой перед выполнением этапа (iv).

14. Продукт, получаемый с помощью способа по любому из пп. 8–13.

15. Способ получения сухого порошкообразного ингаляционного состава, включающий этапы:

(i) получения смеси флутиказона пропионата, альбутерола сульфата и моногидрата α -лактозы и

(ii) кондиционирования смеси.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что этап (ii) включает выдержку состава при относительной влажности 65 %/30 °C в течение от 21 до 36 дней, или при этом этап (ii) включает выдержку состава при относительной влажности 65 %/30 °C в течение от 28 до 35 дней, или при этом этап (ii) включает выдержку состава при относительной влажности 65 %/30 °C в течение 28 дней.

17. Способ по п. 15 или п. 16, отличающийся тем, что состав загружают в резервуар для состава ингалятора сухого порошка, и ингалятор сухого порошка помещают на поддон перед выполнением этапа (ii).

18. Способ по п.15 или п. 16, отличающийся тем, что состав загружают в резервуар для состава ингалятора сухого порошка, и ингалятор сухого порошка помещают на поддон, и ингалятор и поддон оборачивают полиэтиленовой пленкой перед выполнением этапа (ii).

19. Продукт, получаемый с помощью способа по любому из пп. 15–18.

20. Ингалятор сухого порошка или ингалятор сухого порошка, содержащий циклонный деагломератор для разрушения агломератов сухого порошка, содержащий сухой порошкообразный ингаляционный состав по любому из пп. 1–7, п. 14 или п. 19.

21. Ингалятор по п. 20, отличающийся тем, что деагломератор содержит:

внутреннюю стенку, образующую вихревую камеру, проходящую вдоль оси от первого конца ко второму концу;

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

по меньшей мере одно впускное отверстие во внутренней стенке вихревой камеры рядом с первым концом вихревой камеры, обеспечивающее сообщение по текучей среде между областью, внешней по отношению к деагломератору, и первым концом вихревой камеры;

выпускное отверстие, обеспечивающее сообщение по текучей среде между вторым концом вихревой камеры и областью, внешней по отношению к деагломератору; и

лопатки на первом конце вихревой камеры, проходящие 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, посредством чего вызываемое дыханием низкое давление в выпускном отверстии создает потоки воздуха в вихревую камеру через отверстие подачи сухого порошка и впускное отверстие.

22. Ингалятор по п. 20 или п. 21, отличающийся тем, что содержит:

герметичный резервуар, содержащий дозирующее отверстие;

канал, сообщающийся с дозирующим отверстием и содержащий отверстие для сброса давления;

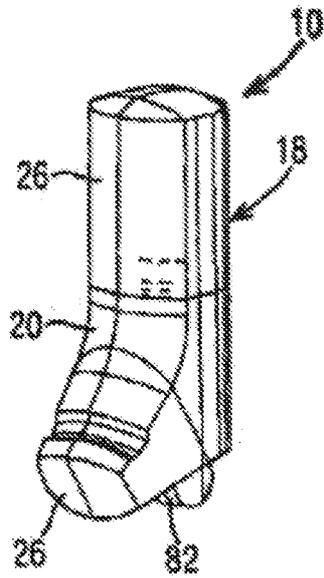
трубопровод, обеспечивающий сообщение по текучей среде между внутренней частью герметичного резервуара и отверстием для сброса давления канала; и чашу в сборе, размещенную с возможностью перемещения в канале и содержащую углубление, приспособленное для приема состава при выравнивании с дозирующим отверстием, первую уплотнительную поверхность, приспособленную для уплотнения дозирующего отверстия, когда углубление не выровнено с дозирующим отверстием, и вторую уплотнительную поверхность, приспособленную для уплотнения отверстия для сброса давления, когда углубление выровнено с дозирующим отверстием, и разгерметизации отверстия для сброса давления, когда углубление не выровнено с дозирующим отверстием.

23. Применение альбутерола сульфата для стабилизации флутиказона пропионата в сухом порошкообразном ингаляционном составе.

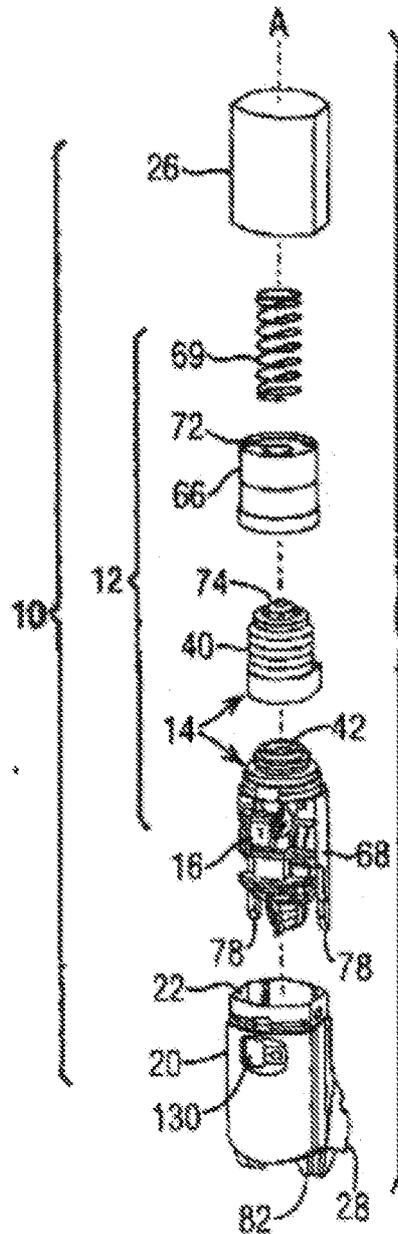
24. Сухой порошкообразный ингаляционный состав по п. 1, отличающийся тем, что распределение частиц по размерам вдыхаемого альбутерола сульфата соответствует d_{10} , составляющему 0,4–1,0 мкм, d_{50} , составляющему 1,0–3,0 мкм, d_{90} , составляющему 2,5–9,0 мкм, и NLT99% меньше 10 мкм.

25. Сухой порошкообразный ингаляционный состав по п. 1 или п. 24, отличающийся тем, что распределение частиц по размерам вдыхаемого моногидрата α -лактозы соответствует d_{10} , составляющему 10–25 мкм, d_{50} , составляющему 85–105 мкм, d_{90} , составляющему 140–180 мкм, NLT99% меньше 300 мкм и 1,5–8,5 % меньше 10 мкм

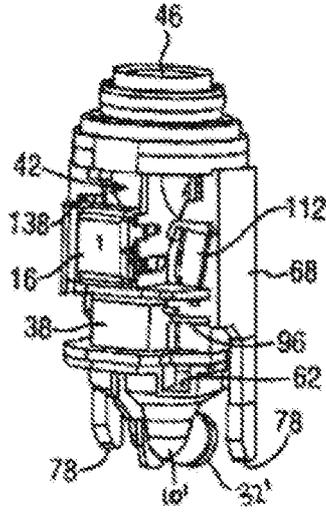
или d_{10} , составляющему 19–43 мкм, d_{50} , составляющему 50–65 мкм, d_{90} , составляющему 75–106 мкм, NLT99% меньше 300 мкм и 1,5–2-5 % меньше 10 мкм.



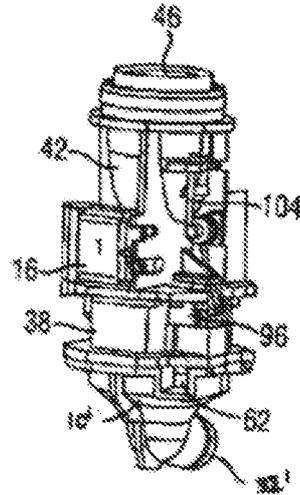
Фиг. 1



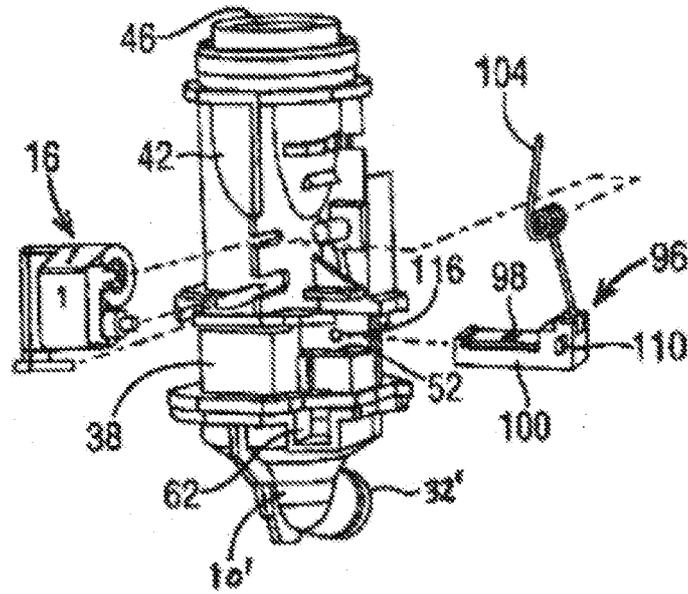
Фиг. 2



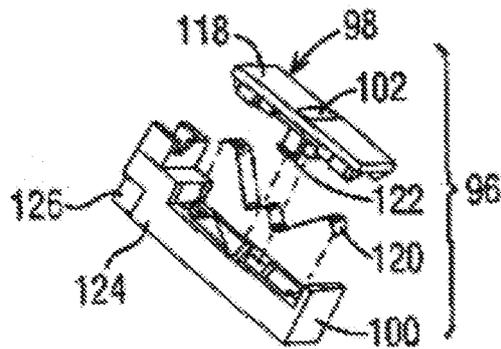
Фиг. 3



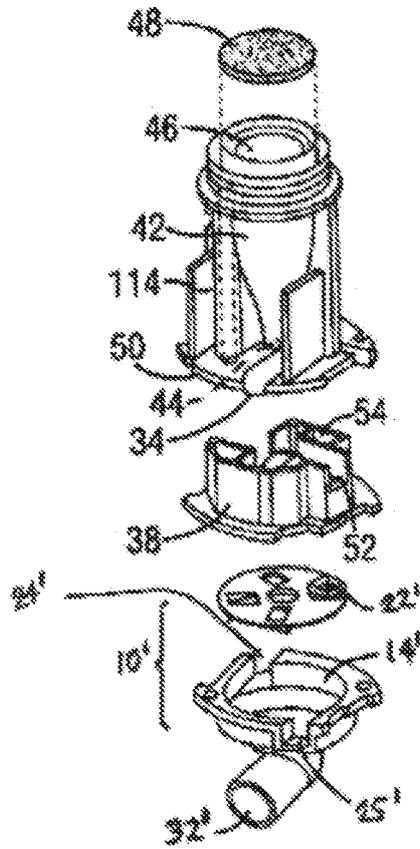
Фиг. 4



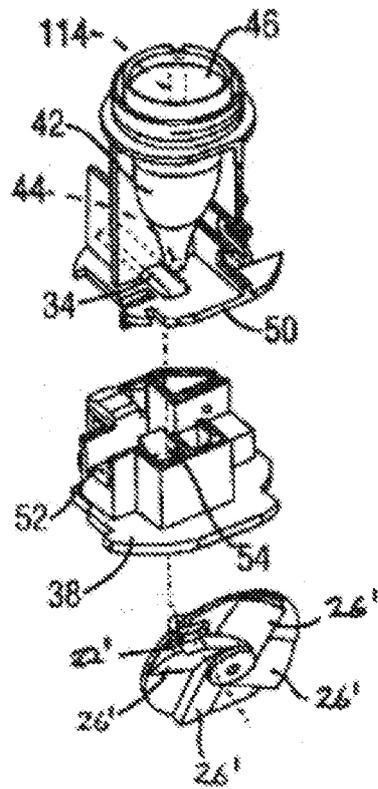
Фиг. 5



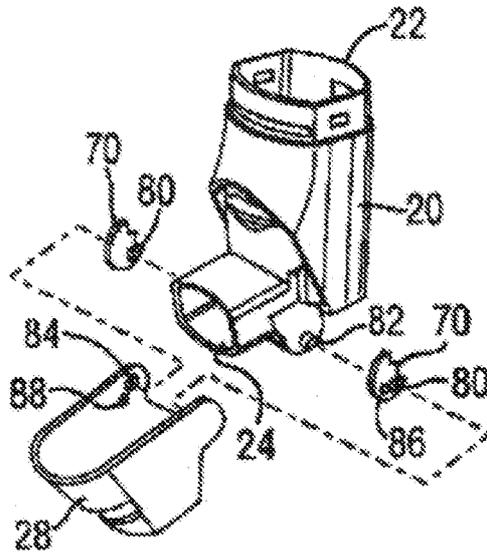
Фиг. 6



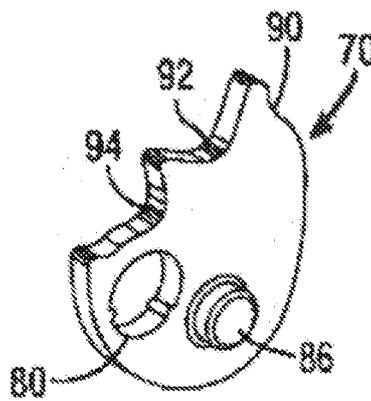
Фиг. 7



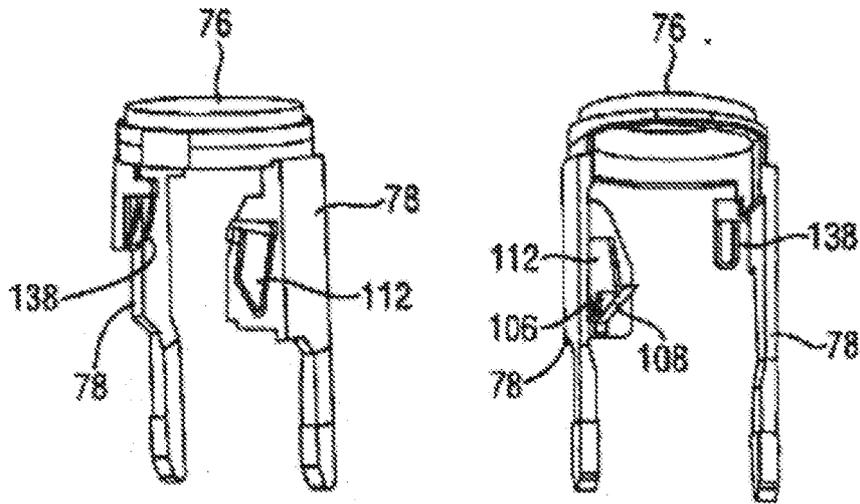
Фиг. 8



Фиг. 9

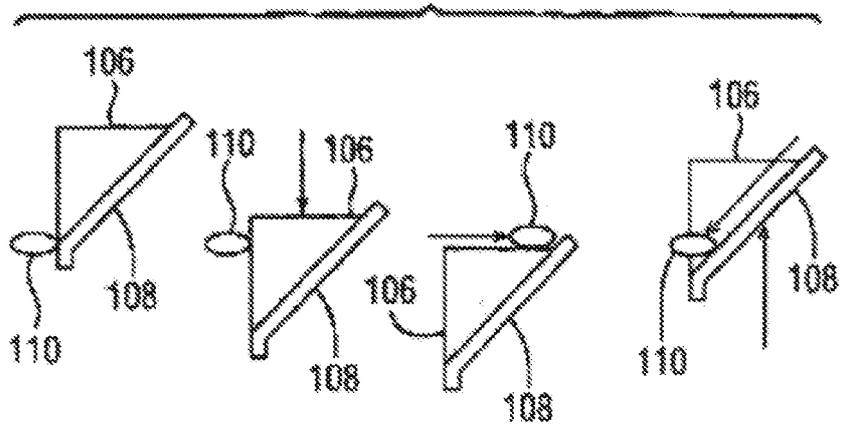


Фиг. 10



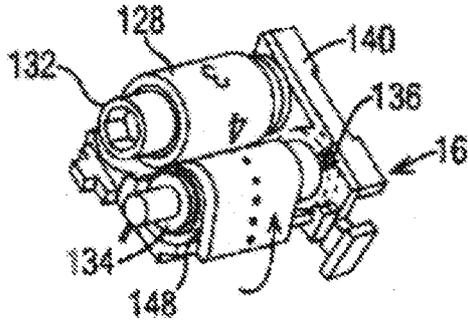
Фиг. 11

Фиг. 12

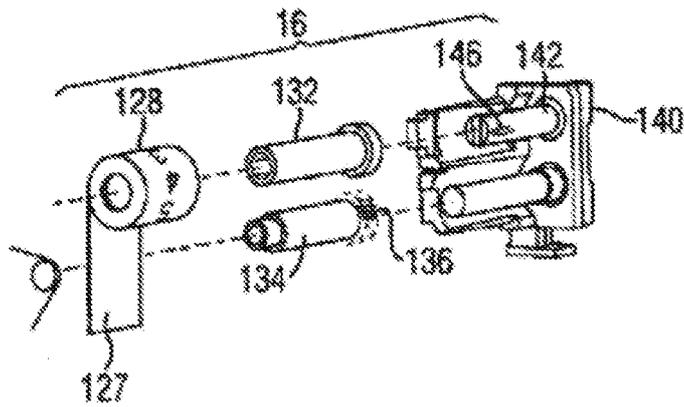


Положение 1 Положение 2 Положение 3 Вид сзади

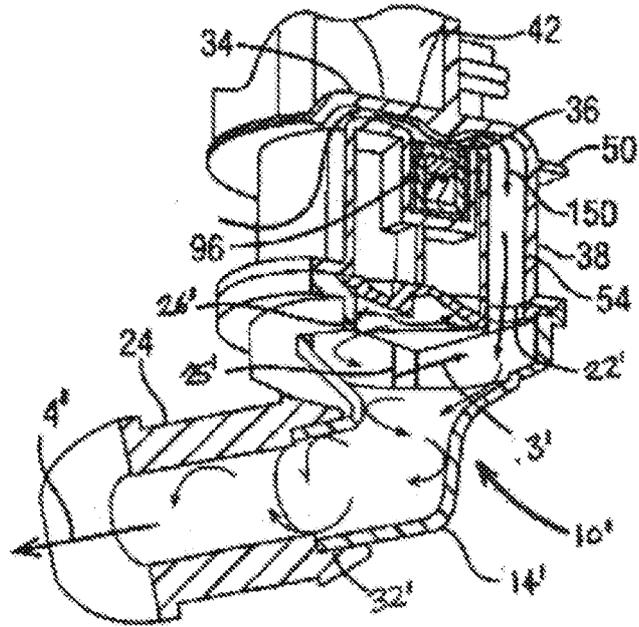
Фиг. 13



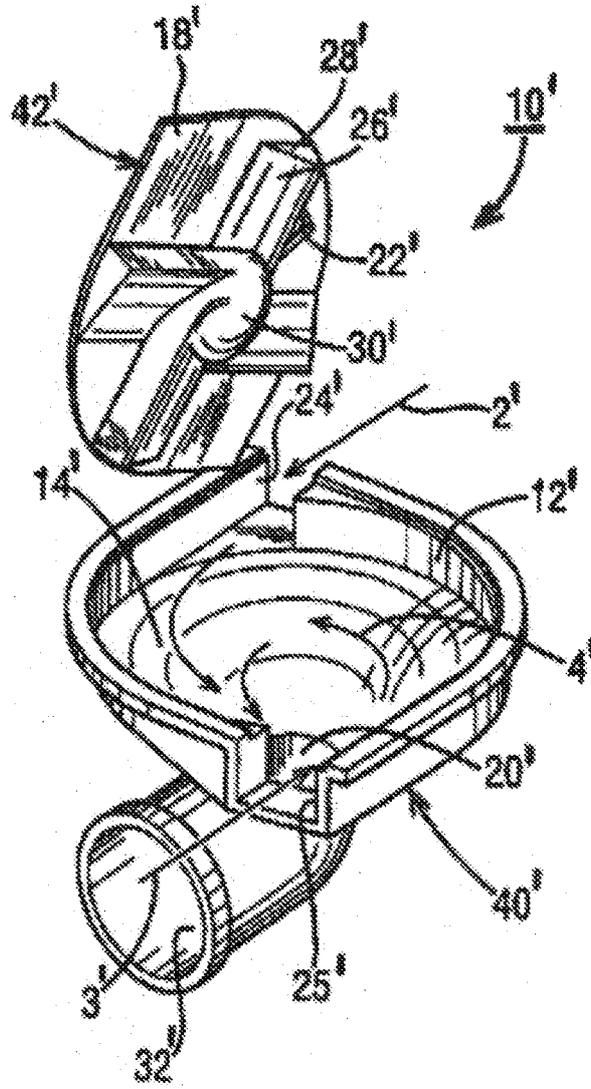
Фиг. 14



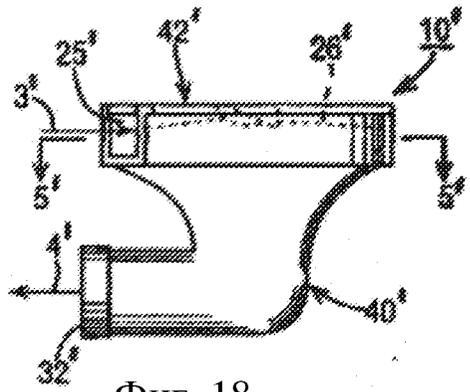
Фиг. 15



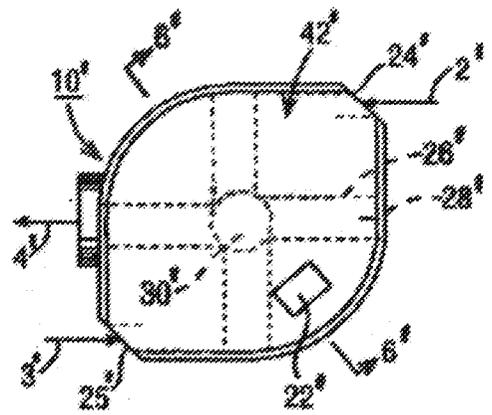
Фиг. 16



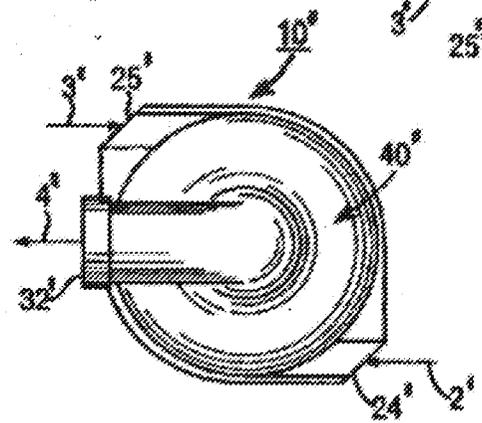
Фиг. 17



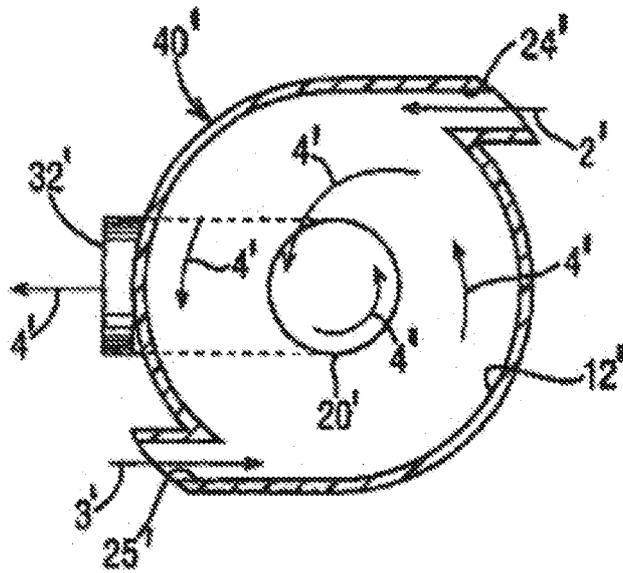
Фиг. 18



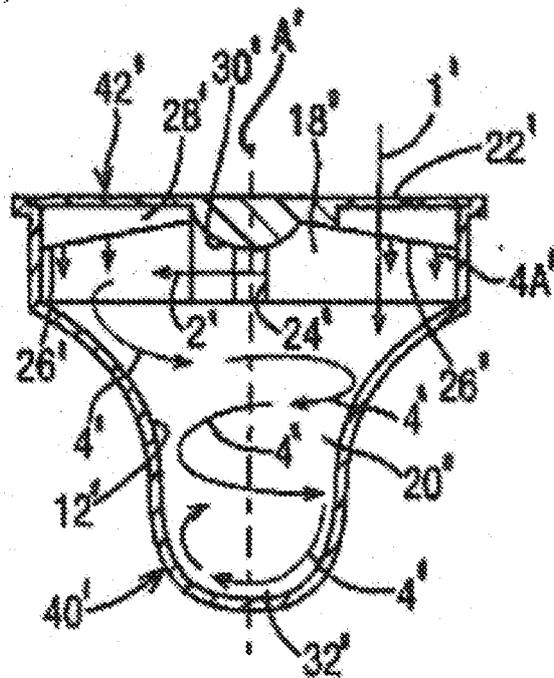
Фиг. 19



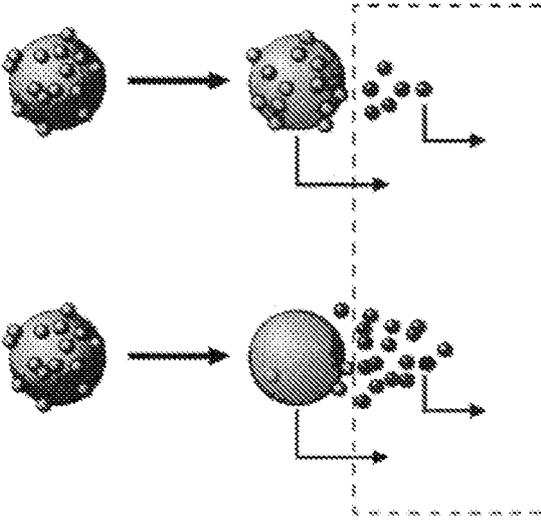
Фиг. 20



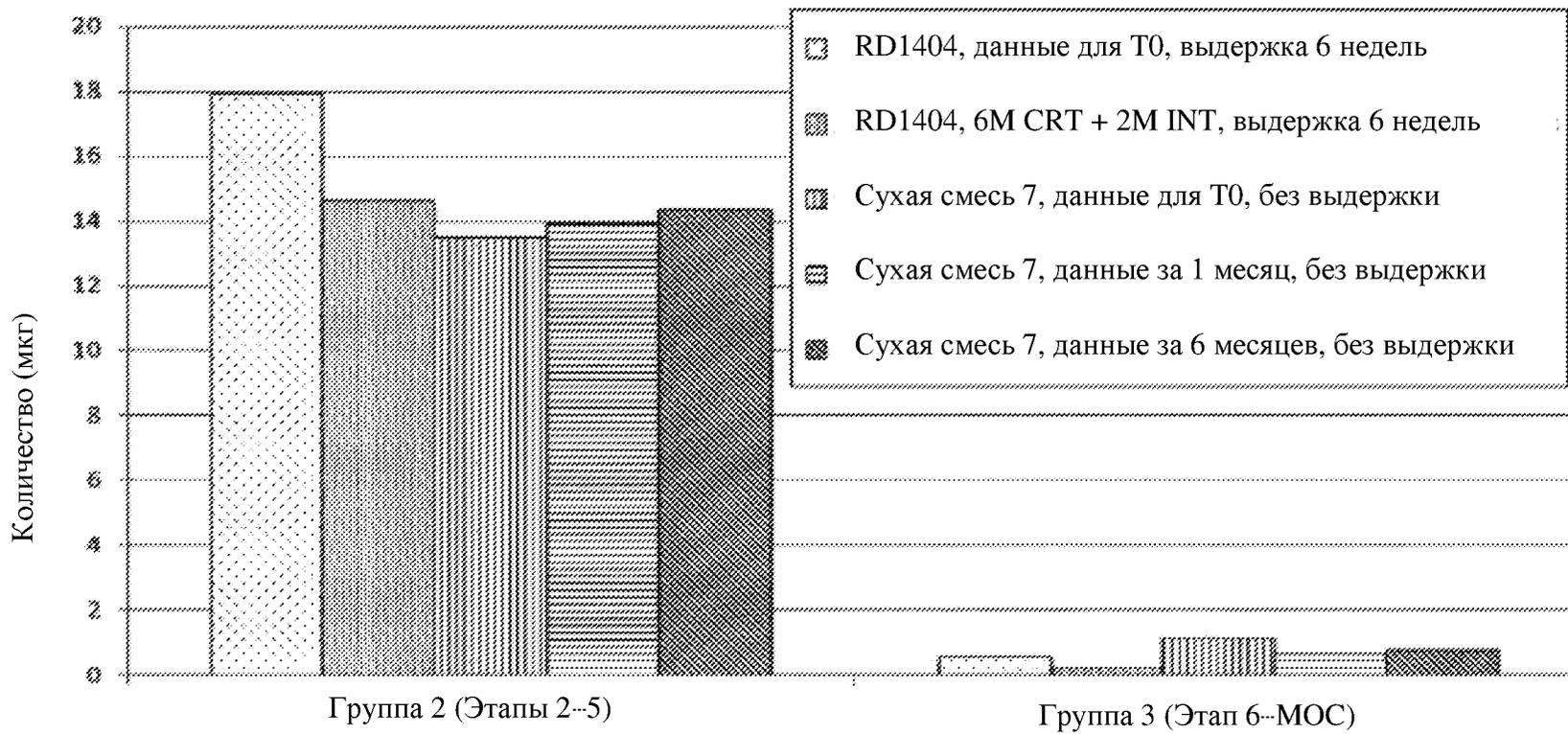
Фиг. 21



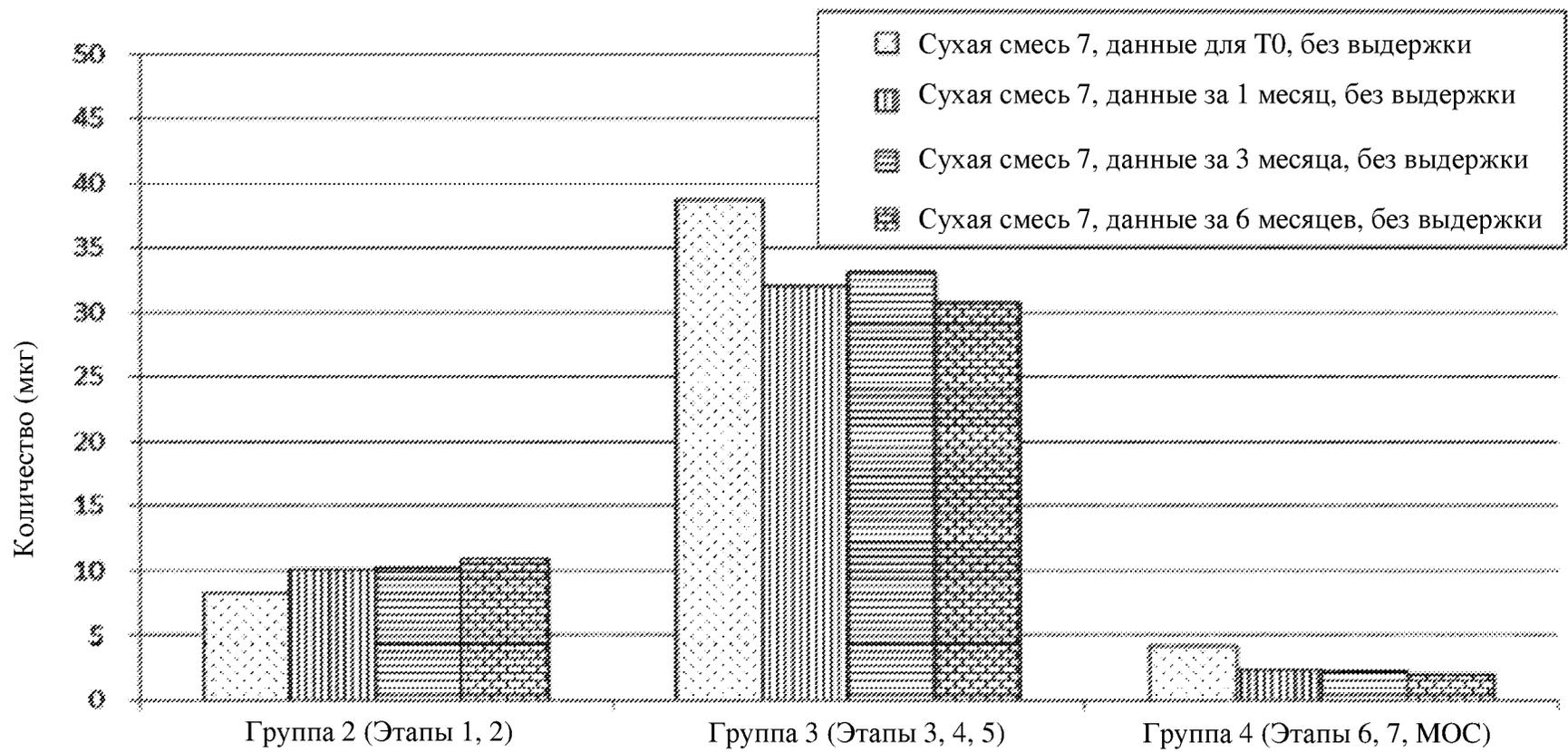
Фиг. 22



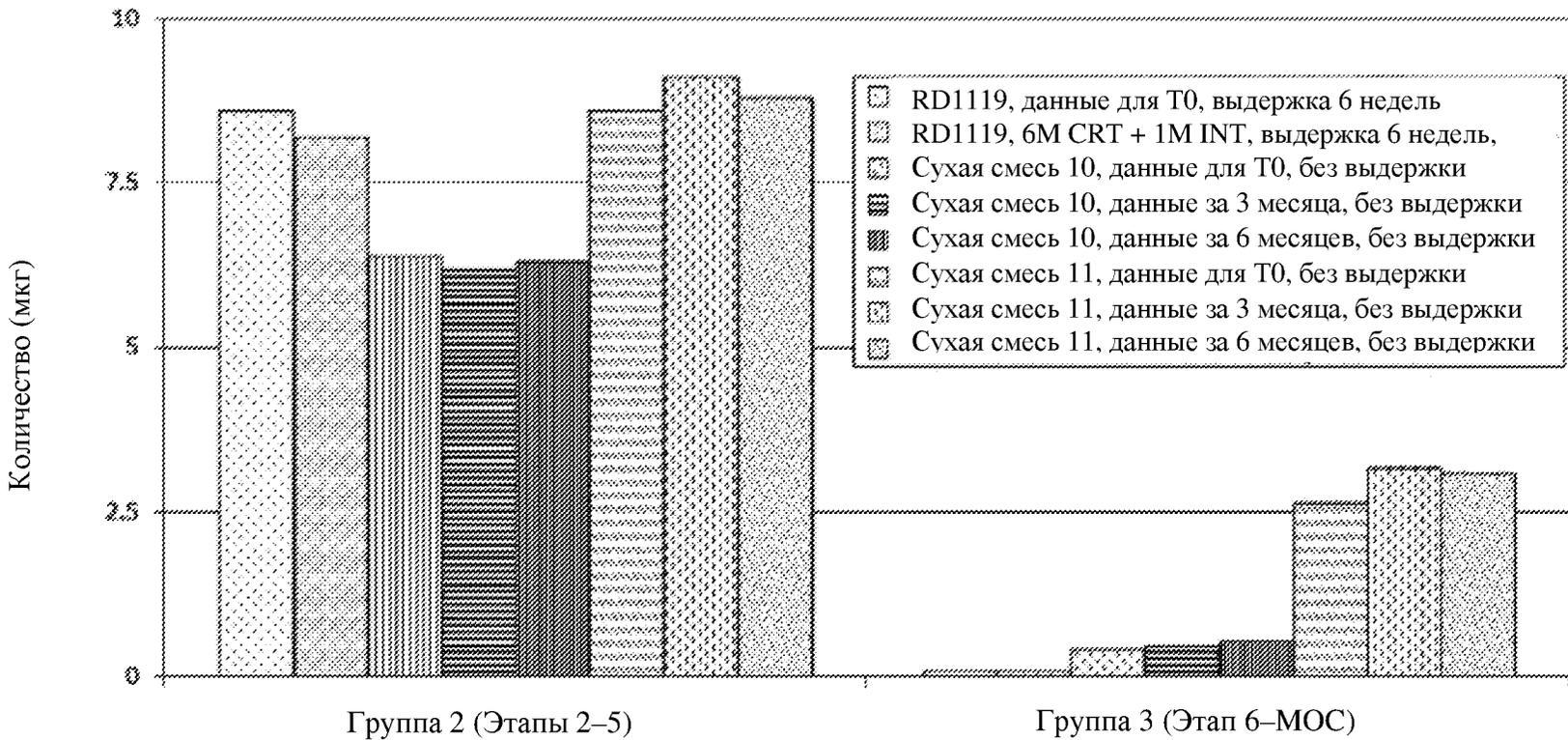
Фиг. 23



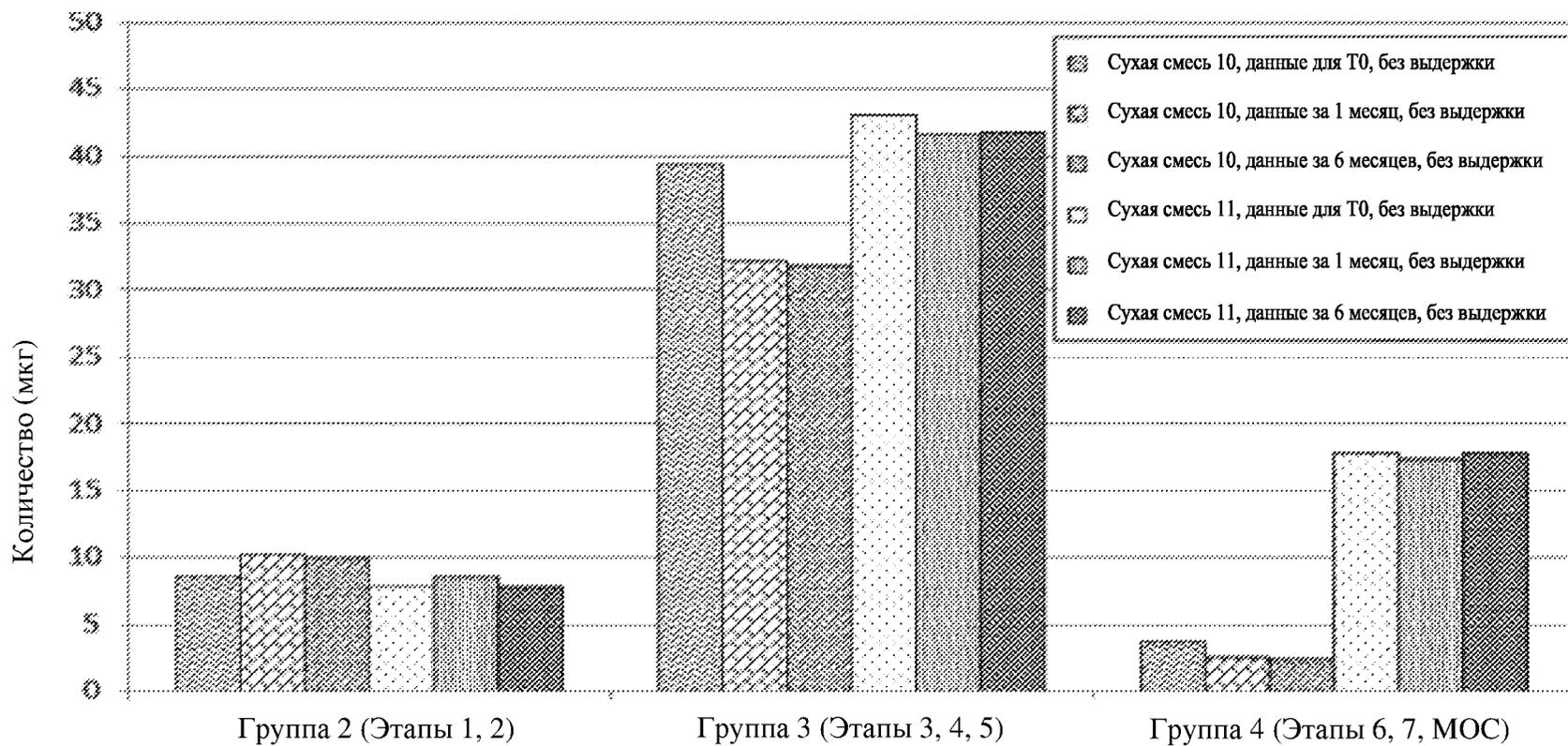
Фиг. 24



Фиг. 25



Фиг. 26



Фиг. 27