



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011152515/14, 30.06.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.06.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
01.07.2009 US 61/222,209

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2013 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 27.12.2014 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US20070181123A1 (HOUZEGO), 09.08.2007 WO2009008832A1 (ASTRAZENECA AB), 15.01.2009 WO2008008021A1 (ASTRAZENECA AB), 17.01.2008 DE19522415A1 (ASTA MEDICA AG), 02.01.1997, реферат RU2007105156A (Лабораториос Алмиралл С.А.), 27.08.2008, реферат

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 01.02.2012

(86) Заявка РСТ:
SE 2010/050749 (30.06.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/002406 (06.01.2011)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

**ХЬЕЛЛЬГРЕН Пер Арне (NO),
ЛАСТОВ Орест (SE),
РЕММЕЛЬГАС Йохан (SE),
СВЕНССОН Мортен (SE)**

(73) Патентообладатель(и):

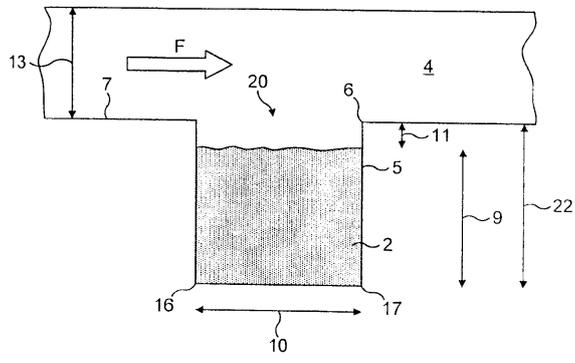
АстраЗенека АБ (SE)

(54) УСТРОЙСТВО РАЗДАЧИ И СПОСОБ УВЕЛИЧЕНИЯ ПОРОШКООБРАЗНОГО СРЕДСТВА В ПОТОК ВОЗДУХА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине. Устройство для ингаляции по меньшей мере одной дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке содержит содержащую порошкообразное средство полость, которая выполнена с возможностью открытия в проточный проход. Проточный проход выполнен с возможностью направления вдыхаемого потока воздуха через отверстие полости.

Циркулирующий поток тем самым создается в полости благодаря явлению запускаемого сдвигом потока в полости. Порошкообразное средство увлекается в циркулирующий поток, и дезагрегируется перед выходом из полости, и вовлекается в поток воздуха вдоль проточного прохода. Группа изобретений позволяет эффективнее осуществлять дезагрегацию порошка перед его вводом. 3 н. и 33 з.п. ф-лы, 16 ил.



Фиг.1

RU 2536826 C2

RU 2536826 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011152515/14, 30.06.2010

(24) Effective date for property rights:
30.06.2010

Priority:

(30) Convention priority:
01.07.2009 US 61/222,209

(43) Application published: 10.08.2013 Bull. № 22

(45) Date of publication: 27.12.2014 Bull. № 36

(85) Commencement of national phase: 01.02.2012

(86) PCT application:
SE 2010/050749 (30.06.2010)

(87) PCT publication:
WO 2011/002406 (06.01.2011)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):
**KJELLGREN Per Arne (NO),
LASTOW Orest (SE),
REMMELGAS Johan (SE)**

(73) Proprietor(s):
AstraZeneca AB (SE)

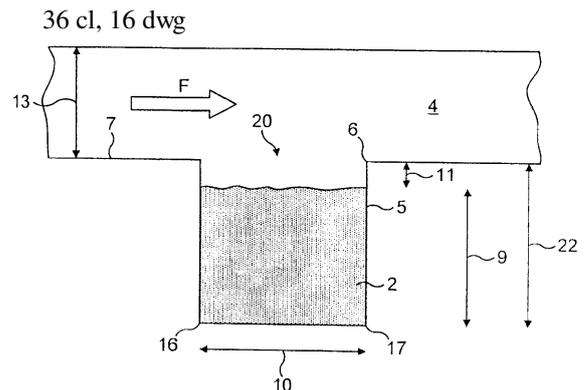
(54) **DELIVERY DEVICE AND METHOD FOR INCREASING POWDER SUPPLY INTO AIR FLOW**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine. An inhaler of at least one dose of a drug powder in an air flow comprises a powder container configured to be opened into a flow passage. The flow passage is configured to deliver the inhaled air flow through apertures of the container. That thereby generates the circulating flow by an effect caused by the flow shear in the container. The powder is entrained into the circulating flow and disaggregated before escaping from the container, and trapped into the air flow along the flow passage.

EFFECT: group of inventions enables the effective disaggregation of the powder before administered.



Фиг. 1

RU 2 536 826 C 2

RU 2 536 826 C 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к устройству и способу для увлечения в поток воздуха порошкообразного лекарственного средства, находящегося в полости. Настоящее изобретение также относится к устройству раздачи лекарственного средства с содержащей порошкообразное средство полостью.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Существует много устройств для введения порошкообразных лекарственных средств в легкие, которые используют пропелленты, такие как сжатый газ, например, воздух, или пропелленты на основе сжиженного газа, чтобы осуществлять раздачу и распылять лекарственное средство.

Существует также большое количество известных приводимых в действие дыханием устройств ингаляции для введения порошкообразного лекарственного средства в легкие, которые имеют мундштуки, через которые вдыхают лекарственное средство. Патенты Великобритании №1521000, №1520062, №1472650 и №1502150 раскрывают более сложные устройства, в которых вся капсула вставлена в устройство, обеспечивая, таким образом, отсутствие высыпания лекарственного средства до ингаляции, при этом доступ к лекарственному средству получают, прокалывая капсулу или разрезая ее пополам в устройстве раздачи. При вдохе воздух протекает в капсулу или через нее, при этом порошкообразное средство внутри капсулы выпускается в воздушный поток и поступает в рот.

Патент США №4210140 раскрывает устройство, в котором доступ к порошкообразному лекарственному средству получают, разделяя половины капсулы так, чтобы лекарственное средство было высвобождено к подходящему положению для увлечения в поток воздуха, вызванный вдохом.

Патент США №6655381 относится к узлу для предварительно отмеренной дозы для последовательной доставки точных доз лекарственного средства для приводимого в действие дыханием сухого порошкового ингалятора. Узел содержит колпачок, ограничивающий проход доставки сухого порошкообразного средства для обеспечения поступления воздуха в отверстие доставки сухого порошкообразного средства вихревой камеры приводимого в действие дыханием сухого порошкового ингалятора, и кассету, содержащую большое количество резервуаров для хранения предварительно отмеренных доз сухого порошкообразного средства. Либо кассета, либо колпачок выполнен с возможностью перемещения относительно другого для последовательного размещения резервуара внутри прохода доставки колпачка. Вызванное дыханием низкое давление в выходном отверстии ингалятора приводит к тому, что поток воздуха, проходящий через проход доставки сухого порошкообразного средства узла и в отверстие доставки сухого порошкообразного средства, захватывает сухое порошкообразное средство из резервуара, помещенного в проход для ингаляции пациентом, использующим ингалятор. Проход вблизи резервуара снабжен трубкой Вентури, предназначенной для создания потока через резервуар и захвата оттуда порошкообразного средства.

В патенте США №4446862 (авторы Baum и др.) описан ингалятор, в котором доступ к порошкообразному лекарственному средству достигается путем растягивания половинок капсулы друг от друга, в результате чего нижняя часть капсулы остается удерживаемой в устройстве в вертикальном положении, причем ее открытый конец размещается заподлицо с нижней поверхностью, выполненной в форме диска ингаляционной камеры. Вокруг половины окружности камеры отстоящими на некоторое расстояние друг от друга расположено некоторое количество входных отверстий для

воздуха, а напротив них выходное отверстие для воздуха большего размера, ведущее к мундштуку. При выполнении вдоха воздух всасывается через камеру и через открытый раскрыв капсулы. Говорится, что это может создать эффект резонанса в капсуле, похожий на эффект, который вызывает звук, производимый путем продувки воздуха поперек отверстия в горлышке бутылки.

В заявке на патент США №2009/114220 (автор Boehringer) раскрыт порошковый ингалятор, в котором содержащая порошкообразное средство полость имеет отверстие для выхода воздуха на нижнюю поверхность прохода воздушного потока, который сужается в области выходного отверстия. Полость также имеет входное отверстие для воздуха, который не открыто в проточный проход. Поток Вентури создается путем сужения прохода потока рядом с выходным отверстием, что приводит к низкому давлению в этой области, когда поток генерируется путем выполнения вдоха пользователем. Воздух, таким образом, втягивается через полость от входного отверстия к выходному отверстию, а затем в проточный проход.

В заявке на патент США №2009/0084379 (автор Baxter) описан ингалятор для раздачи одной дозы, подходящий для инсулина. Лекарственное средство хранится в полости с отверстием круглой или овальной формы. Полость имеет глубину, превышающую ее длину в направлении потока. Проточный проход, проходящий от входного отверстия к мундштуку, проходит через верхнюю часть полости; дно и потолок прохода плавно изогнуты и расходятся на расположенной выше по потоку и ниже по потоку стороне полости, причем самая узкая часть прохода расположена вблизи полости. Говорят, что в полости создан «запускаемый в полости поток», так что порошок вытягивается из полости и поступает в воздушный поток.

В международной патентной заявке №2009/152477 (автор Mannkind) раскрыт ингалятор для раздачи одной дозы, подходящий для инсулина, с полостью для хранения лекарственного средства, которая имеет глубину, превышающую ее длину в направлении потока. Полость имеет крышку, в которой выполнено одно или несколько выходных отверстий, тогда как входное отверстие выполнено в верхней расположенной ниже по потоку стенке полости. При использовании воздух втягивается во входное отверстие и создается циркулирующий поток воздуха, который выходит вверх из выходных отверстий, расположенных в крышке.

Несмотря на существование многочисленных известных устройств имеется необходимость в устройстве, в частности в ингаляторе с несколькими полостями, который имеет простую конструкцию и, следовательно, не является дорогим, компактен и прост в эксплуатации, но при этом также обеспечивает возможность эффективного опорожнения полости от порошкообразного средства. Последовательное и эффективное опорожнение важно, частично чтобы избежать потери дорогого лекарственного средства, оставляя его в устройстве, но что более важно, чтобы не допустить загрязнения устройства остаточным порошкообразным средством и случайного его вдыхания при последующем использовании устройства.

Существует также необходимость в устройстве, которое эффективно осуществляет дезагрегацию порошкообразного средства перед его вводом. Предпочтительно, чтобы процесс дезагрегации приводил к тому, чтобы значительная доля частиц порошкообразного средства находилась в определенном диапазоне аэродинамического размера. Это часто называют классификацией частиц порошкообразного средства. Различные способы, обеспечивающие выполнение дезагрегации, описаны в предшествующем уровне техники. Например, извилистые проточные проходы могут привести к дезагрегации частиц, по мере того как частицы ударяют в стенки проточного

прохода. В качестве альтернативы в сам проточный проход, ниже по потоку от полости порошкообразного средства или резервуара, могут быть помещены препятствия. Другой возможностью является вибрация или встряхивание. В патенте США №4446862, упомянутом выше, предусмотрены капсулы, которые быстро перемещаются при вдохе для разрыхления содержимого порошкообразного средства и тем самым содейств
5 для дезагрегации сильно сцепленных или уплотненных порошкообразных средств.

Устройства, использующие средства дезагрегации в расположенном ниже по потоку проточном проходе, при использовании могут стать засоренными или загрязненными, поскольку лекарственное порошкообразное средство может накапливаться на этих
10 расположенных ниже по потоку средствах. Несомненно, предпочтительно уменьшить или предотвратить риск введения неточного количества лекарственного порошкообразного средства. Там, где порошкообразное средство оседает на расположенных ниже по потоку средствах дезагрегации, возникает риск того, что накопленное порошкообразное средство из нескольких доз может внезапно отделиться
15 от этих расположенных ниже по потоку средств (например, если устройство уронено), в результате чего пациент получает значительную передозировку.

Целью изобретения является по меньшей мере смягчение некоторых или всех из перечисленных выше проблем.

Тенденция в области ингаляторов с сухим порошкообразным средством заключается
20 в том, чтобы те имели мелкие полости, в которых поток направлен так, чтобы увлекать частицы и эффективно опорожнять полости. В особенности для больших доз порошкообразного средства использование мелких полостей может привести к тому, что устройства будут относительно большими, поскольку такая полость может занимать относительно большую площадь.

Изобретатели к удивлению обнаружили, что относительно глубокая полость может
25 быть опорожнена очень эффективно за счет оптимизации конструктивных параметров устройства для максимизации проявления явления запускаемого сдвигом потока в полости порошкообразного средства. Изобретатели исследовали различные формы полости и геометрических параметров полости и проточного прохода поверх полости,
30 и сравнили их эффективности опорожнения и дезагрегации, используя как методы вычислительной гидродинамики, так и физические прототипы.

Концепция запускаемого сдвигом потока в полости в целом состоит в том, что
35 вращающийся поток в полости может возникнуть в результате прохождения потока текучей среды через отверстие в полость (отличается от направления потока в полость или использования потока воздуха для создания низкого давления с помощью эффекта Вентури выше отверстия полости для втягивания в него потока текучей среды). Поток стремится повернуться цилиндрическим образом.

В патенте США №4446862, упомянутом выше, описано устройство, в котором поток воздуха пропускают через отверстие в отделенной нижней половине стандартной
40 фармацевтической капсулы, захватывая тем самым порошкообразное средство. Изобретатели настоящего изобретения считают, что некоторый запускаемый сдвигом поток в полости может также иметь место в этом устройстве предшествующего уровня техники и что это явление может частично объяснить полученные в этом документе результаты. Тем не менее изобретатели считают, что форма полости может не позволить
45 развиться характеристикам цилиндрического вращающегося потока запускаемого сдвигом потока в полости.

В заявке на патент США №2009/0084379 (автор Baxter), упомянутой выше, также используется явление запускаемого сдвигом потока в полости, но опять же изобретатели

считают, что форма полости и/или проточного прохода не является оптимальной.

Это несколько противоречит здравому смыслу, что создание цилиндрического вращающегося потока в содержащей порошкообразное средство полости может привести к быстрому и эффективному опорожнению полости, а не просто вызовет увлечение порошкообразного средства во вращающемся потоке. Тем не менее изобретатели настоящего изобретения обнаружили, что порошкообразное средство может быть быстро переведено из вращающегося потока в прямолинейный поток выше полости, а не оставаться в течение длительного периода времени увлеченным во вращающемся потоке.

Изобретатели обнаружили, что эффект запускаемого сдвигом потока в полости, преимущественно в относительно глубокой полости, может быть оптимизирован путем управления одним или несколькими параметрами, такими как конструкция проточного прохода, форма полости, перепад давления, скорость потока и объемный расход. Изобретатели к удивлению обнаружили, что в глубокой полости может быть весьма эффективно достигнуто не только быстрое опорожнение полости, но также и дезагрегация и классификация порошкообразного средства в полости, используя явление запускаемого сдвигом потока в полости.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с одним вариантом выполнения изобретения ингалятор с сухим порошкообразным средством для осуществления раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке содержит проточный проход и полость для хранения порошкообразного средства с отверстием, причем отверстие полости выполнено в стенке проточного прохода, а проточный проход выполнен с возможностью направления потока воздуха через отверстие полости, и при этом отверстие полости имеет форму четырехугольника, такую как прямоугольная или трапециевидная, а длина отверстия полости в направлении потока имеет значение (i) от 50% до 150% от глубины полости и (ii) по меньшей мере 80% от максимальной длины полости в направлении потока.

Радиус кромки отверстия может иметь значение от 0,001 мм до 0,5 мм, предпочтительно от 0,01 мм до 0,3 мм. Изобретатели полагают, что отверстие полости этой формы может более эффективно способствовать цилиндрическому характеру потока запускаемого сдвигом потока в полости, чем, скажем, круглые или овальные отверстия. Отверстие, предпочтительно, может иметь соотношение сторон в диапазоне от 1,5 до 4,0, более предпочтительно от 1,8 до 3,5, еще более предпочтительно от 2,6 до 3,2. Большой размер предпочтительно совпадает с направлением потока в проточном проходе.

Предпочтительно длина отверстия полости в направлении потока может иметь значение между 105% и 140% от глубины полости, более предпочтительно между 110% и 135%. Изобретатели полагают, что это может способствовать запускаемому сдвигом потоку в полости.

Проточный проход предпочтительно является оконтуренным, чтобы избежать направление потока в полость, например, отверстие полости может быть выполнено в плоской стенке проточного прохода, предпочтительно также с параллельной стенкой, расположенной напротив отверстия полости.

Изобретатели полагают, что ингалятор с указанной выше геометрией и размерами может при использовании человеком создавать поток воздуха с правильными характеристиками, приводящими к эффективному опорожнению и дезагрегации содержащегося в полости порошкообразного средства. Предпочтительно, максимальная

высота проточного прохода вблизи полости может иметь значение от 0,5 до 4 мм, предпочтительно от 0,5 мм до 3 мм, более предпочтительно от 1 мм до 2 мм.

Предпочтительно, проточный проход может быть выполнен для создания по существу однонаправленного потока через отверстие полости. Это будет отличаться, например, от потока через полость, описанного в патенте США №4446862, который имеет (на виде сверху) форму веера: хотя этот поток имеет общую направленность, которую можно считать вдоль линии симметрии веера, он не может быть описан как «однонаправленный». Более того, высота проточного прохода вблизи полости в патенте США №4446862, которая имеет значение 10 мм или более, может привести к существенным вертикальным отклонениям в потоке.

Предпочтительно, максимальная ширина (см. определение ниже) проточного прохода в области полости может составлять от 2 мм и 6 мм. Площадь поперечного сечения прохода вблизи полости может поэтому иметь значение в диапазоне от 1 мм^2 до 20 мм^2 , предпочтительно от 3 мм^2 до 10 мм^2 .

В соответствии с другим вариантом выполнения изобретения ингалятор с сухим порошкообразным средством для осуществления раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке содержит проточный проход и полость для хранения порошкообразного средства с отверстием, причем отверстие полости выполнено в стенке проточного прохода, а проточный проход выполнен с возможностью направления потока воздуха через отверстие полости и при этом длина отверстия полости в направлении потока имеет значение (i) от 50% до 150% от глубины полости, и (ii) по меньшей мере 80% от максимальной длины полости в направлении потока, отличающийся тем, что максимальная высота проточного прохода в непосредственной близости полости имеет значение между 0,5 мм и 4 мм.

Другим фактором, который, по мнению изобретателей, может способствовать запуску сдвигу потока в полости, является геометрия нижнего переднего и/или заднего края полости по отношению к направлению потока. Они могут предпочтительно иметь радиус от 1 мм до 3 мм, предпочтительно между 1,5 мм и 2,5 мм (что отличается от радиуса кромки отверстия полости и вертикальных углов/краев полости, как было отмечено выше).

Полость сама по себе может иметь глубину, как определено ниже, со значением от 3 мм до 10 мм, предпочтительно от 4 мм до 6 мм. Максимальная длина в направлении потока может составлять от 3 мм до 10 мм, предпочтительно от 4 мм до 7 мм. Средняя ширина полости может иметь значение между 1 мм и 5 мм, предпочтительно между 1,5 мм и 3 мм. Помимо определения необходимого объема для хранения лекарственного порошкообразного средства в ингаляторе с сухим порошком изобретатели также считают, что эти приведенные выше размеры будут способствовать эффективному опорожнению и дезагрегации.

Первоначальные работы изобретателей проводились с полостью простой кубической формы (см., например, Фиг.1). Были созданы физические модели таких полостей, которые были наполнены порошком и испытаны, причем результаты записывались с использованием методов высокоскоростного видео. Наблюдалось такое опорожнение полости, какое показано на Фиг.3а-3с). В попытке повысить рабочие характеристики форма полости была изменена с целью включения большого радиуса (порядка 2 мм) на нижнем расположенном выше по потоку краю, поскольку это отражало модель эрозии порошкообразного средства во время процесса опорожнения. Было установлено, что это улучшает опорожнение полости.

Дальнейшая работа с использованием методов вычислительной гидродинамики

(более подробно см. ниже) привело к получению настоящей самой известной формы полости, которая имеет большой радиус как на расположенном выше по потоку, так и на расположенном ниже по потоку нижнем крае полости.

Предпочтительно, возмущающий поток элемент может выступать из стенки проточного прохода, причем возмущающий поток элемент расположен своим самым расположенным выше по потоку концом на расстоянии от 1 мм до 20 мм выше по потоку от полости, предпочтительно на расстоянии от 2 мм до 10 мм, более предпочтительно на расстоянии от 3 мм до 7 мм. Изобретатели полагают, что этот возмущающий поток элемент или элементы может увеличивать турбулентность потока через полость, которая, в свою очередь, может увеличить турбулентность индуцированного вращающегося потока в полости. Изобретатели полагают, что это может увеличить эффективность, с которой полость опорожняется от порошкообразного средства.

Работа с использованием методов вычислительной гидродинамики с различными конструкциями возмущающего поток элемента подтвердила, что может быть получена заметно улучшенные рабочие характеристики. Точная форма и боковое расположение элемента может иметь эффект, но не являются критическими.

Возмущающий поток элемент может выступать из стенки, в которой выполнено отверстие полости (т.е. из «дна» прохода). Элемент может проходить по всей высоте прохода или по всей ширине прохода, но предпочтительно он проходит только на расстояние от 1% до 50%, более предпочтительно от 1% до 20% от ширины и/или высоты прохода. Площадь поперечного сечения элемента в направлении потока может быть равна от 1% до 25% от площади поперечного сечения проточного прохода (перпендикулярно потоку) в непосредственной близости от элемента. Предпочтительно, площадь поперечного сечения элемента составляет от 3% до 20%, более предпочтительно от 5% до 15% от площади поперечного сечения проточного прохода в непосредственной близости от элемента.

Предпочтительно, элемент крышки может быть связан с полостью и выполнен с возможностью перемещения между первым положением, в котором полость закрыта, и вторым положением, в котором полость открыта, а элемент крышки задает часть границы проточного прохода.

В некоторых случаях, например, если требуется ввести два отдельных лекарственных средства в одной и той же ингаляции, предпочтительно иметь вторую полость для хранения порошкообразного средства с отверстием в проточный проход, расположенным ниже по потоку от первой указанной полости. Крышка, упомянутая выше, может закрывать или открывать обе полости, когда она перемещается между своим первым и вторым положениями.

Устройство может иметь большое количество проточных проходов, расположенных по окружности круга, причем проточные проходы расположены таким образом, что направление потока является радиальным по отношению к указанному кругу, при этом по меньшей мере одна из указанных полостей для хранения порошкообразного средства связана с каждым проточным проходом. Таким образом, может быть получен имеющий удобную форму ингалятор с несколькими дозами. Полости могут быть выполнены в имеющем форму диска элементе, который может быть выполнен с возможностью поворота относительно мундштука ингалятора, чтобы последовательно приводить в совмещение с мундштуком неиспользованные содержащие порошкообразное средство полости. В таком устройстве, как это, отверстие полости может предпочтительно иметь форму трапеции с линией симметрии, расположенной вдоль направления потока в

проточном проходе. Это расположение может содействовать увеличению количества полостей, которые могут поместиться в диск заданного размера.

В устройстве с несколькими дозами, как описано выше, поток может быть направлен радиально наружу, с входным отверстием, расположенным недалеко от центра устройства, и с мундштуком, расположенным на периферии. В этом случае направление потока в полости с отверстием в форме трапеции может быть от конца отверстия меньшего размера к концу отверстия большего размера. В качестве альтернативы устройство может иметь входное отверстие, расположенное на периферии, и центрально расположенный мундштук, причем в этом случае поток через полость в форме трапеции может иметь направление от конца отверстия большего размера к концу отверстия меньшего размера.

В соответствии с другим вариантом выполнения изобретения устройство для осуществления раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке содержит (а) полость для хранения порошкообразного средства с отверстием и (б) элемент крышки, выполненный с возможностью перемещения между первым положением, в котором полость закрыта, и вторым положением, в котором полость открыта, причем когда элемент крышки расположен во втором положении, он образует часть границы проточного прохода, при этом отверстие полости выполнено в стенке проточного прохода, а проточный проход выполнен с возможностью направления потока воздуха через отверстие полости, причем длина отверстия полости в направлении потока составляет от 50% до 150% от глубины полости, а максимальная высота проточного прохода вблизи полости имеет значение между 0,5 мм и 4 мм.

Предпочтительно, длина отверстия полости в направлении потока составляет по меньшей мере 80% от максимальной длины полости в направлении потока.

В некоторых случаях, например, если требуется ввести два отдельных лекарственных средства в одной и той же ингаляции, предпочтительно иметь вторую полость для хранения порошкообразного средства с отверстием в проточный проход, причем вторая полость закрыта, когда элемент крышки находится в первом положении, и открыта, когда элемент крышки находится во втором положении.

В другом аспекте ингалятор с сухим порошкообразным средством для осуществления раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке содержит проточный проход и полость для хранения порошкообразного средства с отверстием, причем отверстие полости выполнено в стенке проточного прохода, а проточный проход выполнен с возможностью направления потока воздуха через отверстие полости, и при этом длина отверстия полости в направлении потока имеет значение (i) от 50% до 150% от глубины полости и (ii) по меньшей мере 80% от максимальной длины полости в направлении потока, отличающийся тем, что проточный проход вблизи полости имеет площадь поперечного сечения в диапазоне от 1 мм² до 15 мм², предпочтительно от 3 мм² до 10 мм².

В ингаляторе для использования человеком общий перепад давления в эксплуатируемом устройстве имеет значение, как правило, между 2 кПа и 6 кПа. Перепад давления в проточном проходе от одного конца полости до другого конца полости будет несколько меньше из-за потери давления в других частях ингалятора, но обычно имеет значение от 0,1 кПа до 5 кПа, предпочтительно от 0,5 кПа до 2 кПа. Для ингалятора, предназначенного для использования человеком, упомянутые выше размеры проточного прохода могут привести к падению давления в этом указанном диапазоне.

В соответствии с другим вариантом выполнения изобретения ингалятор с сухим порошкообразным средством для осуществления раздачи дозы лекарственного

порошкообразного средства в воздушном потоке содержит проточный проход и полость для хранения порошкообразного средства только с одним отверстием, при этом отверстие полости выполнено в стенке проточного прохода, а проточный проход выполнен с возможностью направления потока воздуха через отверстие полости, и
5 причём длина отверстия полости в направлении потока составляет от 50% до 150% от глубины полости, отличающийся тем, что максимальная высота проточного прохода в непосредственной близости от полости имеет значение между 0,5 мм и 4 мм.

В соответствии с другим вариантом выполнения изобретения ингалятор с сухим порошкообразным средством для осуществления раздачи дозы лекарственного
10 порошкообразного средства в воздушном потоке содержит проточный проход и полость для хранения порошкообразного средства только с одним отверстием, при этом отверстие полости выполнено в стенке проточного прохода, а проточный проход выполнен с возможностью направления потока воздуха через отверстие полости, и причём длина отверстия полости в направлении потока составляет от 50% до 150% от
15 глубины полости, отличающийся тем, что проточный проход вблизи полости имеет площадь поперечного сечения в диапазоне от 1 мм² до 15 мм², предпочтительно от 3 мм² до 10 мм².

В другом варианте выполнения изобретение может представлять собой дозированную форму, содержащую соединение или комбинацию, выбранную из списка, который
20 приведен ниже, загруженное в устройство, как описано выше.

Считается, что форма полости имеет большое влияние на рабочие характеристики. Считается, что, поскольку явление запускаемого сдвигом потока в полости имеет тенденцию создавать цилиндрическую вращающуюся структуру потока, полость,
25 имеющая в целом прямоугольную или трапециевидную форму на виде сверху, по меньшей мере для некоторой ее глубины, например для по меньшей мере верхней половины полости (половины, расположенной ближе к отверстию, основываясь на перпендикулярном расстоянии от отверстия полости до самого дальнего конца полости) будет способствовать вращающемуся потоку в полости. Под видом сверху имеется в
30 виду вид, полученный изображением полости в направлении перпендикуляра к плоскости отверстия полости (как определено). Продольная линия симметрии прямоугольного или трапециевидного отверстия предпочтительно ориентирована в направлении воздушного потока в проточном проходе.

В целях получения запускаемого сдвигом потока в полости считается, что отверстие
35 полости в идеале должно иметь площадь поперечного сечения, которая имеет тот же порядок величины, что и максимальное сечение полости в плоскости, параллельной отверстию полости, например по меньшей мере 80% от максимального сечения, предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно приблизительно 100%.

Полость имеет свободное пространство между уровнем заполнения порошкообразным средством (когда поверхность порошкообразного средства плоская и параллельна отверстию полости) и отверстием полости, при этом свободное
40 пространство предпочтительно имеет размер от 1 мм до 6 мм.

Изобретение относится также к замене картриджа, содержащего полость или полости, загруженные лекарственным порошкообразным средством для использования в
45 устройстве, как описано в одном из предшествующих абзацев.

Изобретение также относится к диску с полостями для ингалятора с сухим порошкообразным средством, который может быть выполнен, в целом, в виде твердого диска или кольца, причём диск с полостями содержит большое количество содержащих порошкообразное средство полостей, расположенных по кругу на диске, при этом

каждая полость имеет отверстие в форме трапеции, которое может быть покрыто съемным уплотнением или крышкой, причем длина каждой полости в радиальном направлении составляет от 50% до 150% от глубины полости.

Предпочтительно, длина в радиальном направлении каждой полости может быть по меньшей мере 80% от максимальной длины полости в указанном радиальном направлении.

Предпочтительно, нижние передние и/или задние края полости (33) по отношению к направлению потока могут иметь радиус от 0,5 мм до 3 мм, предпочтительно между 1,5 мм и 2,5 мм, более предпочтительно от 1,75 мм до 2,25 мм.

В соответствии с изобретением устройство, которое описано в одном из предшествующих абзацев, может быть загружено лекарственным порошкообразным средством в полость или полости.

Лекарственное порошкообразное средство может содержать различные активные ингредиенты. Активный ингредиент может быть выбран из любого терапевтического или диагностического агента. Например, активный ингредиент может представлять собой противоаллергическое средство, бронхолитическое средство (например, агонист бета2-адренорецепторов или мускариновый антагонист), бронхоконстриктор, легочный сурфактант, анальгетик, антибиотик, ингибитор тучных клеток, антигистаминное средство, противовоспалительное средство, противоопухолевое средство, анестетик, противотуберкулезное средство, агент для визуализации, сердечно-сосудистый агент, фермент, стероид, генетический материал, вирусный вектор, агент для антисмысловой терапии, белок, пептид, нестероидный агонист глюкокортикоидных рецепторов (GR-рецепторов), антиоксидант, антагонист хемокинов (например, антагонист CCR1), кортикостероид, антагонист CRTh2, антагонист DP1, индуктор гистондеацетилазы, ингибитор IKK2, ингибитор циклооксигеназы (COX), ингибитор липоксигеназы, антагонист рецепторов лейкотриенов, ингибитор миелопероксидазы (MPO), ингибитор p38, ингибитор фосфодиэстеразы (PDE), агонист рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма (PPAR γ), ингибитор протеаз, статины, антагонист тромбосана, сосудосуживающий агент, блокатор ENAC (эпителиального натриевого канала) и их комбинации.

Примеры конкретных активных ингредиентов, которые могут быть включены в лекарственное порошкообразное средство, включают:

(i) антиоксиданты: аллопуринол, эрдостеин, маннит, холиновый эфир N-ацетилцистеина, этиловый эфир N-ацетилцистеина, N-ацетилцистеин, N-ацетилцистеинамид и ниацин;

(ii) антагонисты хемокинов: VX471 (моногидрохлорид (2R)-1-[[2-[(аминокарбонил)амино]-4-хлорфеноксид]ацетил]-4-[(4-фторфенил)метил]-2-метилпиперазина), CCX634, N-{2-[[[(2S)-3-[[1-(4-хлорбензил)пиперидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-2-метилпропил]окси]-4-гидроксифенил]ацетамид (см. WO 2003/051839) и 2-{2-хлор-5-[[[(2S)-3-(5-хлор-1'H,3H-спиро[1-бензофуран-2,4'-пиперидин]-1'-ил]-2-гидроксипропил]окси]-4-[(метиламино)карбонил]феноксид]-2-метилпропановая кислота (см. WO 2008/010765), 656933 (N-(2-бромфенил)-N'-(4-циано-1H-1,2,3-бензотриазол-7-ил)мочевина), 766994 (4-[[[[(2R)-4-(3,4-дихлорбензил)морфолин-2-ил]метил]амино]карбонил]-амино]метил]бензамид), CCX-282, CCX-915, циановирин N, E-921, INCB-003284, INCB-9471, маравирок, MLN-3701, MLN-3897, T-487 (N-{1-[3-(4-этоксифенил)-4-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]этил}-N-(пиридин-3-илметил)-2-[4-(трифторметокси)фенил]ацетамид) и викривирок;

(iii) кортикостероиды: алклометазона дипропионат, амелометазон, беклометазона

дипропионат, будесонид, бутиксокорта пропионат, циклесонид, клобетазола пропионат, дезизобутирилцикпесонид, этипреднола диклоацетат, флуоцинолона ацетонид, флутиказона фуروات, флутиказона пропионат, лотепреднола этабонат (для местного применения) и мометазона фуروات;

5 (iv) антагонисты DP1: L888839 и МК0525;

(v) индукторы гистондеацетилазы: ADC4022, аминоксиллин, метилксантин или теофиллин;

(vi) ингибиторы ИКК2: 2-{[2-(2-метиламино-пиримидин-4-ил)-1Н-индол-5-карбонил]-амино}-3-(фенил-пиримидин-2-ил-амино)-пропионовая кислота;

10 (vii) ингибиторы COX: цефекоксиб, диклофенак натрия, этодолак, ибупрофен, индометацин, мелоксикам, нимесулид, ОС1768, ОС2125, ОС2184, ОС499, ОСD9101, парекоксиб натрия, пицеатаннол, пироксикам, рофекоксиб и валдекоксиб;

(viii) ингибиторы липоксигеназы: аджулемовая кислота, дарбуфелон, дарбуфелона мезилат, дексипрофен-лизин (моногидрат), эталоциб натрия, ликофелон, линазоласт, лонапален, мазопрокол, MN-001, тепоксалин, UCB-35440, велифлапон, ZD-2138, ZD-4007 и зилейтон ((±)-1-(1-бензо[b]тиен-2-илэтил)-1-гидроксимочевина);

(ix) антагонисты рецепторов лейкотриенов: аблукаст, иралукаст (CGP 45715A), монтелукаст, монтелукаст натрия, онтазоласт, пранлукаст, пранлукаст гидрат (мононатриевая соль), верлукаст (МК-679) и зафирлукаст;

20 (x) ингибиторы МРО: производное гидроксамовой кислоты (N-(4-хлор-2-метил-фенил)-4-фенил-4-[[4-пропан-2-илфенил]сульфониламино]метил]-пиперидин-1-карбоксамид), пицеатаннол и ресвератрол;

(xi) агонисты бета2-адренорецепторов: метапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, сальбутамол (например, в виде сульфата), формотерол (например, в виде фумарата), салметерол (например, в виде ксинафоата), тербуталин, орципреналин, битолтерол (например, в виде мезилата), пирбутерол, индакатерол, салметерол (например, в виде ксинафоата), бамбутерол (например, в виде гидрохлорида), кармотерол, индакатерол (номер CAS 312753-06-3; QAB-149), производные форманилида, например 3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-(формиламино)-4-гидроксифенил]-2-гидроксиэтил}-амино)гексил]окси}-бутил)-бензолсульфонамид; 3-(4-{[6-({(2R)-2-гидрокси-2-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этил}амино)гексил]окси}бутил)-бензолсульфонамид; GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444, GSK 678007; и соединение, выбранное из N-[2-(диэтиламино)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-3-[2-(1-нафтил)этокси]пропанамида, N-[2-(диэтиламино)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-3-[2-(3-хлорфенил)-этокси]пропанамида, 7-[(1R)-2-({2-[(3-{[2-(2-хлорфенил)этил]амино}пропил)тио]-этил}амино)-1-гидроксиэтил]-4-гидрокси-1,3-бензотиазол-2(3H)-она и N-циклогексил-N³-[2-(3-фторфенил)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-β-аланинамида, или его фармацевтически приемлемая соль (например, где противоион представляет собой гидрохлорид (например, моногидрохлорид или дигидрохлорид), гидробромид (например, моногидробромид или дигидробромид), фумарат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, 2,5-дихлорбензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, нападизилат (нафталин-1,5-дисульфонат или нафталин-1-(сульфоновая кислота)-5-сульфонат), эдизилат (этан-1,2-дисульфонат или этан-1-(сульфоновая кислота)-2-сульфонат), D-манделат, L-манделат, циннамат или бензоат);

(xii) мускариновые антагонисты: аклидиния бромид, гликопирролат (такой как R,R-, R,S-, S,R- или S,S-гликопиррония бромид), окситропия бромид, пирензепин, телензепин,

тиотропия бромид, 3(R)-1-фенетил-3-(9H-ксантен-9-карбонилокси)-1-азониабицикло [2.2.2]октана бромид, (3R)-3-[(2S)-2-циклопентил-2-гидрокси-2-тиен-2-илацетокси]-1-(2-феноксипропил)-1-азониабицикло[2.2.2]октана бромид, четвертичная соль (такая как [2-((R)-циклогексил-гидрокси-фенил-метил)-оксазол-5-илметил]-диметил-(3-феноксипропил)-аммониевая соль, [2-(4-хлор-бензилокси)-этил]-[2-((R)-циклогексил-гидрокси-фенил-метил)-оксазол-5-илметил]-диметил-аммониевая соль и соль (R)-1-[2-(4-фторфенил)-этил]-3-((S)-2-фенил-2-пиперидин-1-ил-пропионилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октана, где противоион представляет собой, например, хлорид, бромид, сульфат, метансульфонат, бензолсульфонат (безилат), толуолсульфонат (тозилат),
 10 нафталинбиссульфонат (нападизилат или геми-нападизилат), фосфат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, мезилат, малеат, фумарат или сукцинат);

(xiii) ингибиторы р38: 681323, 856553, AMG548 (2-[[[(2S)-2-амино-3-фенилпропил]амино]-3-метил-5-(2-нафталинил)-6-(4-пиридинил)-4(3H)-пиримидинон), Aggr-797, AZD6703, дорамапимод, KC-706, PH 797804, R1503, SC-80036, SCI0469, 6-хлор-5-[[[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)метил]-2,5-диметил-1-пиперазинил]карбонил]-N,N,1-триметил- α -оксо-1H-индол-3-ацетамид, VX702 и UX745(5-(2,6-дихлорфенил)-2-(фенилтио)-6H-пиримидо [1,6-b]пиридазин-6-он);

(xiv) ингибиторы PDE: 256066, арофиллин (3-(4-хлорфенил)-3,7-дигидро-1-пропил-1H-пурин-2,6-дион), AWD 12-281 (N-(3,5-дихлор-4-пиридинил)-1-[(4-фторфенил)метил]-5-гидрокси- α -оксо-1H-индол-3-ацетамид), BAY19-8004 (Bayer), CDC-801 (Calgene), соединение Celgene ((β R)- β -(3,4-диметоксифенил)-1,3-дигидро-1-оксо-2H-изоиндол-2-пропанамид), циломиласт (цис-4-циано-4-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-циклогексанкарбоновая кислота), 2-(3,5-дихлор-4-пиридинил)-1-(7-метоксиспиро[1,3-бензодиоксол-2,1'-циклопентан]-4-ил)этанон (CAS номер 185406-34-2)), (2-(3,4-дифторфенокси)-5-фтор-N-[цис-4-[(2-гидрокси-5-метилбензоил)амино]циклогексил]-3-пиридинкарбоксамид), (2-(3,4-дифторфенокси)-5-фтор-N-[цис-4-[[2-гидрокси-5-(гидроксиметил)бензоил]-амино]циклогексил]-3-пиридинкарбоксамид), ST2820, GPD-1116, ибудиласт, IC 485, KF 31334, KW-4490, лиримиласт ([2-(2,4-дихлорбензоил)-6-[(метилсульфонил)окси]-3-бензофуранил])-мочевина), (N-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксо-1-[3-(3-пиридинилэтинил)фенил]-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид), (N-(3,5-дихлор-4-пиридинил)-4-(дифторметокси)-8-[(метилсульфонил)амино]-1-добензофуранкарбоксамид), ONO6126, ORG 20241 (4-(3,4-диметоксифенил)-N-гидрокси-2-тиазолкарбоксамид), PD 189659/PD 168787 (Parke-Davis), пентоксифиллин (3,7-дигидро-3,7-диметил-1-(5-оксогексил))-1H-пурин-2,6-дион), соединение (5-фтор-N-[4-[(2-гидрокси-4-метил-бензоил)амино]циклогексил]-2-(тиан-4-илокси)пиридин-3-карбоксамид), пикламиласт (3-(циклопентилокси)-M-(3,5-дихлор-4-пиридинил)-4-метоксибензамид), PLX-369 (WO 2006026754), рофлумиласт (3-(циклопропилметокси)-N-(3,5-дихлор-4-пиридинил)-4-(дифторметокси)бензамид), SCH 351591 (N-(3,5-дихлор-1-оксидо-4-пиридинил)-8-метокси-2-(трифторметил)-5-хинолинкарбоксамид), SelCID (TM) CC-10004 (Calgene), T-440 (Tanabe), тетомиласт (6-[2-(3,4-диэтоксифенил)-4-тиазолил]-2-пиридинкарбоновая кислота), тофимиласт (9-циклопентил-7-этил-6,9-дигидро-3-(2-тиенил)-5H-пиразоло[3,4-c]-1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин), TPI 1100, UCВ 101333-3 (N,2-дициклопропил-6-(гексагидро-1H-азепин-1-ил)-5-метил-4-пиримидинамин), V-11294A (Napp), VM554/VM565 (Vernalis) и зардаверин (6-[4-(дифторметокси)-3-метоксифенил]-3(2H)-пиридазинон);

(xv) ингибиторы PDE5: гамма-глутамил[s-(2-йодбензил)цистеинил]глицин, тадалафил, варденафил, сиденафил, 4-фенил-метиламино-6-хлор-2-(1-имидазоллил)-хиназолин, 4-фенил-метиламино-6-хлор-2-(3-пиридил)-хиназолин, 1,3-диметил-6-(2-пропокси-5-

метансульфониламидофенил)-1,5-дигидропиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он и 1-циклопентил-3-этил-6-(3-этокси-4-пиридил)-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

(xvi) агонисты PPAR γ : пиоглитазон, пиоглитазона гидрохлорид, розиглитазона малеат, розиглитазона малеат ((-)-энантиомер, свободное основание), розиглитазона малеат/метформина гидрохлорид и тезаглитизар;

(xvii) ингибиторы протеаз: ингибитор альфа 1-антитрипсинпротеиназы, EPI-HNE4, UT-77, ZD-0892, DPC-333, Sch-709156 и доксициклин;

(xviii) статины: аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин и симвастатин;

(xix) антагонисты тромбксана: раматробан и сератродаст;

(xx) сосудосуживающие агенты: A-306552, амбрисентан, авосентан, BMS-248360, BMS-346567, BMS-465149, BMS-509701, босентан, BSF-302146 (амбрисентан), пептид, связанный с геном кальцитонина, даглутрил, дарусентан, фандосентан калия, фазудил, илопрост, KC-12615 (даглутрил), KC-12792 2AB (даглутрил), липосомальный трепростинил, PS-433540, ситаксентан натрия, ферулат натрия, ТВС-11241 (ситаксентан), ТВС-3214 (М-(2-ацетил-4,6-диметилфенил)-3-[[4-хлор-3-метил-5-изоксазол]амино]сульфонил)-2-тиофенкарбоксамид), ТВС-3711, трапидил, трепростинила диэтаноламин и трепростинил натрия;

(xxi) ENAC: амилорид, бензамил, триамтерен, 552-02, PSA14984, PSA25569, PSA23682 и AER002.

Лекарственное порошкообразное средство может содержать комбинацию двух или более активных ингредиентов, например комбинацию двух или более конкретных активных ингредиентов, перечисленных выше в (i)-(xxi).

В одном варианте выполнения лекарственное порошкообразное средство содержит активный ингредиент, выбранный из мометазона, ипратропия бромид, тиотропия и его солей, салметерола, флутиказона пропионата, беклометазона дипропионата, репротерола, кленбутерола, рофлепонида и солей, недокромила, натрия кромогликата, флунизолида, будесонида, формотерола fumarата дигидрата, тербуталина, тербуталина сульфата, сальбутамола основания и сульфата, фенотерола, 3-[2-(4-гидрокси-2-оксо-3H-1,3-бензотиазол-7-ил)этиламино]-N-[2-[2-(4-метилфенил)этокси]этил]пропансульфонамида гидрохлорида, индакатерола, аклидиния бромид, N-[2-(диэтиламино)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-3-[2-(1-нафтил)этокси]пропанамида или его фармацевтически приемлемой соли (например, дигидробромид); N-циклогексил-N³-[2-(3-фторфенил)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)- β -аланинамида или его фармацевтически приемлемой соли (например, ди-D-манделата); соли [2-(4-хлор-бензилокси)-этил]-[2-((R)-циклогексил-гидрокси-фенил-метил)-оксазол-5-илметил]-диметил-аммония (например, геми-нафталин-1,5-дисульфата); соли (R)-1-[2-(4-фторфенил)-этил]-3-((S)-2-фенил-2-пиперидин-1-ил-пропионилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана (например, бромид или толуолсульфоната); или комбинацию любых двух или более указанных ингредиентов.

Конкретные комбинации активных ингредиентов, которые могут быть включены в лекарственное порошкообразное средство, включают:

(а) формотерол (например, в виде fumarата) и будесонид;

(б) формотерол (например, в виде fumarата) и флутиказон;

(в) N-[2-(диэтиламино)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-3-[2-(1-нафтил)этокси]пропанамида или его фармацевтически приемлемую соль (например, дигидробромид) и соль [2-(4-хлор-бензилокси)-этил]-[2-((R)-циклогексил-гидрокси-фенил-метил)-оксазол-5-илметил]-диметил-аммония

(например, геми-нафталин-1,5-дисульфонат);

(г) N-[2-(диэтиламино)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-3-[2-(1-нафтил)этокси]пропанамид или его фармацевтически приемлемую соль (например, дигидробромид) и соль (R)-1-[2-(4-фтор-фенил)-этил]-3-(S)-2-фенил-2-пиперидин-1-ил-пропионилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана (например, бромид или толуолсульфонат);

(д) N-циклогексил-N³-[2-(3-фторфенил)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-β-аланинамид или его фармацевтически приемлемую соль (например, ди-D-манделат) и соль [2-(4-хлор-бензилокси)-этил]-[2-(R)-циклогексил-гидрокси-фенил-метил)-оксазол-5-илметил]-диметил-аммония (например, геми-нафталин-1,5-дисульфонат);

(е) N-циклогексил-N³-[2-(3-фторфенил)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-β-аланинамид или его фармацевтически приемлемую соль (например, ди-D-манделат) и соль (R)-1-[2-(4-фтор-фенил)-этил]-3-(S)-2-фенил-2-пиперидин-1-ил-пропионилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана (например, бромид или толуолсульфонат).

Предпочтительно, чтобы лекарственное порошкообразное средство было изготовлено в виде препарата в виде упорядоченной смеси, содержащей мелкие порошкообразные частицы активных ингредиентов, удерживаемые частицами-носителями большего размера, например лактозы.

В соответствии с изобретением способ раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке включает пропускание потока воздуха через отверстие в содержащей порошкообразное средство полости, причем длина отверстия полости в направлении потока имеет значение (i) от 50% до 150% от глубины полости и (ii) по меньшей мере 80% от максимальной длины полости в направлении потока, и отличается тем, что максимальная скорость потока в непосредственной близости от отверстия полости равна по меньшей мере 15 м/с, предпочтительно по меньшей мере 20 м/с, более предпочтительно по меньшей мере 30 м/с, более предпочтительно по меньшей мере 40 м/с или не меньше чем 50 м/с. Скорость потока может быть предпочтительно в диапазоне от 15 м/с до 100 м/с, более предпочтительно от 20 м/с до 80 м/с.

Изобретатели полагают, что, создавая поток с этой скоростью через отверстие полости, в полости может быть создан вращающийся поток, который приведет к эффективному опорожнению и дезагрегации. Может, конечно, иметь место изменение потока через поперечное сечение прохода.

Предпочтительно, чтобы масса остаточного активного фармацевтического ингредиента (АФИ) в полости после осуществления раздачи составляла от 0,1% до 10% по массе от общей массы АФИ в полости до начала осуществления раздачи, предпочтительно от 1% до 8%, более предпочтительно от 1% до 5%. Обычной практикой является измерение удержания массы АФИ, а не общей массы порошкообразного средства. Термин "лекарственное порошкообразное средство", используемый в данном описании, означает конечный порошкообразный препарат, в том числе АФИ, частицы носителя и любые другие ингредиенты.

Устройство предназначено быть платформой для доставки широкого спектра порошкообразных препаратов. Поэтому конкретное порошкообразное средство не относится к изобретению. Устройство было протестировано с рядом стандартных и экспериментальных препаратов. Поскольку некоторые из этих препаратов находятся в стадии разработки на момент подачи настоящей заявки и состав препаратов

представляет собой коммерчески важную конфиденциальную информацию, эта информация не включена в эту заявку.

Однако изобретатели считают, основываясь на работе, которая подробно изложена ниже в Примере 6, что поверхностное напряжение сдвига в потоке, моделируемое методами вычислительной гидродинамики, в частности среднее поверхностное напряжение сдвига в нижней части полости (на основе половины перпендикулярного расстояния от плоскости отверстия полости до самого глубокого места в полости), дает хорошую меру опорожнения полости. Несмотря на то что опорожнение будет разным для различных препаратов, изобретатели считают, что для заданного препарата более высокое поверхностное напряжение сдвига в нижней части полости, как правило, приводят к более эффективному опорожнению.

В соответствии с альтернативным вариантом выполнения изобретения способ раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке включает пропускание потока воздуха через отверстие в содержащей порошкообразное средство полости, причем длина отверстия полости в направлении потока имеет значение (i) от 50% до 150% от глубины полости и (ii) по меньшей мере 80% от максимальной длины полости в направлении потока, причем среднее поверхностное напряжение сдвига на нижней части полости составляет по меньшей мере 0,5 Па, предпочтительно по меньшей мере 1 Па, более предпочтительно по меньшей мере 1,5 Па, при этом верхняя граница этого диапазона равняется 20 Па или, предпочтительно, 15 Па. Эти значения основаны на полученных с помощью компьютерного моделирования потока в полости, с помощью усредненного по Рейнольдсу уравнения Навье-Стокса (RAND), турбулентной трехмерной вычислительной гидродинамики (CFD) в стационарном случае с использованием программы Fluent версия 6.3.26 пакета программ ANSYS^(R).

В другом варианте выполнения изобретение включает способ раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке, включает пропускание потока воздуха через отверстие в содержащей порошкообразное средство полости, причем полость имеет только одно отверстие, длина отверстия полости в направлении потока имеет значение от 50% до 150% от глубины полости, отличающийся тем, что максимальная скорость потока в непосредственной близости от отверстия полости составляет по меньшей мере 15 м/с, предпочтительно по меньшей мере 20 м/с, более предпочтительно по меньшей мере 30 м/с, более предпочтительно по меньшей мере 40 м/с или не меньше чем 50 м/с. Скорость потока может быть предпочтительно в диапазоне от 15 м/с до 100 м/с, более предпочтительно от 20 м/с до 80 м/с.

В соответствии с альтернативным вариантом выполнения изобретения способ раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке включает пропускание потока воздуха через отверстие в содержащей порошкообразное средство полости, причем полость имеет только одно отверстие, длина отверстия полости в направлении потока имеет значение от 50% до 150% от глубины полости, при этом среднее поверхностное напряжение сдвига на нижней части полости составляет по меньшей мере 0,5 Па, предпочтительно по меньшей мере 1 Па, более предпочтительно по меньшей мере 1,5 Па, при этом верхняя граница этого диапазона равняется 20 Па или, предпочтительно, 15 Па. Эти значения основаны на полученных с помощью компьютерного моделирования потока в полости, с помощью усредненного по Рейнольдсу уравнения Навье-Стокса (RAND), турбулентной трехмерной вычислительной гидродинамики (CFD) в стационарном случае с использованием программы Fluent версия 6.3.26 пакета программ ANSYS^(R).

Имеется также ряд других параметров потока в полости, которые можно рассчитать

с использованием методов вычислительной гидродинамики, упомянутых выше. Изобретатели не уверены, какой из этих параметров дает лучший показатель эффективности опорожнения полости. Параметры, которые указаны ниже, также могут быть получены из компьютерного моделирования с помощью RAND, турбулентной
5 трехмерной вычислительной гидродинамики (CFD) в стационарном случае с использованием программы Fluent версия 6.3.26 пакета программ ANSYS^(R).

Таким образом, в соответствии с другим вариантом выполнения изобретения способ
раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке
10 включает пропускание потока воздуха через отверстие в содержащей порошкообразное средство полости, причем длина отверстия полости в направлении потока имеет значение (i) от 50% до 150% от глубины полости и (ii) по меньшей мере 80% от максимальной длины полости в направлении потока, при этом средняя кинетическая энергия турбулентности в нижней части полости составляет по меньшей мере $3 \text{ м}^2/\text{с}^2$,
15 предпочтительно по меньшей мере $4 \text{ м}^2/\text{с}^2$, более предпочтительно по меньшей мере $5 \text{ м}^2/\text{с}^2$. Верхняя граница этого диапазона равняется $50 \text{ м}^2/\text{с}^2$, предпочтительно $20 \text{ м}^2/\text{с}^2$.

В соответствии с другим вариантом выполнения изобретения способ раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке включает пропускание
20 потока воздуха через отверстие в содержащей порошкообразное средство полости, причем длина отверстия полости в направлении потока имеет значение (i) от 50% до 150% от глубины полости и (ii) по меньшей мере 80% от максимальной длины полости в направлении потока, причем средний ротор скорости в нижней части полости составляет по меньшей мере 2000 1/с, предпочтительно по меньшей мере 4000 1/с, более предпочтительно по меньшей мере 10000 1/с. Верхняя граница этого диапазона может
25 быть равна 100000 1/с, предпочтительно 50000 1/с, более предпочтительно 20000 1/с.

В соответствии с другим вариантом выполнения изобретения способ раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке включает пропускание
30 потока воздуха через отверстие в содержащей порошкообразное средство полости, причем длина отверстия полости в направлении потока имеет значение (i) от 50% до 150% от глубины полости, и (ii) по меньшей мере 80% от максимальной длины полости в направлении потока, причем средняя скорость потока в нижней части полости составляет по меньшей мере 1,5 м/с, предпочтительно по меньшей мере 3 м/с, более предпочтительно по меньшей мере 4 м/с. Верхняя граница этого диапазона может быть
35 равна 30 м/с, предпочтительно 20 м/с, более предпочтительно 10 м/с.

В соответствии с другим вариантом выполнения изобретения способ раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке включает пропускание
40 потока воздуха через отверстие в содержащей порошкообразное средство полости, причем полость имеет только одно отверстие, длина отверстия полости в направлении потока имеет значение от 50% до 150% от глубины полости, средняя кинетическая энергия турбулентности в нижней части полости составляет по меньшей мере $3 \text{ м}^2/\text{с}^2$, предпочтительно по меньшей мере $4 \text{ м}^2/\text{с}^2$, более предпочтительно по меньшей мере $5 \text{ м}^2/\text{с}^2$. Верхняя граница этого диапазона равняется $50 \text{ м}^2/\text{с}^2$, предпочтительно $20 \text{ м}^2/\text{с}^2$.

В соответствии с другим вариантом выполнения изобретения способ раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке включает пропускание
45 потока воздуха через отверстие в содержащей порошкообразное средство полости, причем полость имеет только одно отверстие, длина отверстия полости в направлении потока имеет значение от 50% до 150% от глубины полости, причем средний ротор

скорости в нижней части полости составляет по меньшей мере 2000 л/с, предпочтительно по меньшей мере 4000 л/с, более предпочтительно по меньшей мере 10000 л/с. Верхняя граница этого диапазона может быть равна 100000 л/с, предпочтительно 50000 л/с, более предпочтительно 20000 л/с.

5 В соответствии с другим вариантом выполнения изобретения способ раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке включает пропускание потока воздуха через отверстие в содержащей порошкообразное средство полости, причем полость имеет только одно отверстие, длина отверстия полости в направлении
10 потока имеет значение от 50% до 150% от глубины полости, причем средняя скорость потока в нижней части полости составляет по меньшей мере 1,5 м/с, предпочтительно по меньшей мере 3 м/с, более предпочтительно по меньшей мере 4 м/с. Верхняя граница этого диапазона может быть равна 30 м/с, предпочтительно 20 м/с, более предпочтительно 10 м/с.

15 Поток в полости, как это определено в любом из представленных выше абзацев, предпочтительно создан исключительно явлением запускаемого сдвигом потока в полости.

Предпочтительно в способе, определенном выше, лекарственное порошкообразное средство содержит соединение или комбинацию, выбранную из списка, который представлен выше.

20 Определения:

Соотношение сторон отверстия полости определено как длина по перпендикуляру (в случае трапециевидной формы длина линии симметрии) отверстия, деленная на среднюю ширину.

25 Термин «высота» в отношении проточного прохода означает перпендикулярное расстояние от стенки прохода, в которой выполнено отверстие полости, до противоположной стенки прохода.

Термин «ширина» в отношении проточного прохода в любом заданном месте в проточном проходе означает кратчайшее расстояние между двумя боковыми стенками в этом месте.

30 Термин «дно» означает стенку проточного прохода, в которой выполнено отверстие полости. Термин «потолок» означает стенку проточного прохода, противоположную дну.

Термин «боковая стенка» в отношении проточного прохода означает стенку проточного прохода, проходящую между дном и потолком.

35 Плоскость отверстия полости означает плоскость, ограниченную краями полости, причем край является интерфейсом между полостью и проточным проходом. Если край не полностью лежит в одной плоскости, то плоскость отверстия полости означает плоскость, которая наиболее точно соответствует краю.

40 Термин «четыреугольник» означает форму с четырьмя прямыми краями, но этот термин не исключает углы с радиусами закругления, как указано в этом документе.

Термин «глубина», в отношении полости, означает перпендикулярное расстояние от плоскости отверстия полости до самой глубокой точки полости.

45 Максимальная длина полости определена как наибольшая длина полости в направлении потока, измеренная в плоскости, параллельной плоскости отверстия полости.

Если такие выражения, как «вверх» и «вниз», используются в отношении устройства, описанного в этом документе, то предполагается, что ориентация устройства такова, что отверстие полости или полостей обращено вверх.

Термин «лекарственное порошкообразное средство» означают все порошкообразные препараты, включая, без ограничения, любые носители, разбавители или покрытия в дополнение к любым активным фармацевтическим ингредиентам.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

5 Настоящее изобретение теперь будет описано в целях иллюстрации более подробно посредством вариантов выполнения и примеров и со ссылками на прилагаемые чертежи, на которых:

Фиг.1 представляет собой схематический вид в поперечном сечении области проточного прохода первого варианта выполнения;

10 Фиг.2 представляет собой схематический вид в поперечном сечении области проточного прохода второго варианта выполнения;

Фиг.3а-3д представляют собой схематические виды в аксонометрии части области проточного прохода, изображенного на Фиг.1, показывающие последовательность операций;

15 Фиг.4 представляет собой схематический вид сверху всего первого варианта выполнения;

Фиг.5 представляет собой разобранный вид в аксонометрии диска полости и опоры первого варианта выполнения;

20 Фиг.6 представляет собой вид сбоку в сечении части третьего варианта выполнения, показывающий диск полости и две полости;

Фиг.7 представляет собой вид в аксонометрии компьютерной модели проточного прохода ингалятора, описанного в патенте США №4446862, используемого в Примере 1;

25 Фиг.8 представляет собой вид сбоку компьютерной модели проточного прохода, изображенной на Фиг.7;

Фиг.9 представляет собой вид в аксонометрии компьютерной модели проточного прохода ингалятора, выполненного в соответствии с изобретением и используемого в Примере 2;

30 Фиг.10 представляет собой график, показывающий результаты компьютерного моделирования увлечения порошкообразного средства в проточный проход, изображенный на Фиг.7 и 8, а также в проточный проход, выполненный в соответствии с изобретением;

Фиг.11а представляет собой вид сбоку компьютерной модели проточного прохода, выполненного в соответствии с изобретением;

35 Фиг.11b представляет собой вид сверху полости, изображенной на Фиг.11а;

Фиг.12 представляет собой столбцовую диаграмму, показывающую удержание порошкообразного средства для четырех различных форм полости;

40 Фиг.13 представляет собой график, показывающий степень удержания порошкообразного средства для двух альтернативных конструкций полости и для девяти различных препаратов порошкообразного средства;

Фиг.14а и 14b представляют собой, соответственно, вид сбоку и вид в аксонометрии альтернативной модели проточного прохода устройства, выполненного в соответствии с изобретением;

45 Фиг.15а и 15b представляют собой, соответственно, вид сбоку и вид в аксонометрии альтернативной модели проточного прохода устройства с увеличенной высотой канала; и

Фиг.16 представляет собой вид в аксонометрии диска полости в модификации третьего варианта выполнения.

Пример 1 (предшествующий уровень техники)

Фиг.7 и 8 показывают компьютерную модель проточного прохода устройства, описанного в патенте США №4446862 (см. выше). Эта модель основана на основных вариантах выполнения, описанных в этом патенте предшествующего уровня техники (Фиг.1-4а). Устройство содержит плоскую цилиндрическую проточную камеру 101, в основании которой находится разделенная часть 102 из фармацевтической капсулы стандартного размера 4, содержащая порошкообразное средство для ингаляций. Шесть входных отверстий 103 для воздуха равномерно расположены на половине длины окружности камеры и находятся на нижнем ее конце. Мундштук 104 расположен симметрично напротив входных отверстий 103 для воздуха и имеет диаметр, больший, чем диаметр входных отверстий 103 для воздуха.

Некоторые размеры указаны в патенте США №4446862. Например, диаметр входного отверстия указан имеющим размер 2 мм - см. столбец 6, строка 19, а использование капсулы стандартного размера 4 указано в столбце 7, строка 15. Капсулы 4 размера имеют основание с внутренним диаметром приблизительно 5 мм и с длиной приблизительно 7 мм. Остальные размеры были взяты из Фиг.4а, изменены в масштабе в соответствии со значениями, которые указаны в тексте.

Эта модель была использована для моделирования потока в устройстве с помощью усредненного по Рейнольдсу уравнения Навье-Стокса (RAND), турбулентной трехмерной вычислительной гидродинамики (CFD) в стационарном случае с использованием программы Fluent версия 6.3.26 пакета программ ANSYS^(R).

В патенте США №4446862 перепад давления в устройстве указан как 4,7 см H₂O (приблизительно 0,46 кПа) для получения объемной скорости потока 28,3 л/мин. В процессе CFD моделирования это падение давления создавало объемную скорость потока 21,9 л/мин, которая представляло собой довольно хорошую корреляцию моделируемых результатов с результатом, раскрытом в патенте США №4446862. Чтобы получить объемную скорость потока ближе к заданной скорости, согласно патенту США №4446862 в модели требовалось использовать падение давления 0,76 кПа.

В настоящее время стандартный перепад давления для тестирования конструкций ингалятора равен 4 кПа - это то давление, которое, как правило, создает здоровый пациент. Ослабленный пациент может создавать приблизительно 2 кПа, в то время как пациент атлетического сложения будет создавать приблизительно 6 кПа.

В приведенной ниже таблице показаны четыре набора результатов для различных давлений и соответствующих объемных скоростях потока. Давление в 4 кПа использовалось, поскольку такое значение является современным стандартным условием испытаний. Значения в 0,46 кПа и 0,76 кПа были использованы по причинам, описанным выше, а значение в 0,17 кПа было использовано по причинам, о которых будет сказано ниже при обсуждении Примера 2. Для каждого конкретного случая было рассчитано некоторое число параметров, обозначенных 1-8 в Таблице 1, приведенной ниже, а именно:

Параметр 1: Среднее напряжение сдвига на поверхности полости (Па) по всей полости;

Параметр 2: Среднее напряжение сдвига на поверхности полости (Па) в нижней части полости;

Параметр 3: средняя скорость потока (мс⁻¹) по всей полости;

Параметр 4: средняя скорость потока (мс⁻¹) в нижней части полости;

Параметр 5: Средний ротор скорости (1/с) по всей полости;

Параметр 6: Средний ротор скорости (1/с) в нижней части полости;

Параметр 7: Средняя турбулентная кинетическая энергия ($\text{м}^2/\text{с}^2$) по всей полости; и

Параметр 8: Средняя турбулентная кинетическая энергия ($\text{м}^2/\text{с}^2$) в нижней части
5 полости.

Среднее поверхностное напряжение сдвига на стенке полости для нижней части
полости (на половине расстояния по нормали от плоскости отверстия полости до дна
полости), по мнению изобретателей, считается лучшим индикатором эффективности
опорожнения для этой модели. Напряжение сдвига на стенке определяется следующим
10 образом:

$$w = v/n$$

где w представляет собой молекулярную вязкость, а V/n - градиент скорости по
нормали к стенке.

В Таблице 1 ΔP представляет собой перепад давления в кПа, а Q представляет собой
15 объемную скорость потока в л/мин.

		ПАРАМЕТР							
Р (кПа)	Q (л/мин)	1	2	3	4	5	6	7	8
4,00	66,53	1,72	0,43	2,73	1,18	5000	1800	32,00	3,10
0,46	21,90	0,28	0,06	0,39	0,85	1637	592	2,49	0,26
0,17	12,96	0,10	0,02	0,45	0,19	876	288	0,69	0,06
0,76	28,58	0,45	0,08	1,11	0,49	2133	724	4,70	0,45

Пример 2 - CFD моделирование устройств, выполненных в соответствии с
изобретением

Компьютерная модель устройства, выполненного в соответствии с изобретением,
25 была создана с помощью того же самого программного обеспечения, что было
использовано в Примере 1. Весь ингалятор имеет больше автоматизированных функций
и является более сложным, чем устройство, описанное в патенте США №4446862. В
ингаляторе имеется также два проточных прохода, один из которых проходит через
30 полость порошкообразного средства, и обходной проход. Проточный проход, который
проходит через полость, является немного более извилистым, чем проход в
предшествующем уровне техники, и при этом может существовать умеренно
значительное падение давления, перед тем как проточный проход достигнет полости.
Например, может существовать падение давления в нормальных условиях эксплуатации
35 между 0,01 и 2,0 кПа на части всего проточного прохода, ведущего к полости. Такое
падение давления преимущественно имеет значение в нижней части этого диапазона,
например от 0,1 до 1,0 кПа.

По этим причинам непосредственное сравнение, основанное на общих давлениях и
объемных скоростях потока и т.д., между двумя ингаляторами на самом деле является
40 не лучшим критерием. Тем не менее весь ингалятор был проанализирован с перепадом
давления между входным отверстием для воздуха и мундштуком, равным 4 кПа, причем
результаты показаны в строке 1 Таблицы 2, приведенной ниже. Остальные результаты,
приведенные в Таблице 2, представляют собой результаты для части проточного
прохода, который лучше всего соответствует очень простому проточному проходу
45 устройства, описанного в патенте США №4446862.

Смоделированный проточный проход изображен на Фиг.9. Этот проход точно
представляет собой важную часть потока в отношении опорожнения содержащей
порошкообразное средство полости. Полость показана номером позиции 41, а
проточный проход поверх полости показан номером позиции 42. Размеры полости

приведены в представленной ниже Таблице 3 в колонке «А». Проточный проход вблизи полости имеет высоту 1,5 мм и а ширину 3,1 мм в верхнем по потоку конце и 5,1 мм в нижнем по потоку конце по отношению к направлению потока F. Часть 43 дна проточного прохода 42 на верхней по потоку стороне полости является наклонной.

5 Из этого дна выступает вызывающий турбулентность препятствие или выступ 44 - так называемый «турбулизатор». Цель этой особенности состоит в содействии турбулентности в проточном проходе 42, которая затем передается запускаемому сдвигом потоку в полости 41. В этом примере результаты были получены как с турбулизатором 44 в пути потока, так и без него; все это указано в Таблице.

10 Те же восемь параметров, используемых в Примере 1, были рассчитаны для устройства, выполненного в соответствии с изобретением, причем пронумерованные столбцы в Таблице 2 соответствуют тем же столбцам в Таблице 1.

Четыре из восьми результатов представляют собой параметры, усредненные по всей полости, тогда как другие четыре параметра усреднены только по нижней половине 15 полости. Линия 45 на полпути вниз в полость, изображенную на Фиг.9, показывает разделение между верхней и нижней половинами полости: она находится на половине расстояния по нормали от плоскости отверстия полости до дна полости.

В первой строке приведены результаты для стандартного перепада давления в 4 кПа, полученного компьютерным моделированием всего ингалятора. Приблизительно 20 1 кПа этого перепада давления было «потеряно» на других частях модели ингалятора. Таким образом, для результатов в первой строке падение давления в проточном проходе, показанном на Фиг.9, можно считать равным приблизительно 3 кПа. Модель, используемая для результатов, приведенных в строке 1, включает также и обходной 25 проход, что означает, что объемная скорость потока очень высока по сравнению с другими результатами, приведенными для короткой части проточного прохода, показанного на Фиг.9. Объемная скорость потока только по проточному проходу, изображенному на Фиг.9, показана в скобках.

Остальные результаты приведены для заданного перепада давления только в проточном проходе, изображенном на Фиг.9. Эта часть проточного прохода была 30 выбрана, чтобы быть удовлетворительной по сравнению с устройством, описанным в патенте США №4446862, насколько это возможно. В трех из этих случаев турбулизатор включен в проточный проход. В одном случае турбулизатор был опущен.

35 Таблица 2

			ПАРАМЕТР							
	P (кПа)	Q (л/мин)	1	2	3	4	5	6	7	8
Весь ингалятор - нет турбулизатора	4,00	57,50 (12,1)	3,46	2,00	5,14	4,44	15800	10400	9,67	5,96
с турбулизатором	1,50	11,26	4,17	1,87	5,38	4,36	17661	11012	10,23	5,19
без турбулизатора	1,50	12,86	3,57	1,65	4,73	3,98	15563	10498	8,05	4,58
с турбулизатором	0,46	6,16	1,26	0,37	2,43	1,63	8108	4106	3,08	1,11
40 с турбулизатором	7,00	29,70	19,77	14,10	15,51	15,09	49053	39056	45,96	32,49

В Таблице 2 AP представляет собой перепад давления в кПа, а Q представляет собой объемную скорость потока в л/мин.

Сравнивая результаты, сразу видно, что гораздо более энергичный поток создается в полости устройства, выполненного в соответствии с изобретением, чем в полости 45 устройства, описанного в патенте США №4446862. В строке 4 Таблиц 1 и 2 приложен перепад давления в 0,46 кПа, как указано в патенте США №4446862. Среднее поверхностное напряжение сдвига (параметр 2) в нижней части полости равен 0,37 Па в устройстве, выполненном в соответствии с изобретением, и только 0,06 Па в

устройстве, описанном в патенте США №4446862. Эта разница более чем в 6 раз по параметру, который, как уже говорилось выше, по мнению изобретателей, является лучшим индикатором эффективности опорожнения полости.

Сравнивая строки 1 соответствующих таблиц, где в каждом случае ко всему ингалятору был приложен перепад давления в 4 кПа, значения Параметра 2 равны 3,46 Па и 1,72 Па, соответственно для ингалятора, выполненного в соответствии с изобретением и устройства, выполненного в соответствии с патентом США №4446862 - разница более чем в 2 раза, несмотря на то что потери давления имели место и в других частях ингалятора, выполненного в соответствии с изобретением, и большая часть потока проходила через обходной канал.

В строке 3 Таблицы 2 перепад давления 1,5 кПа приложен поперек проточного прохода без турбулизатора; это приводит к скорости потока в 12,9 л/мин и к среднему поверхностному напряжению сдвига в нижней части полости, равному 3,57 Па. Аналогичная скорость потока в устройстве, выполненном в соответствии с патентом США №4446862, создает среднее поверхностное напряжение сдвига в нижней части полости, равное только лишь 0,02 Па.

Пример 3

Для моделирования движения порошкообразного средства в потоке воздуха в полости, в частности для получения результатов, относящихся к опорожнению полости, был использован метод моделирования вычислительной гидродинамики с помощью RANS турбулентной трехмерной мультифазной модели в нестационарном случае с использованием программы CFX^(R), версия 11.0 пакета программ ANSYS^(R). Программное обеспечение моделировало межфазный перенос импульса с использованием модели дисперсных частиц с размером частиц 50 микрон.

Проточный проход, приведенный в Примере 2 / Фиг.9, без турбулизатора, был сравнен с проточным проходом, приведенным в Примере 1 (модель вычислительной гидродинамики устройства, согласно патенту США №4446862). К каждому проточному проходу была применена объемная скорость потока в 12 л/мин, а в модели полость была изначально заполнена порошком до 2/3 от общего объема полости.

Моделирование было выполнено для первых 100 мс после инициации воздушного потока. Как видно из графика результатов, приведенных на Фиг.10, после 100 мс полость в проточном проходе в соответствии с изобретением была по существу пуста, тогда как полость устройства, описанного в патенте США №4446862, по-прежнему содержала более 90% от первоначальной массы порошкообразного средства. Большее количество порошкообразного средства впоследствии могло быть увлечено в воздушный поток устройства, описанного в патенте США №4446862, если бы моделирование было продолжено, но этот Пример показывает, что по меньшей мере скорость опорожнения полости в устройстве или в проточном проходе, в соответствии с изобретением, было значительно выше, чем в устройстве, описанном в патенте США №4446862. Как правило, для ингаляторов считается предпочтительным увлекать порошкообразное средство за максимально короткий период времени, насколько это возможно.

Пример 4

Со ссылкой на Фиг.11a и 11b изображен проточный проход, выполненный в соответствии с изобретением. Различные размеры полости были изменены в модели вычислительной гидродинамики, упомянутой в Примере 2. Эти размеры показаны на Фиг.11a и 11b, а также в Таблице 3. Радиус кромки показан номером позиции 207 на Фиг.11b, задний радиус показан номером позиции 203 на Фиг.11a, передний (ниже по потоку) радиус показан номером позиции 204, длина показана номером позиции 201,

а глубина показана номером позиции 202. Задняя полуширина показана на Фиг.11b номером позиции 205, а передняя полуширина показана номером позиции 206. Проточный проход, проходящий через полость, показан номером позиции 210, а полость показана номером позиции 211. Направление потока указано стрелкой F. Один альтернативный вариант формы полости, с соответствующими номерами позиций, указывает эквивалентные геометрические характеристики, изображенные на Фиг.11c и 11d. В общей сложности были протестированы шесть конструкций.

Анализ проводился с использованием того же программного обеспечения, что и в Примерах 1 и 2. Модель включала турбулизатор (номер позиции 212 на Фиг.11a). Для каждой геометрии было вычислено среднее поверхностное напряжение сдвига на нижней части полости. Результаты приведены в Таблице 3 ниже.

Конструкция полости	1	2	3	4	5	6
Радиус кромки (мм)	0,3	0,2	0,22	0,2	0,2	0,201
Задний радиус (нижний край выше по потоку) (мм)	2	2,2	2,09	2,16	2,14	2,17
Передний радиус (нижний край ниже по потоку) (мм)	1	2,2	1,8	2,1	2,06	1,8
Длина в направлении потока	4,5	5,5	4,95	5,43	5,5	5,19
Глубина (мм)	4,5	4,2	4,58	4,95	5,5	4,46
Отношение длина/глубина	1,00	1,31	1,08	1,10	1,00	1,16
Задняя полуширина (мм)	0,958	0,8	1,03	1,1	1,3	1,1
Передняя полуширина (мм)	1,35	1,1	0,7	0,67	0,65	0,72
Площадь полости (мм ²)	58,3	57,6	56,9	67,1	79	59
Площадь нижней половины полости (мм ²)	30,4	29,4	28,9	34,3	40,6	30,1
Объем полости (мм ³)	39,13	35,3	32,8	40,5	51,4	35,5
Напряжение сдвига нижней половины полости (Па)	2,08	3,46	4,16	4,34	4,32	4,6

Как видно из результатов, изменение формы полости может оказать существенное влияние на среднее напряжение сдвига. Конструкция А изображена на Фиг.11a и 11b. Это также и конструкция, показанная на Фиг.9. Эта конструкция была разработана с использованием высокоскоростного построения изображения потока порошкообразного средства в физической модели полости, было установлено, что эта форма давала значительно лучшее опорожнение полости, чем простая кубовидная форма с примерно равными соотношениями сторон (длина, глубина, ширина).

Однако результаты вычислительной гидродинамики, приведенные в Таблице 3, неожиданно показали, что значительно лучшие характеристики можно получить путем дальнейшего совершенствования геометрии.

Изменение Конструкции А с увеличением отношения сторон на виде сверху, то есть увеличение отношения длины к ширине, привело к значительно большему поверхностному напряжению сдвига в нижней части полости. Более того, оказалось, что увеличение размера переднего радиуса (то есть, нижнего по потоку радиуса) имело значительный эффект. Эти изменения можно увидеть, например, в Конструкции В, которая изображена на Фиг.11c-11d.

Работа по оптимизации формы полости продолжается, но в настоящее время считается, что лучшая геометрия будет включать передний и задний радиусы со значениями между 1,75 мм 2,25 мм.

Пример 5

Физические прототипы Конструкций А, В, С и F в Примере 4 были созданы с помощью методов быстрой разработки прототипов. Эти модели затем были протестированы путем заполнения их двумя разными препаратами порошкообразного средства, одним очень перспективным, а другим менее. Давление 1,5 кПа было

приложено к каждой конструкции для создания потока воздуха через прототипы, эквивалентные входу очень слабого пациента. Для каждой конструкции были определены значения, описывающие опорожнение, которые выражены в процентах массы активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), остающихся в полости.

5 Результаты показаны на Фиг.12. Закрашенные столбцы представляют собой результаты для более перспективного препарата, тогда как незакрашенные колонки представляют собой менее перспективный препарат. Заметное снижение удержания порошкообразного средства АФИ можно увидеть между Конструкцией А и
10 Конструкцией В, в соответствии с результатами вычислительной гидродинамики, приведенными в Таблице 3. Тем не менее увеличение удержания видно от Конструкции В к Конструкции С, несмотря на то что значение среднего поверхностного напряжения сдвига в вычислении с помощью вычислительной гидродинамики для Конструкции С выше, чем для Конструкции В. Конструкция F показала удержание, в целом аналогичное
15 Конструкции В, хотя и поверхностное напряжение сдвига в вычислении с помощью вычислительной гидродинамики было выше.

Изобретатели полагают, что физические прототипы для Конструкций С и F, в частности для Конструкции С, были плохо сделаны, и это явилось основной причиной
20 увеличения удержания, по сравнению с Конструкцией В. Из Таблицы 3 видно, что Конструкции С и F (и на самом деле также Конструкции D и E) имеют «обратную конусность»: их расположенный выше по потоку конец шире, чем их расположенный
ниже по потоку конец, причем эта форма не подходит для конструкций существующих ингаляторов с несколькими дозами (см. ниже описание третьего варианта выполнения). По этой причине работа с Конструкциями С-F по меньшей мере в настоящий момент
25 приостановлена и внимание сосредоточено на Конструкции В. Однако, по мнению изобретателей, если Конструкции С-F правильно изготовить и заполнить, они будут иметь более низкое удержание порошкообразного средства, чем Конструкция В. Эти Конструкции (С-F) с «обратной конусностью» также могут быть полезны в ингаляторах
различной конструкции.

Пример 6

30 Подобные испытания, как и в Примере 5, были выполнены с помощью прототипов для Конструкций А и В, используя 9 различных стандартных и экспериментальных препаратов порошкообразного средства.

На Фиг.13 изображена зависимость удержания порошкообразного средства в полости для Конструкции А и Конструкции В. Как видно, для каждого препарата Конструкция
35 В показала меньшее удержание порошкообразного средства.

Для обеих форм полости падение давления по сечению проточного прохода равнялось 1,5 кПа. Среднее поверхностное напряжение сдвига в нижней части полости для первоначальной конструкции (рассчитанное в Примере 4) было 2,08 Па, тогда как
40 такое же значение для второй формы (из Примера 4) было 3,46 кПа. Изобретатели считают, что этот результат подтверждает их гипотезу, заключающуюся в том, что среднее поверхностное напряжение сдвига в нижней части полости коррелирует с эффективностью опорожнения.

Пример 7

Несколько иная компьютерная модель проточного прохода для устройства в
45 соответствии с изобретением была создана с целью оценки влияния высоты проточного прохода на рабочие характеристики устройства. Модели для высоты канала в 1,5 мм и для высоты канала в 10 мм показаны соответственно на Фиг.14а, в и 15а, в. Ширина канала была одинаковой для каждой модели, расходящейся слегка в направлении вниз

по потоку и составляет от 3,1 мм в самом узком месте до 5,1 мм в самом широком месте. Конструкция расположенной вверх по потоку части 53 проточного прохода 52 была изменена так, чтобы иметь плоское «дно» 54 (т.е. стенку проточного прохода, в которой выполнена полость). Причиной этого было то, что было обнаружено, что если в модели с увеличенной высотой «потолка» сохранялось наклонное дно (то есть расстояние 55 от «дна» до противоположной стенки), то поток был направлен вверх и в сторону от дна проточного прохода. Наклонной вверх по потоку проход имеет относительно небольшой эффект, когда высота прохода через полость мала (например, приблизительно 1,5 мм), но изобретатели считают, что справедливая оценка влияния увеличения высоты проточного прохода может быть сделана только когда проточный проход продолжает направлять поток через отверстие полости (в противоположность в сторону от него).

Были промоделировано большое число различных высот канала, каждая с полостью 51 Конструкции А (см. Примеры 5 и 6 выше).

Расчеты с помощью вычислительной гидродинамики были выполнены на основе объемной скорости потока в 25 л/мин, проходящего по каналу в каждом конкретном случае. Среднее поверхностное напряжение сдвига в нижней части полости также было рассчитано в каждом конкретном случае с помощью того же самого программного обеспечения, которое использовалось в Примерах 1 и 2, с теми же определениями. Результаты приведены в Таблице 4.

Высота проточного прохода	Среднее поверхностное напряжение сдвига - нижняя половина полости (Па)
1,5	6,6
3	0,99
5	0,05
10	0,03

Как видно, результатом увеличения высоты проточного прохода является резкое снижение среднего поверхностного напряжения сдвига в нижней части полости. Изобретатели считают, что это происходит главным образом за счет снижения скорости потока воздуха через полость.

В настоящей конструкции для того, чтобы сохранить допуски в разумных пределах и иметь легко изготавливаемое устройство, высота проточного прохода должна быть 1,5 мм. Тем не менее в случае необходимости дальнейшего увеличения эффективности опорожнения устройства изобретатели считают, что с уменьшением высоты проточного прохода еще будет легко добиться еще большего увеличения эффективности опорожнения. Предусматривается высота проточного прохода, равная 1 мм или даже 0,5 мм.

Путем интерполяции этих результатов можно получить значение среднего поверхностного напряжения сдвига на нижней части полости для высоты проточного прохода, равной 4 мм, которое будет составлять приблизительно 0,5 Па, основываясь на прямой линии, проведенной между значениями 3 мм и 5 мм, показанными на графике. Это представляет собой значительное значений поверхностного напряжения сдвига, которые созданы устройством, описанным в патенте США №4446862, при эквивалентных условиях.

Пример 8

Были также осуществлены исследования с помощью вычислительной гидродинамики на полостях с простой кубовидной формой и формой капсулы, при этом было установлено, что кубовидной формы полости показали более обнадеживающие

результаты, чем полость с формой капсулы. Скорость опорожнения оказалась чуть меньше для полости с формой капсулы. Тогда как поток в полости кубовидной формы оказался по существу двумерным, поток в полости с формой капсулы оказался трехмерным. Было найдено, что трехмерный поток в полости с формой капсулы приводит к большей концентрации частиц на центральной линии на выходе из полости и рядом с ней. Основное различие заключается в способности содействовать цилиндрической структуре потока. Считается, что полость с формой капсулы не обеспечивает возможность создания цилиндрической структуры потока.

Некоторое число неограничивающих вариантов выполнения изобретения будет теперь описано со ссылкой на Фиг.1-6 и 16.

Первый вариант выполнения изобретения схематически изображен на Фиг.4. Это показано ингаляционное устройство с несколькими дозами, из которого пользователь может вдыхать дозы лекарственного средства в виде сухого порошка. Устройство 1 содержит корпус 23 и мундштук 3. Мундштук 3 может быть открыт путем прямолинейного перемещения крышки 24 мундштука. В модификации этого варианта выполнения (не показана) крышка мундштука шарнирно поддерживается корпусом.

Существенные внутренние части устройства 1, относящиеся к настоящему изобретению, показаны на Фиг.1, 3, 4 и 5. Внутри корпуса 23 расположена дискообразная конструкция 18, содержащая большое количество полостей 5. Диск 18 полости с возможностью вращения поддерживается держателем 19 диска полости. Полости 5 расположены кольцевым образом по периметру диска. Диск 18 имеет большое центральное отверстие 26, который вмещает другие компоненты ингалятора, включая входной канал для воздуха (не показан) и механизм (также не показан) для перемещения диска по кругу для открытия новых полостей для выполнения каждого вдоха. Отдельный проточный канал (не показан) предусмотрен поверх каждой полости 5, при этом верхняя поверхность 25 диска 18 образует нижнюю поверхность канала.

На Фиг.1 схематически показана полость 5 и прилегающий проточный проход 4 первого варианта выполнения. Высота проточного прохода указана номером позиции 13. Полость 5 имеет кубовидную форму, а отверстие 20 полости имеет ободок 6, на котором стороны полости 5 встречаются с нижней стенкой, или «дном» 7 проточного прохода. Полость содержит лекарственное порошкообразное средство 2. Преимуществом является то, что полость имеет форму для обеспечения цилиндрической структуры воздушного потока в полости 5. Цилиндрическая структура воздушного потока в полости создается вокруг оси, расположенной поперечно направлению потока и приблизительно в середине полости. Стороны полости перпендикулярны дну 7.

Теперь со ссылкой на Фиг.1 и 3 более подробно будет описан полный принцип работы устройства 1. Часть проточного прохода 4 имеет плоское дно 7 (т.е. нижнюю стенку прохода, когда устройство имеет обычную ориентацию). Дно 7 имеет отверстие 20, ведущее в содержащую порошкообразное средство полость 5. Прохождение воздушного потока в направлении F потока вдоль проточного прохода и через отверстие 20 создает цилиндрический вращающийся поток в полости 5, благодаря явлению запускаемого сдвигом потока в полости. Частицы порошкообразного средства колеблются в этом энергичном, немного турбулентном, вращающемся потоке и также ударяются в стороны полости. Считается, что как увлечение частиц в энергичный поток, так и столкновение частиц со сторонами полости 5 содействует дезагрегации, приводя препарат в состояние, подходящее для ингаляции. Изобретатели полагают, что частицы порошкообразного средства, увлеченные во вращающийся поток, как правило, будут иметь тенденцию выбрасываться наружу из потока (или, точнее, будет иметь тенденцию двигаться по

касательной к потоку) и, таким образом, выходить из полости и увлекаться в поток воздуха в проходе 4.

Как полость 5, так и отверстие 20 полости имеют длину 10 в направлении F проточного прохода 4, которая равняется 5 мм.

5 Расстояние 11 от верха полости 5 (т.е. плоскости отверстия полости) до верха слоя частиц порошкообразного средства в первоначальном состоянии составляет 1 мм. Это расстояние называется свободным пространством 11 полости. Глубина порошкообразного средства в полости показана номером позиции 9.

10 На сечении сбоку полость является квадратной; внутренние углы полости являются по существу острыми, то есть нижний передний (ниже по потоку) край 16 и нижний задний (выше по потоку) край 17 являются острыми. В модификации первого варианта выполнения (не показана), они могут иметь радиус, равный приблизительно 0,5 мм для того, чтобы придать некоторую направленность вращательному движению созданного циркулирующего потока.

15 Фиг.3а-3d схематически изображают опорожнение полости 5. Воздух проходит по проходу 4 под действием перепада давления, создаваемого вдохом пациента (не показан). Для всего ингалятора этот перепад давления может быть равен от 2 до 6 кПа. Падение давления на участке прохода, показанное на Фиг.3, может иметь значение между 0,5 кПа и 5 кПа. Фиг.3а показывает первоначальное состояние заполненной
20 порошкообразным средством полости 5. Воздушный поток вдоль проточного прохода 4 создается в направлении F потока, и при этом начинается опорожнение полости 5. На Фиг.3b некоторая часть порошкообразного средства 2 уже покинула полость 5, образование циркулирующего потока в полости 5 уже началось, причем видно, что полость 5 уже начала опорожняться в своем нижнем конце. Как видно из Фиг.3с, уровень
25 порошкообразного средства постепенно уменьшается вниз и вверх по потоку. Время, прошедшее от первоначального состояния, изображенного на Фиг.3а, до конечного состояния, изображенного на Фиг.3d, частично зависит от скорости потока и от точного состава порошкообразного средства, но типичное время для этого варианта выполнения составляет приблизительно 300 мс.

30 Второй вариант выполнения изобретения будет теперь описан со ссылкой на Фиг.2. Единственным аспектом, отличающимся от первого варианта выполнения, является форма полости. Номера позиций в этом варианте выполнения такие же, как и для первого варианта выполнения для всех эквивалентных признаков.

Во втором варианте выполнения параллельные передняя и задняя стенки полости 5
35 ориентированы под острым углом относительно вертикали (по нормали к отверстию полости). Отверстие 20 полости также совмещено с дном 7 проточного прохода 4 вблизи полости 5. Считается, что угол наклона стен по отношению к проточному проходу 4 усложняет выход в проточный проход 4 частиц, увлеченных в циркулирующий поток в полости. Таким образом, изобретатели считают, что во втором варианте выполнения
40 степень дезагрегации может быть увеличена, поскольку время, в течение которого лекарственное порошкообразное средство 2 увлекается в энергичный циркулирующий поток и подвергается контакту / воздействию со стенками, увеличивается. С другой стороны, время опорожнения может быть больше для второго варианта выполнения. На Фиг.2 полость изображена расположенной под углом в направлении потока (стрелка
45 F), но в модификации второго варианта выполнения полость может быть расположена под углом в обратном направлении, то есть под углом, показанным на Фиг.2, но имеющим отрицательное значение.

Было установлено, что порошкообразное средство может удерживаться в полости

в нижних верхнем по потоку и нижнем по потоку углах/краях. Чтобы избежать этого, во втором варианте выполнения нижний передний (вниз по потоку) край 17 полости 5 имеет радиус, равный приблизительно 0,5 мм, тогда как нижний задний (вверх по потоку) край 16 имеет радиус, равный приблизительно 1 мм.

5 Третий вариант выполнения изобретения будет теперь описан со ссылкой на Фиг.6, на котором показана часть бокового сечения ингалятора 30 сухого порошкообразного средства с несколькими дозами. Элемент 31 корпуса, вместе с другими компонентами (не показаны) корпуса ингалятора, содержит различные компоненты ингалятора. Тем не менее, на Фиг.6 показаны только те компоненты, которые имеют отношение к
10 изобретению.

Диск 32 полости имеет ряд содержащих порошкообразное средство полостей 33. При использовании, как и в первом варианте выполнения, диск 32 поворачивается с целью приведения отдельных полостей в совмещение с мундштуком (не показан), расположенным на краю устройства. Среди компонентов, не показанных на Фиг.6,
15 имеется механизм для поддержки и продвижения диска полости.

С каждой полостью 33 связан элемент 35 крышки, которая в первоначальном состоянии герметично закрывает полость посредством уплотнительной мембраны 36. В корпусе 31 предусмотрено входное отверстие 34 для воздуха, через которое поступает воздух, когда пациент выполняет вдох через мундштук. Воздух проходит через все
20 устройство по проходу, обозначенному стрелками В на Фиг.6. Поток воздуха, поступивший в устройство, запускает поднятие элемента 35 крышки, который связан с той полостью, которая в настоящее время находится в совмещении с мундштуком. Запускающий и поднимающий крышку механизмы не показаны на Фиг.6,

Элемент 35 крышки на левой стороне Фиг.6 изображен в открытом положении.
25 Видно, что элемент 35 крышки выполняет функцию верхней стенки, или потолка, проточного прохода 37, который проходит через верхнюю часть теперь открытой полости 33. Нижняя стенка, или дно, проточного прохода, образована верхней поверхностью диска 32 полости. Боковые стенки проточного прохода 37 образованы закрытыми элементами 35 крышки 35 на каждой стороне открытого элемента 35.
30 Закрытый элемент 35 крышки показан, например, на правой части Фиг.6, но следует иметь в виду, что имеется целый ряд этих элементов 35 по всему периметру диска 32. В модификации этого варианта выполнения боковые стенки проточного прохода 37 могут быть снабжены отдельными элементами стенки (не показаны), проходящими между элементами 35 крышки.

35 Как видно из приведенного выше описания, полость 33 открывается по существу в то же самое время, в которое поток воздуха проходит по проточному проходу 37 через отверстие полости. Циркулирующий поток воздуха, представленный очень схематично номером позиции 39, создается в полости благодаря явлению запускаемого сдвигом потока в полости.

40 Порошкообразное средство 38 в полости увлекается в циркулирующий поток 39, причем в течение этого времени оно дезагрегируется, а затем дезагрегированное порошкообразное средство впоследствии вовлекается в поток через проточный проход 37, а затем через мундштук к пациенту.

Каждая полость имеет длину, равную 4,5 мм в направлении потока, глубину 5 мм и
45 (на виде сверху) имеет коническую форму в направлении потока, со средней шириной, равной 2,3 мм. Эта полость заполнена порошкообразным средством на глубину 2,5 мм, оставляя свободное пространство, также равное 2,5 мм. Расположенный выше по потоку нижний край полости выполнен с большим радиусом (2 мм), чтобы содействовать

образованию цилиндрического циркулирующего потока. Расположенный ниже по потоку нижний край полости имеет радиус меньшего размера, 1 мм.

Устройство предназначено для использования с отверстиями полости, которые обращены вверх. Однако, поскольку полость открывается, только когда уже имеется
5 поток воздуха в устройстве, считается, что циркулирующий, запускаемый сдвигом поток создается в полости до того, как порошкообразное средство имеет шанс попасть из полости под действием силы тяжести. На самом деле было установлено, что рабочие характеристики устройства в значительной степени не зависят от ориентации.

В модификации третьего варианта выполнения полости имеют форму,
10 представленную в Конструкции В (см. Пример 4). Диск полости модифицированного третьего варианта выполнения, имеющий полости такой формы, показан на Фиг.16. Номера позиций соответствуют аналогичным, показанным на Фиг.6.

Четвертый вариант выполнения изобретения (не показан на чертежах) представляет собой ингалятор с одной дозой, содержащий одну полость с лекарственным
15 порошкообразным средством в простом цилиндрическом пластиковом корпусе с входным отверстием и мундштуком. Полость имеет ту же геометрию, что и одна из полостей, показанная для третьего варианта выполнения, причем проточный проход, проходящий сверху полости, имеет те же размеры. Проточный проход сообщается с входным отверстием для воздуха и мундштуком. Вместо элемента крышки полость
20 герметично закрыта полоской фольги, проходящей снаружи корпуса ингалятора, и которая может быть удалена тянущим усилием.

Формула изобретения

1. Ингалятор для сухого порошкообразного средства для осуществления раздачи
25 дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке, содержащий проточный проход (4, 37, 42, 52, 210) и полость (5, 33, 41, 51, 211) для хранения порошкообразного средства с отверстием (20), причем отверстие полости выполнено в стенке (7, 54) проточного прохода, а проточный проход выполнен с возможностью направления потока воздуха через отверстие полости, при этом (i) отверстие полости
30 имеет форму четырехугольника, такую как прямоугольную или трапециевидную, и (ii) длина (201) отверстия полости в направлении (F) потока имеет значение (i) от 50% до 150% от глубины (202) полости, и (iii) по меньшей мере 80% от максимальной длины полости в направлении потока.

2. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что радиус кромки отверстия (20) полости
35 имеет значение от 0,001 мм до 0,5 мм, предпочтительно от 0,01 мм до 0,3 мм.

3. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что отверстие (20) имеет соотношение сторон в диапазоне от 1,5 до 4,0, более предпочтительно от 1,8 до 3,5, еще более предпочтительно от 2,6 до 3,2.

4. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что длина (201) отверстия полости в
40 направлении (F) потока имеет значение между 105% и 140% от глубины (202) полости, более предпочтительно между 110% и 135%.

5. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что максимальная высота проточного прохода (4, 37, 42, 52, 210) вблизи полости имеет значение от 0,5 до 4 мм, предпочтительно от 0,5 мм до 3 мм, более предпочтительно от 1 мм до 2 мм.

6. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что проточный проход (4, 37, 42, 52, 210)
45 выполнен с возможностью создания по существу однонаправленного потока через отверстие полости.

7. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что максимальная ширина проточного

прохода (4, 37, 42, 52, 210) в области полости составляет от 2 мм и 6 мм.

8. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что нижние передние и/или задние края (17, 16) полости (5, 33, 41, 51, 211) по отношению к направлению потока имеют радиус от 0,5 мм до 3 мм, предпочтительно между 1,5 мм и 2,5 мм, более предпочтительно от 1,75 мм до 2,25 мм.

9. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что из стенки проточного прохода выступает возмущающий поток элемент (44, 212), расположенный своим самым расположенным выше по потоку концом на расстоянии от 1 мм до 20 мм выше по потоку от полости (5, 33, 41, 51, 211), предпочтительно на расстоянии от 2 мм до 10 мм, более предпочтительно на расстоянии от 3 мм до 7 мм.

10. Ингалятор по п.9, отличающийся тем, что возмущающий поток элемент (44, 212) выступает из стенки, в которой выполнено отверстие полости.

11. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что с полостью связан элемент (35) крышки, выполненный с возможностью перемещения между первым положением, в котором полость (33) закрыта, и вторым положением, в котором полость открыта и элемент крышки формирует часть границы проточного прохода (37).

12. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что ниже по потоку от указанной полости вторая полость для хранения порошкообразного средства выполнена с возможностью открытия в проточный проход.

13. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что большое количество проточных проходов (37) расположено по окружности круга, причем проточные проходы расположены таким образом, что направление потока является радиальным по отношению к указанному кругу, и по меньшей мере одна указанная полость (33) для хранения порошкообразного средства расположена в каждом проточном проходе.

14. Ингалятор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что полость или полости загружены лекарственным порошкообразным средством (38).

15. Ингалятор по п.14, отличающийся тем, что лекарственное порошкообразное средство содержит активный ингредиент, выбранный из: мометазона, ипратропия бромида, тиотропия и его солей, салметерола, флутиказона пропионата, беклометазона дипропионата, репротерола, кленбутерола, рофлепонида и солей, недокромила, натрия кромогликата, флунизолида, будесонида, формотерола fumarата дигидрата, тербуталина, тербуталина сульфата, сальбутамола основания и сульфата, фенотерола, 3-[2-(4-гидрокси-2-оксо-3Н-1,3-бензотиазол-7-ил)этиламино]-N-[2-[2-(4-метилфенил)этокси]этил]пропансульфонамида гидрохлорида, индакатерола, аклидиния бромида, N-[2-(диэтиламино)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-3-[2-(1-нафтил)этокси]пропанамиды или его фармацевтически приемлемой соли (например, дигидробромида); N-циклогексил-N³-[2-(3-фторфенил)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-β-аланинамида или его фармацевтически приемлемой соли (например, ди-D-манделата); соли [2-(4-хлор-бензилокси)-этил]-[2-((R)-циклогексил-гидрокси-фенил-метил)-оксазол-5-илметил]-диметил-аммония (например, геми-нафталин-1,5-дисульфата); соли (R)-1-[2-(4-фтор-фенил)-этил]-3-((S)-2-фенил-2-пиперидин-1-ил-пропионилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октана (например, бромида или толуолсульфоната); или комбинацию любых двух или более указанных ингредиентов.

16. Ингалятор по п.1, в котором полость для хранения порошкообразного средства имеет одно отверстие, при этом ингалятор содержит элемент (35) крышки, выполненный с возможностью перемещения между первым положением, в котором полость закрыта, и вторым положением, в котором полость открыта, причем когда элемент крышки

расположен во втором положении, он образует часть границы поточного прохода (37).

17. Устройство по п.16, отличающееся тем, что ниже по потоку от указанной полости вторая полость для хранения порошкообразного средства выполнена с возможностью открытия в проточный проход (37), причем вторая полость также закрыта, когда элемент (35) крышки находится в первом положении, и открыта, когда элемент крышки находится во втором положении.

18. Устройство по п.16 или 17, отличающееся тем, что полость или полости загружены лекарственным порошкообразным средством (38).

19. Устройство по п.18, отличающееся тем, что лекарственное порошкообразное средство содержит активный ингредиент, выбранный из: мометазона, ипратропия бромида, тиотропия и его солей, салметерола, флутиказона пропионата, беклометазона дипропионата, репротерола, кленбутерола, рофлепонида и солей, недокромила, натрия кромогликата, флунизолида, будесонида, формотерола фумарата дигидрата, тербуталина, тербуталина сульфата, сальбутамола основания и сульфата, фенотерола, 3-[2-(4-гидрокси-2-оксо-3Н-1,3-бензотиазол-7-ил)этиламино]-N-[2-[2-(4-метилфенил)этокси]этил]пропансульфонамида гидрохлорида, индакатерола, аклидиния бромида, N-[2-(диэтиламино)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-3-[2-(1-нафтил)этокси]пропанамиды или его фармацевтически приемлемой соли (например, дигидробромида); N-циклогексил-N³-[2-(3-фторфенил)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-β-аланинамида или его фармацевтически приемлемой соли (например, ди-D-манделата); соли [2-(4-хлор-бензилокси)-этил]-[2-((R)-циклогексил-гидрокси-фенил-метил)-оксазол-5-илметил]-диметил-аммония (например, геми-нафталин-1,5-дисульфата); соли (R)-1-[2-(4-фтор-фенил)-этил]-3-((S)-2-фенил-2-пиперидин-1-ил-пропионилокси)-1-азониабицикло[2.2.2]октана (например, бромида или толуолсульфоната); или комбинацию любых двух или более указанных ингредиентов.

20. Ингалятор по п.1, в котором проточный проход вблизи полости имеет площадь поперечного сечения в диапазоне от 1 мм² до 20 мм², предпочтительно от 3 мм² до 10 мм².

21. Ингалятор по п.20, в котором полость (5, 33, 41, 51, 211) для хранения порошкообразного средства имеет только одно отверстие (20).

22. Ингалятор по п.1, в котором полость (5, 33, 41, 51, 211) для хранения порошкообразного средства имеет только одно отверстие (20), при этом максимальная высота проточного прохода в непосредственной близости от полости имеет значение между 0,5 мм и 4 мм.

23. Способ раздачи дозы лекарственного порошкообразного средства в воздушном потоке, включающий пропускание потока воздуха через отверстие (20) содержащей порошкообразное средство полости (5, 33, 41, 51, 211) устройства, выполненного по любому из предшествующих пунктов.

24. Способ по п.23, в котором скорость потока в непосредственной близости от отверстия полости составляет по меньшей мере 15 м/с.

25. Способ по п.24, в котором содержащая порошкообразное средство полость (5, 33, 41, 51, 211) имеет только одно отверстие.

26. Способ по любому из п.п.23-25, отличающийся тем, что скорость потока в непосредственной близости от отверстия полости составляет по меньшей мере 20 м/с, предпочтительно по меньшей мере 20 м/с, более предпочтительно по меньшей мере 30 м/с, более предпочтительно по меньшей мере 40 м/с или не меньше чем 50 м/с.

27. Способ по любому из пп.23-25, отличающийся тем, что количество остающегося в полости порошкообразного средства после осуществления раздачи составляет от 0,1% до 10% по массе от общей массы порошкообразного средства в полости до осуществления раздачи, предпочтительно от 1% до 8%, более предпочтительно от 1% до 5%.

28. Способ по любому из пп.23-25, отличающийся тем, что среднее поверхностное напряжение сдвига в нижней части полости составляет по меньшей мере 0,5 Па, предпочтительно по меньшей мере 1 Па, более предпочтительно по меньшей мере 1,5 Па.

29. Способ по любому из пп.23-25, отличающийся тем, что средняя кинетическая энергия турбулентности в нижней части полости составляет по меньшей мере $3 \text{ м}^2/\text{с}^2$, предпочтительно по меньшей мере $4 \text{ м}^2/\text{с}^2$, более предпочтительно по меньшей мере $5 \text{ м}^2/\text{с}^2$.

30. Способ по любому из пп.23-25, отличающийся тем, что средний ротор скорости в нижней части полости составляет по меньшей мере 2000 1/с, предпочтительно по меньшей мере 4000 1/с, более предпочтительно по меньшей мере 10000 1/с.

31. Способ по любому из пп.23-25, отличающийся тем, что средняя скорость потока в нижней части полости составляет по меньшей мере 1,5 м/с, предпочтительно по меньшей мере 3 м/с, более предпочтительно по меньшей мере 4 м/с.

32. Способ по любому из пп.23-25, отличающийся тем, что поток в полости создают исключительно благодаря явлению запускаемого сдвигом потока в полости.

33. Способ по любому из пп.23-25, отличающийся тем, что лекарственное порошкообразное средство содержит активный ингредиент, выбранный из: мометазона, ипратропия бромид, тиотропия и его солей, салметерола, флутиказона пропионата, беклометазона дипропионата, репротерола, кленбутерола, рофлепонида и солей, недокромила, натрия кромогликата, флунизолида, будесонида, формотерола фумарата дигидрата, тербуталина, тербуталина сульфата, салбутамола основания и сульфата, фенотерола, 3-[2-(4-гидрокси-2-оксо-3Н-1,3-бензотиазол-7-ил)этиламино]-N-[2-[2-(4-метилфенил)этокси]этил]пропансульфонамида гидрохлорида, индакатерола, аклидиния бромида, N-[2-(диэтиламино)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-3-[2-(1-нафтил)этокси]пропанамида или его фармацевтически приемлемой соли (например, дигидробромида); N-циклогексил-N³-[2-(3-фторфенил)этил]-N-(2-{[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-7-ил)этил]амино}этил)-р-аланинамида или его фармацевтически приемлемой соли (например, ди-D-манделата); соли [2-(4-хлор-бензилокси)-этил]-[2-((R)-циклогексил-гидрокси-фенилметил)-оксазол-5-илметил]-диметил-аммония (например, геми-нафталин-1,5-дисульфата); соли (R)-1-[2-(4-фтор-фенил)-этил]-3-((S)-2-фенил-2-пиперидин-1-ил-пропионилокси)-1-азониа-бицикло[2.2.2]октана (например бромида или толуолсульфоната); или комбинацию любых двух или более указанных ингредиентов.

34. Диск (32) с полостями для ингалятора для сухого порошкообразного средства, отличающийся тем, что диск содержит содержащее порошкообразное средство полости (33), расположенные по кругу на диске, при этом каждая полость имеет отверстие в форме трапеции, которое может быть покрыто съемным уплотнением или крышкой (35), причем длина каждой полости в радиальном направлении составляет от 50% до 150% от глубины полости.

35. Диск по п.34, отличающийся тем, что длина каждой полости (33) в радиальном направлении составляет по меньшей мере 80% от максимальной длины полости в

указанном радиальном направлении.

36. Диск по п.34 или 35, отличающийся тем, что нижние передние и/или задние края полости (33) по отношению к направлению потока имеют радиус от 0,5 мм до 3 мм, предпочтительно между 1,5 мм и 2,5 мм, более предпочтительно от 1,75 мм до 2,25 мм.

5

10

15

20

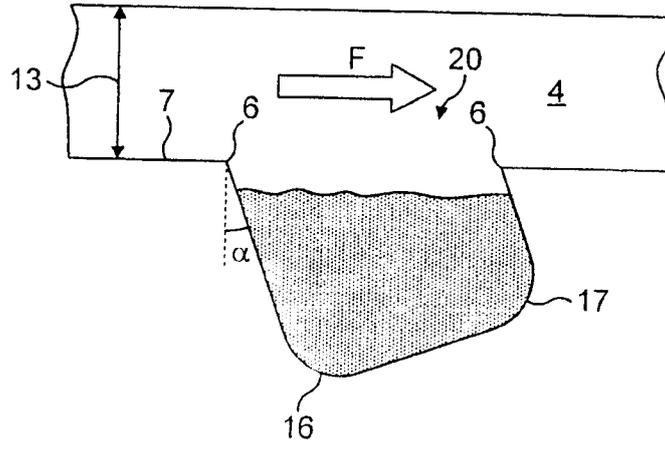
25

30

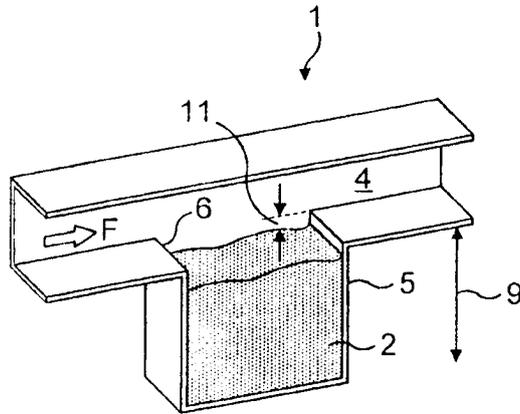
35

40

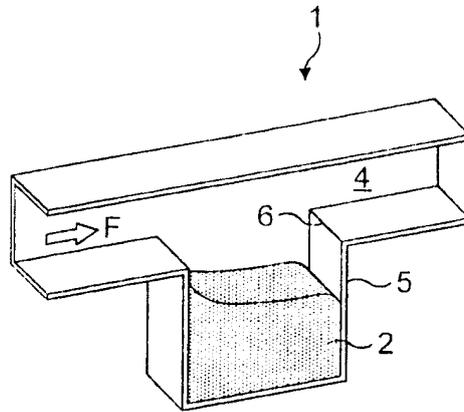
45



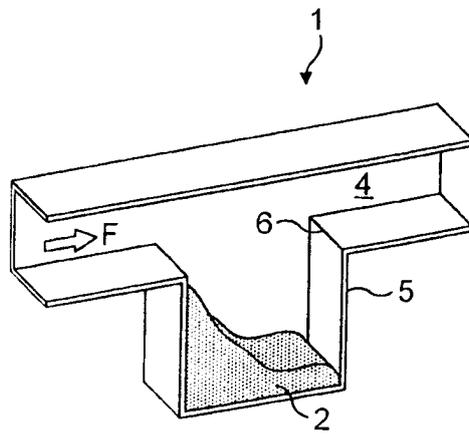
Фиг.2



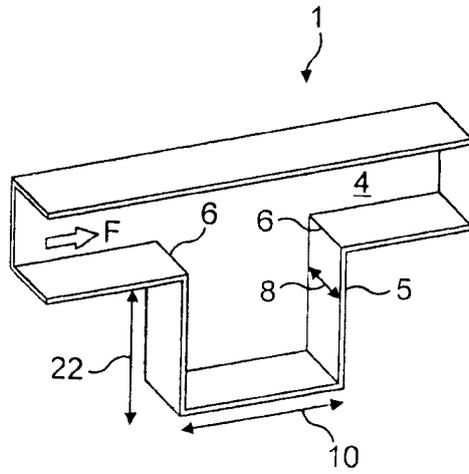
Фиг.3а



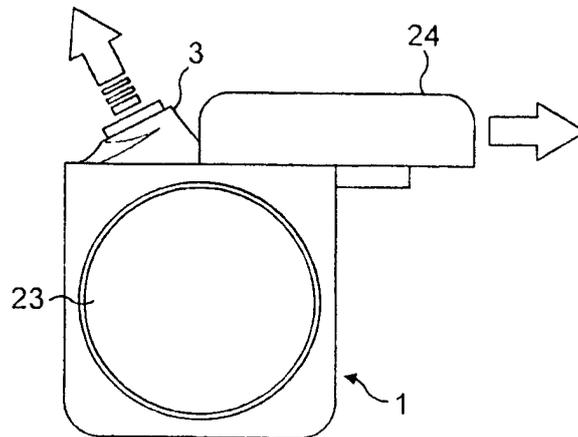
Фиг.3б



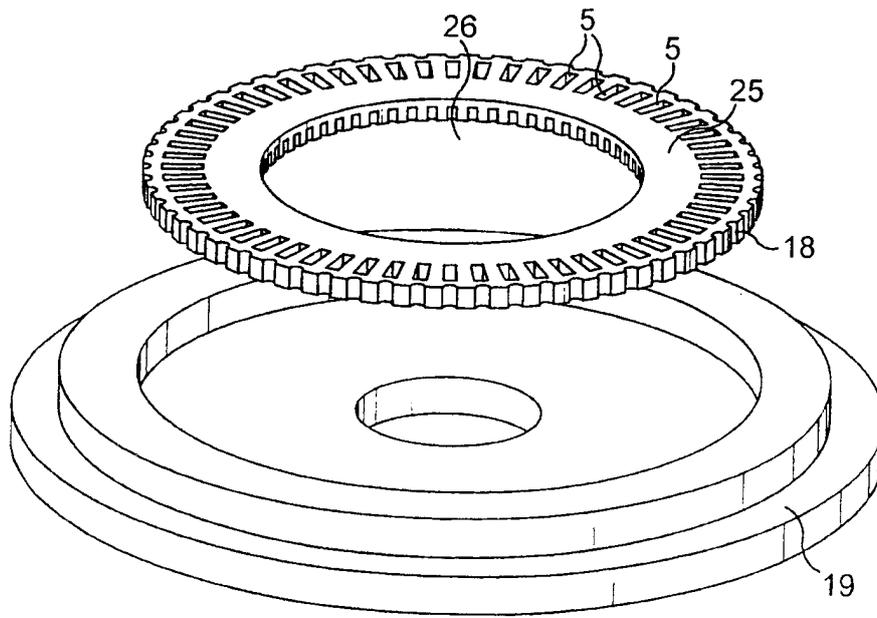
Фиг.3с



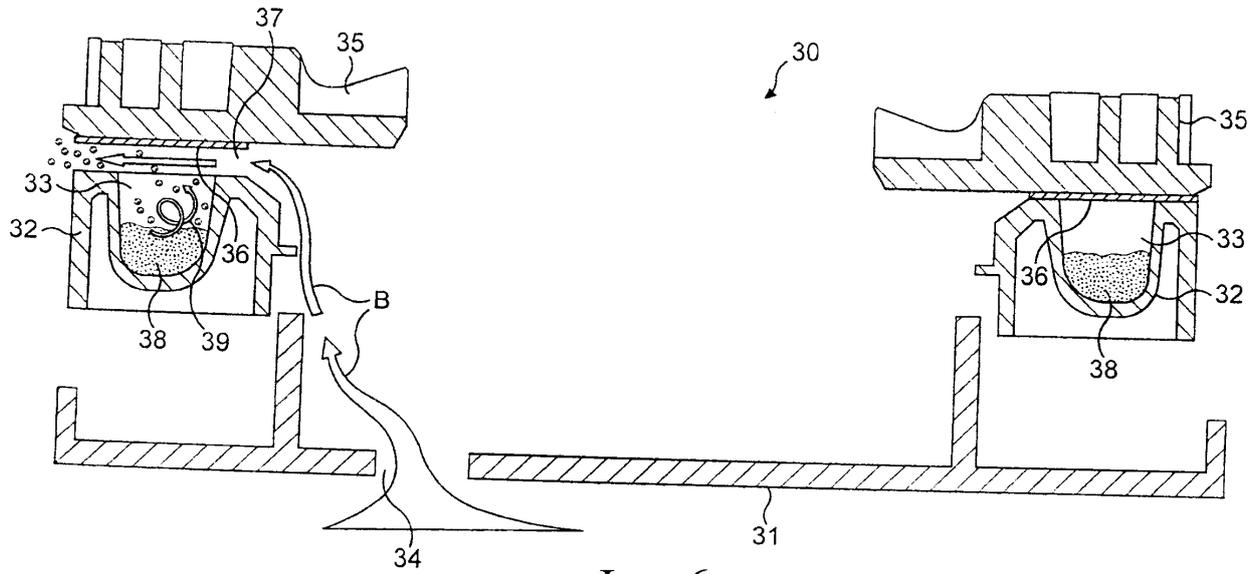
Фиг.3д



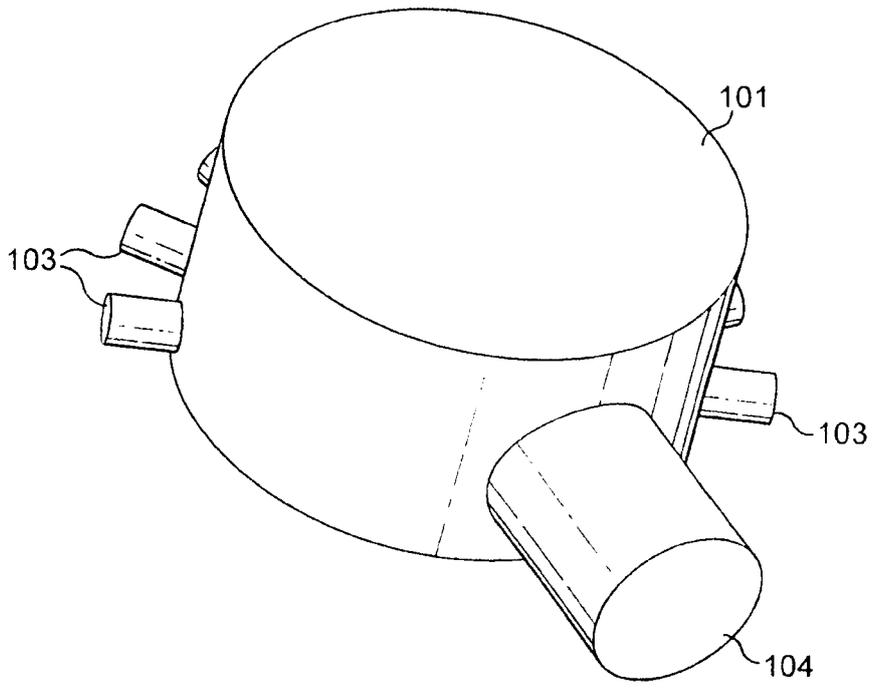
Фиг.4



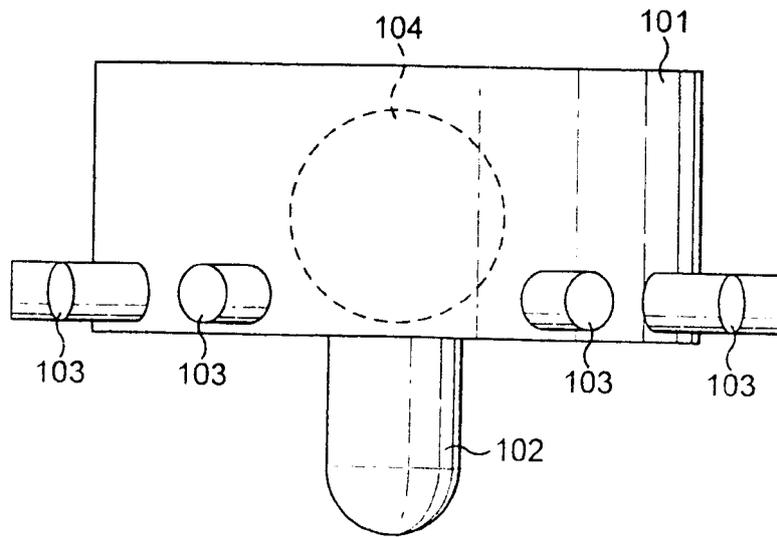
Фиг.5



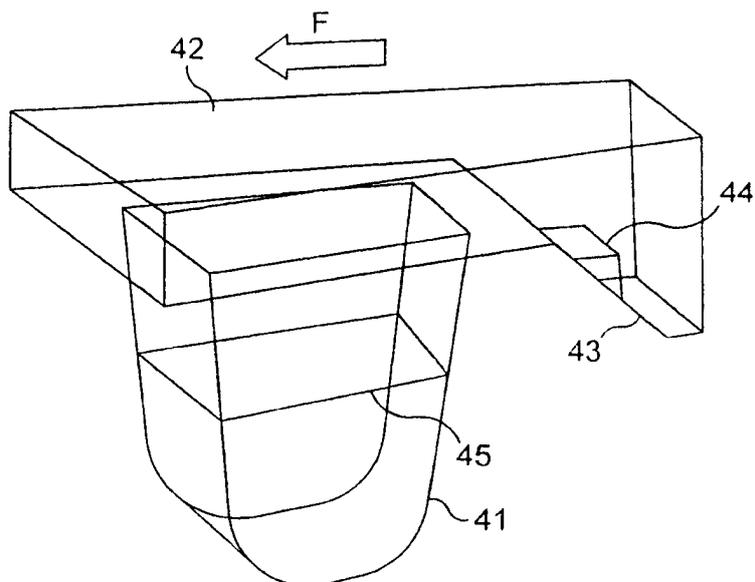
Фиг.6



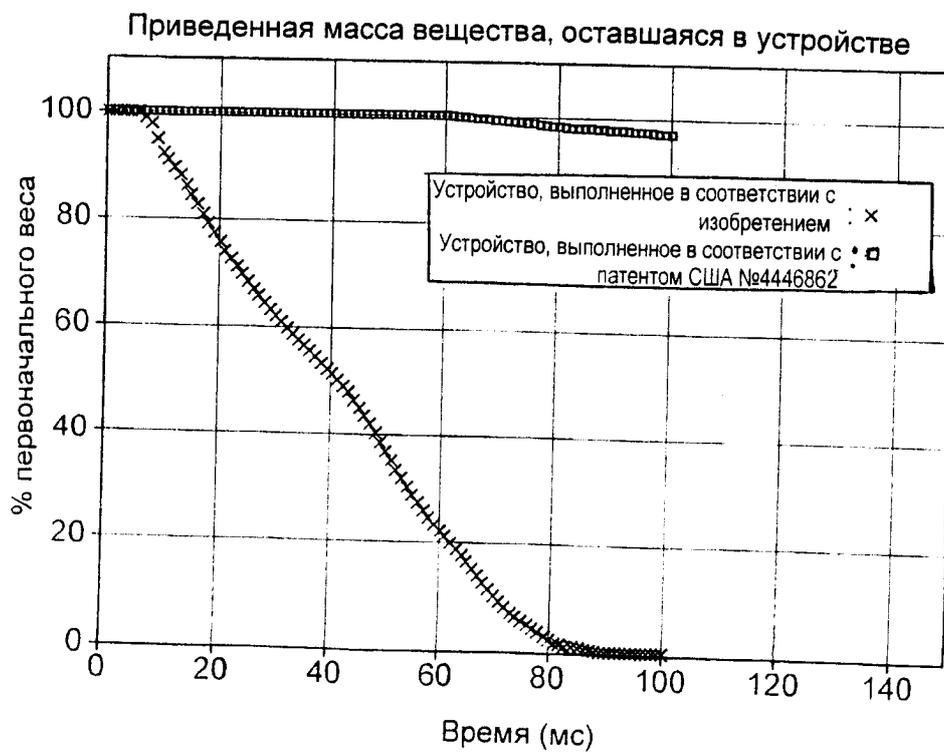
Фиг.7



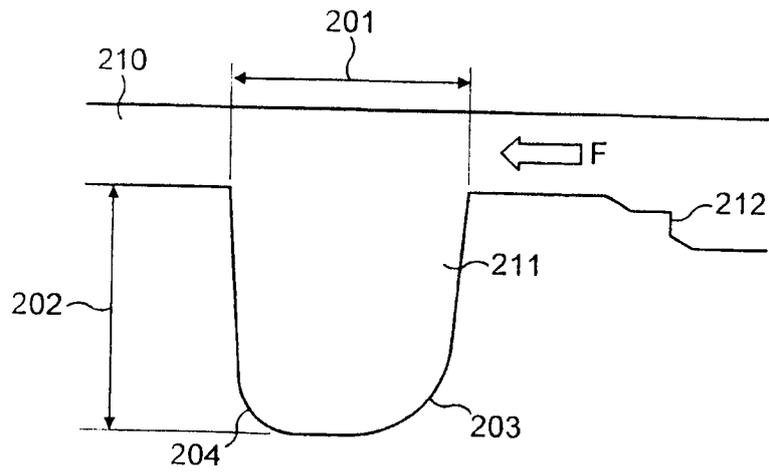
Фиг.8



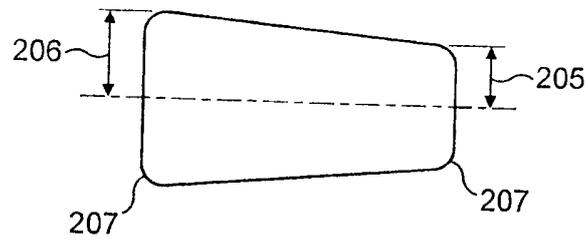
Фиг.9



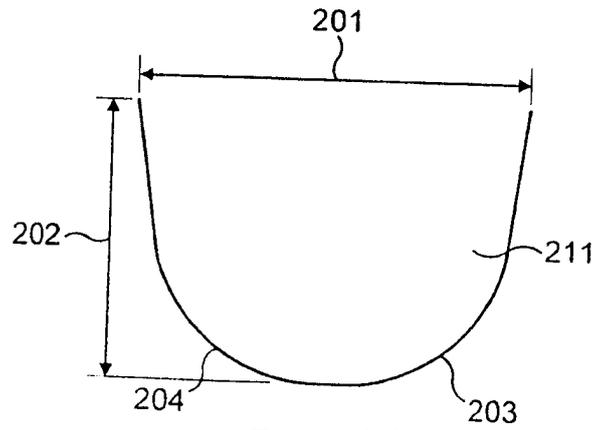
Фиг.10



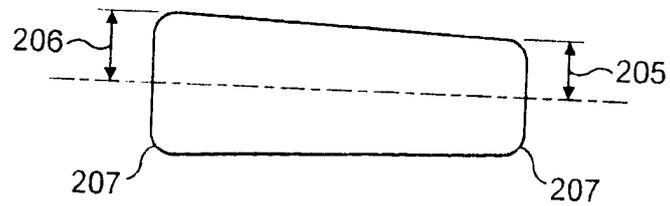
Фиг.11а



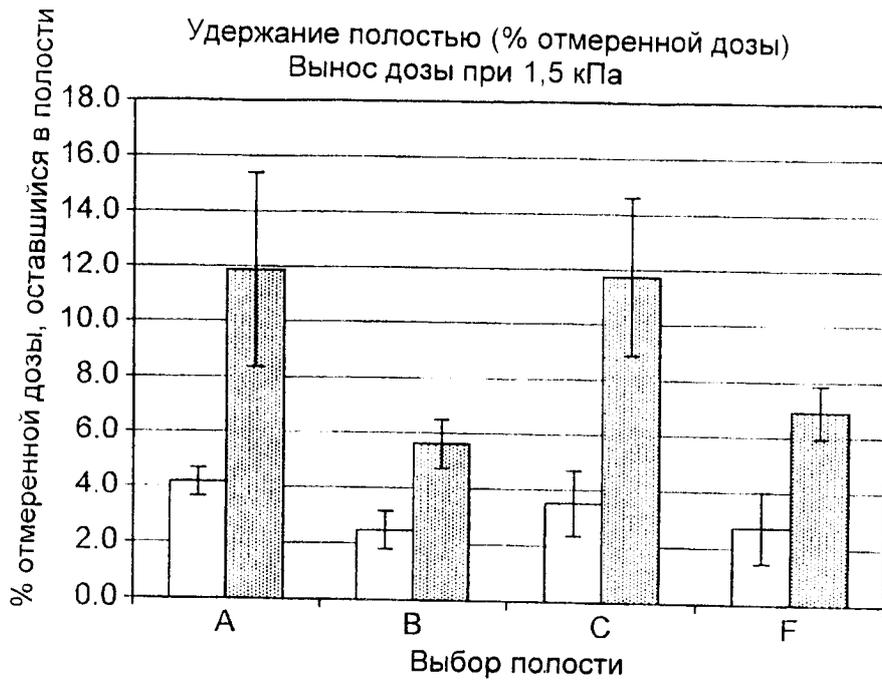
Фиг.11б



Фиг.11с



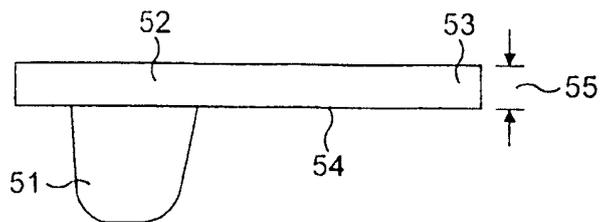
Фиг.11д



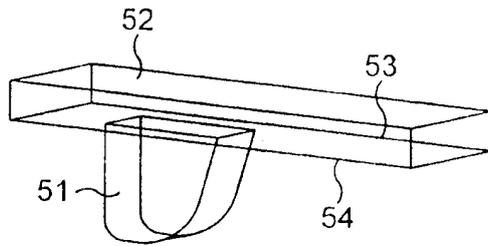
Фиг.12



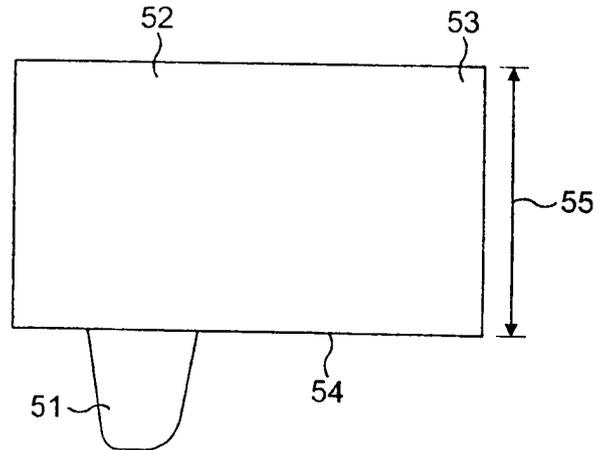
Фиг.13



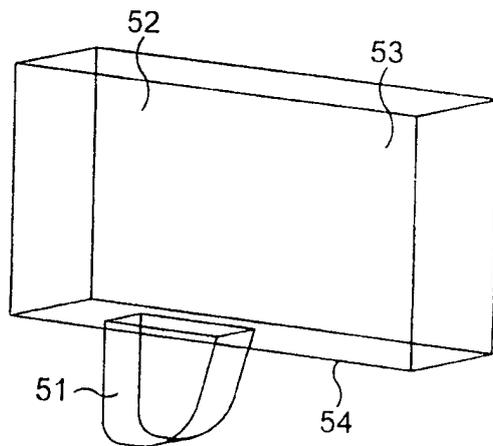
Фиг.14а



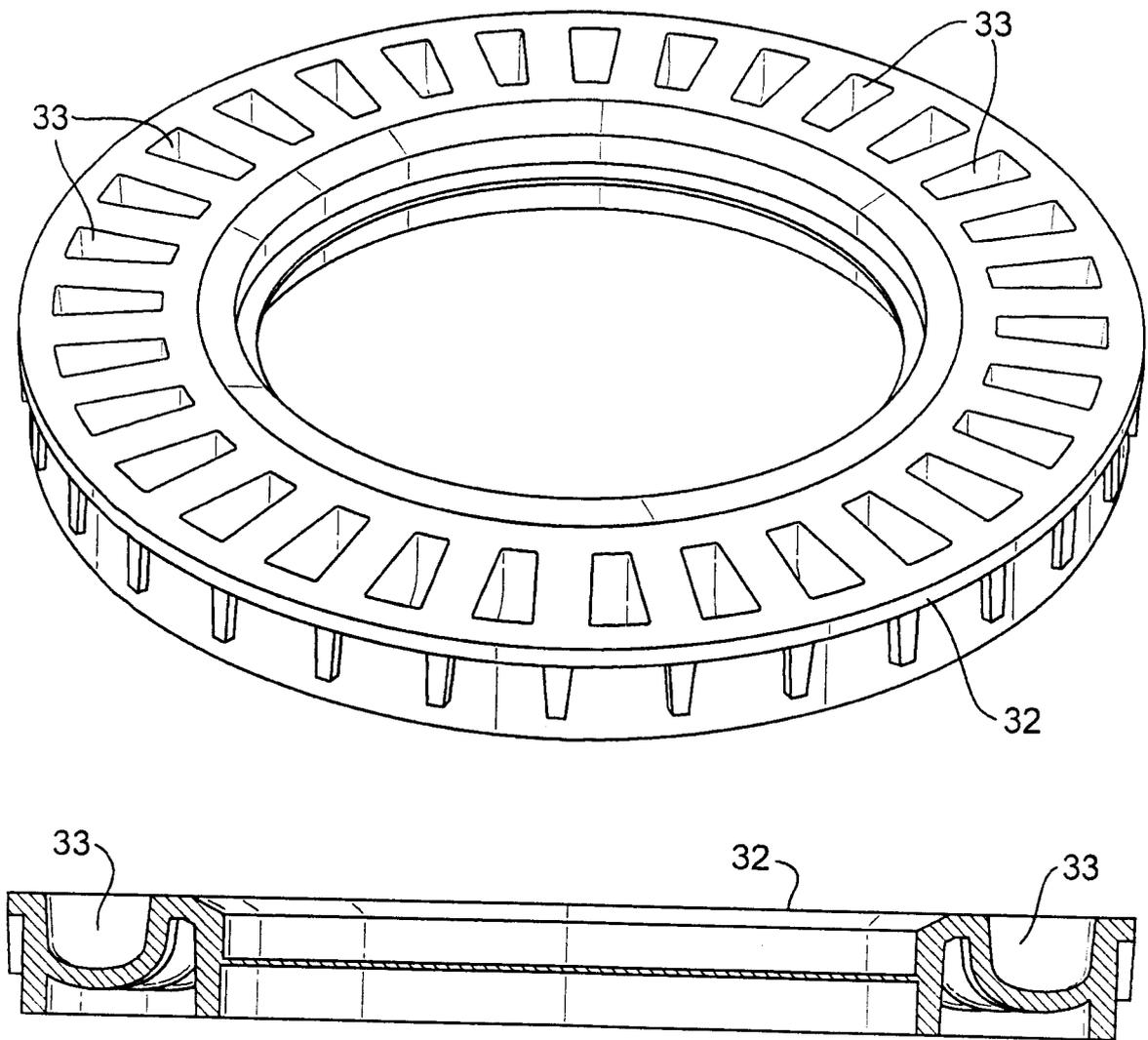
Фиг.14b



Фиг.15a



Фиг.15b



Фиг.16