

Настоящее изобретение имеет отношение к созданию исполнительных механизмов, предназначенных для вытеснительного ингалятора контролируемой дозы (рMDI), и к системам для распыления раствора лекарственной аэрозоли, которые содержат такие исполнительные механизмы. В частности, настоящее изобретение имеет отношение к оптимизации выходных характеристик растворов лекарственного средства в гидрофторалканах (HFAs) за счет использования рMDI, имеющих исполнительные механизмы с просверленными лазером отверстиями специфических размеров. Более того, исполнительные механизмы в соответствии с настоящим изобретением позволяют использовать составы растворов с высоким содержанием этилового спирта и с высоким отношением этилового спирта к активным ингредиентам и, следовательно, позволяют использовать плохо растворимые активные ингредиенты в составах растворов, а также позволяют использовать составы растворов, которые, главным образом, не содержат компонентов с низкой летучестью.

Фармацевтические составы растворов в гидрофторалканах, которые используют в соответствии с настоящим изобретением, могут быть залиты в контейнеры, подходящие для выпуска фармацевтических композиций в виде аэрозоля. Контейнеры обычно содержат баллон, который может выдерживать давление насыщенного пара HFA газа-вытеснителя, например баллон, изготовленный из пластика или из стекла с пластиковым покрытием, а преимущественно из металла, например из нержавеющей стали или алюминия, причем металл преимущественно анодирован, имеет органическое покрытие, например покрытие лаком, и/или пластиковое покрытие (WO 00/30608), при этом баллон закрыт дозирующим клапаном. Дозирующий клапан содержит дозирующую камеру и предназначен для выпуска контролируемого количества состава при его срабатывании, а также содержит прокладку для предотвращения утечки газа-вытеснителя через клапан. Прокладка может быть изготовлена из любого подходящего эластомерного материала, такого как, например, полиэтилен низкой плотности, хлорбутил, белый и черный бутадиенакрилонитрильные каучуки, бутилкаучук и неопрен. Клапаны из термоэластопласта описаны в публикации WO 92/11190, причем клапаны, которые содержат каучук на основе сополимера этилена, пропилена и диенового мономера (EPDM), являются особенно предпочтительными. Подходящие клапаны могут быть закуплены у известных производителей аэрозольной техники, например на фирмах Valois (Франция) (например, DF10, DF30, DF31, DF60), Bepak PLC (Великобритания) (например, BK300, BK356, BK357) и 3M-Neotech Ltd. (Великобритания) (например, Spraymiser™).

Уплотнения клапана, в особенности уплотняющие прокладки, а также уплотнения вокруг дозирующей камеры преимущественно изготавливают из материала, который является инертным и стойким к экстрагированию в содержимое состава, особенно когда содержимое включает в себя этиловый спирт.

Клапаны, а в особенности дозирующие камеры, преимущественно изготавливают из материала, который является инертным и стойким к деформации за счет содержимого состава, особенно когда содержимое включает в себя этиловый спирт. В качестве примера особенно предпочтительных материалов для изготовления дозирующей камеры можно привести полиэфир, например полибутилентерефталат (PBT) и ацетали, а в особенности PBT.

Шток клапана выходит из дозирующего клапана и действует в качестве канала для пропускания контролируемой дозы в узел сопла, расположенный в корпусе исполнительного механизма, причем шток клапана имеет опору в указанном корпусе.

Материалы для изготовления дозирующей камеры и/или штока клапана преимущественно являются фторированными, частично фторированными или пропитанными веществами, содержащими фтор, для того, чтобы повысить стойкость к отложению (осаждению) лекарственного средства.

Каждый заполненный контейнер перед началом использования обычно вводят в подходящее канализующее устройство для образования ингалятора контролируемой дозы, предназначенного для введения лекарства в легкие или носовую полость пациента. В качестве примеров подходящих канализующих устройств можно привести клапанный исполнительный механизм и цилиндрический или конусообразный канал, через который лекарство может быть выпущено из заполненного контейнера через дозирующий клапан в нос или рот пациента, например через мундштук исполнительного механизма.

В типичном устройстве (фиг. 1) шток клапана 7 имеет опору в узле сопла, который содержит вставку 5 исполнительного механизма с отверстием 6 исполнительного механизма, ведущим в расширительную камеру. Традиционные исполнительные механизмы для вытеснительного ингалятора контролируемой дозы имеют диаметры отверстия исполнительного механизма от 0,25 до 0,42 мм и длину отверстия (канала) от 0,30 до 1,7 мм. В других типах исполнительных механизмов длины могут варьировать. В международной заявке WO 01/19342 указаны диаметры отверстия исполнительного механизма в диапазоне от 0,15 до 0,45 мм, а преимущественно от 0,2 до 0,45 мм. Таким образом, в соответствии с этой известной ссылкой преимущественно используют малые диаметры отверстий, например 0,25 мм или меньше, а преимущественно 0,22 мм, так как это позволяет получать более высокую FPM (массу мелких частиц) и более низкое отложение материала в горле. Более того, утверждается, что диаметр 0,15 мм является особенно предпочтительным. Однако в этой известной публикации не показано, как можно получать диаметры отверстий исполнительных механизмов менее 0,2 мм. Примеры относятся только к рMDIs, имеющим отверстия исполнительных механизмов 0,22, 0,33 и 0,50 мм. Таким образом, несмотря на то, что имеется ссылка на использование малого отверстия исполнительного механизма с диаметром менее 0,2 мм,

в известной ссылке не показано, как можно получать такие малые отверстия с высокой точностью, то есть с жестко контролируруемыми допусками.

В публикации WO 01/58508 раскрыт исполнительный механизм для ингалятора контролируемой дозы, содержащий сжиженный газ-вытеснитель и лекарство. Исполнительный механизм содержит узел сопла, имеющий сквозной проточный канал, образованный за счет внутренней камеры, имеющей впуск и выпуск; причем выпуск образован в части указанного узла сопла и имеет сквозной выходной канал. Выходной канал имеет узкий участок, на котором диаметр канала составляет 0,3 мм или меньше, причем узкий участок имеет длину 0,5 мм или меньше; при этом узкий участок может иметь сужение с диаметром меньше 0,3 мм. В соответствии с публикацией WO 01/58508 повышенная степень отложения материала, которая наблюдается при использовании отверстий сопла, имеющих диаметр 0,3 мм или меньше, может быть понижена до уровня, который наблюдается при использовании отверстий сопла с большими диаметрами, или меньше этого уровня, однако, все еще при получении фракций очень мелких частиц, которые могут быть получены за счет использования отверстий сопла с малыми диаметрами (0,3 мм или меньше). Это можно получить за счет ограничения длины участка канала сопла с диаметром 0,3 мм или меньше до 0,5 мм или меньше.

В публикации WO 99/55600 раскрыта система для доставки лекарственного аэрозоля, имеющая стойкий к засорению клапан контролируемой дозы с металлическим штоком клапана, предназначенная преимущественно для использования с не содержащими CFC составами растворов, с использованием содержащего водород газа-вытеснителя, такого как 134а и/или 227, и этилового спирта. Более того, в этой публикации раскрыты ингалятор контролируемой дозы и аэрозоль. Исполнительный механизм содержит узел сопла и мундштук, причем узел сопла образует отверстие для входа конца штока клапана и второе отверстие для сообщения с другим отверстием, направленным в мундштук, при этом второе отверстие имеет диаметр меньше 0,4 мм, а преимущественно около 0,3 мм.

Ингаляторы контролируемой дозы предназначены для выпуска фиксированной единичной дозы лекарства за счет инициирования впрыска, содержащего, например, от 25 до 250 мкг лекарства, в зависимости от объема используемой дозирующей камеры.

На фиг. 1 показан традиционный вытеснительный ингалятор контролируемой дозы, который содержит контейнер 1, исполнительный механизм 2, дозирующий клапан 3 со штоком клапана 7, ротовую трубку 4 и узел сопла, который содержит вставку 5 исполнительного механизма и отверстие 6 исполнительного механизма.

На фиг. 2, 3 и 4 показан традиционный узел сопла исполнительного механизма. На фиг. 3 показано сечение по линии 2-2 фиг. 2, а на фиг. 4 показана с увеличением заключенная в окружность часть фиг. 3.

На фиг. 2-4 показано, что традиционный вытеснительный ингалятор контролируемой дозы имеет участок корпуса 10 исполнительного механизма, в который может быть введен вытеснительный контейнер 1, содержащий раствор лекарственного аэрозоля, причем контейнер 1 может быть закреплен при помощи ребер 11.

Узел сопла 14 участка корпуса 10 имеет расточку 15, в которую входит шток клапана 7 контейнера 1. Конец штока упирается в ступеньку 16 на основании, так что при нажатии на контейнер 1 клапан 3 открывается и происходит выпуск под давлением единичного контролируемого количества лекарственного средства в его газе-носителе.

Доза проходит вниз в канал 17 в узле сопла 14 и далее через канал 18 (имеющий соответствующую длину), например через цилиндрическую расточку, до выпускного сопла 20 (имеющего соответствующий диаметр), а затем через мундштук 22 участка корпуса 10 исполнительного механизма.

Форма и направление выпускаемой струи и рассеивание капель или частиц в ней имеют критическое значение для эффективного получения пациентом контролируемой дозы.

Традиционное выпускное сопло 20 расположено в цилиндрической выемке 23 в узле сопла 14, имеющей участок 24 с параллельными боковыми стенками и основание 26 в виде усеченного конуса. Для того чтобы пациент мог ввести мундштук с правильной ориентацией для приема аэрозоля, одновременно удерживая рукой участок корпуса 10 исполнительного механизма и контейнер 1 под удобным углом, ось мундштука 22 имеет наклон под тупым углом около 105° относительно участка корпуса 10 исполнительного механизма и узла сопла 14. За счет такой геометрии выемка 23 не является перпендикулярной к поверхности узла сопла 14, поэтому одна из боковых сторон участка 24 с параллельными боковыми стенками короче, чем другая.

Размер выпускного сопла 20 (диаметр отверстия исполнительного механизма) и выемки 23 выбраны таким образом, что выпускаемая струя не соударяется с боковыми стенками выемки 23.

Проблема известных распылительных насадок (выпускных сопел) для ингалятора заключается в том, чтобы обеспечить оптимальное сопряжение размеров канала 18 (длины отверстия исполнительного механизма) и сопла 20 (диаметра отверстия исполнительного механизма) для конкретного состава лекарственного средства и газа-вытеснителя. Различные лекарственные средства имеют различные характеристики текучести и характеристики дисперсии (причем особенно сильное различие наблюдается между суспензиями, в которых диспергированы частицы лекарственного средства, и растворами, в которых лекарственное средство полностью растворено). Поэтому зачастую трудно обеспечить оптимальный баланс между формой струи, объемом полной дозы и длительностью выпуска струи.

Уже было показано (Lewis D.A. et al., Respiratory Drug Delivery, VI, 363-364, 1998), что при использовании известных исполнительных механизмов для доставки вытесняемых при помощи HFA составов

растворов аэрозоля снижение диаметра отверстия от 0,42 до 0,25 мм приводит к увеличению дозы мелких частиц (FPD) полученного аэрозоля.

Определение дозы FPD можно рассматривать как прямое измерение частиц аэрозоля, подходящих для отложения и удержания в дыхательных путях; FPD определяют как массу частиц, осажденных со ступени 3 каскадного (ступенчатого) импактора Андерсена на фильтре (частицы с аэродинамическим диаметром меньше 4,7 мкм).

Распределение аэродинамических частиц по размерам (гранулометрический состав) в композиции аэрозоля определяют с использованием многоступенчатого каскадного импактора в соответствии с процедурой, описанной в европейской фармакопее (European Pharmacopoeia 2nd edition, 1995, part V.5.9.1, pages 15-17). Обычно для этого используют каскадный импактор Андерсена (АСИ). Отложение лекарственного средства на каждой пластине (ступени) АСИ определяют с использованием жидкостной хроматографии высокого разрешения (ЖХВР). Среднюю контролируемую (выпущенную) дозу вычисляют путем суммирования отложений в исполнительном механизме и в ступенях АСИ; среднюю доставленную дозу вычисляют путем суммирования отложений в АСИ. Определение средней вдыхаемой дозы (то есть дозы мелких частиц, FPD) можно рассматривать как прямое измерение частиц аэрозоля, подходящих для отложения и удержания в дыхательных путях; FPD определяют как массу частиц, осажденных со ступени 3 (S3) на фильтре (AF). Эти частицы имеют аэродинамический диаметр  $\leq 4,7$  мкм. Более мелкие частицы, которые имеют аэродинамический диаметр  $\leq 1,1$  мкм, соответствуют фракции, полученной со ступени 6 на фильтре.

Доза FPD может быть также выражена как процент дозы на выходе клапана или уловленной (Уловленная доза) дозы (то есть в виде фракции мелких частиц:  $FPF_{\leq 4,7 \text{ мкм}}$  или  $FPF_{\leq 1,1 \text{ мкм}}$ ). Вес впрыска измеряют путем взвешивания каждого контейнера до и после срабатывания.

Содержащие HFA составы растворов обычно также содержат соразтворитель, обычно спирт, особенно этиловый спирт, для растворения активного ингредиента в газе-вытеснителе. Концентрацию такого соразтворителя (например, этилового спирта) выбирают в зависимости от концентрации и характеристик растворимости активного ингредиента. При увеличении концентрации этилового спирта пропорционально увеличивается количество движения (произведение массы на скорость) капель аэрозоля, выходящих из отверстия исполнительного механизма. Имеющие высокое количество движения капли интенсивно осаждаются в ротоглоточных путях, в ущерб дозе, которая проникает в нижние дыхательные пути (то есть в ущерб вдыхаемой фракции или фракции мелких частиц (FPF)).

Технической проблемой, которую решает настоящее изобретение, является создание исполнительных механизмов вытеснительного ингалятора контролируемой дозы с оптимизацией выходных характеристик составов растворов лекарственного средства в гидрофторалканах (HFAs). В частности, технической проблемой, которую решает настоящее изобретение, является создание исполнительных механизмов с чрезвычайно эффективным распылением содержащих HFA составов растворов, имеющих высокие уровни этилового спирта и высокие отношения этилового спирта к активному ингредиенту, то есть имеющих фракцию мелких частиц (то есть частиц с диаметром меньше 4,7 мкм), составляющую по меньшей мере 50%, преимущественно по меньшей мере 60%, а еще лучше по меньшей мере 70%, и оптимальный баланс формы струи, полного объема дозы и длительности выпуска струи. Более того, следует исключить проблемы закупоривания (блокировки) и засорения, вызванные осаждением материала.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается исполнительный механизм с отверстием исполнительного механизма, имеющим диаметр меньше 0,20 мм по всей длине отверстия исполнительного механизма, а преимущественно имеющим диаметр в диапазоне от 0,10 до 0,20 мм, а еще лучше от 0,11 до 0,18 мм, в частности от 0,12 до 0,18 мм по всей длине отверстия исполнительного механизма, причем диаметры 0,12, 0,14, 0,16 и 0,18 мм являются особенно предпочтительными. Диаметр отверстия может быть различным на впуске и выпуске отверстия исполнительного механизма, однако, должен лежать в заданном диапазоне по всей длине отверстия исполнительного механизма. Предпочтительными комбинациями диаметров отверстия на впуске и выпуске (мм) являются 0,12/0,18, 0,18/0,12, 0,14/0,18, 0,18/0,14, 0,16/0,18, 0,18/0,16, 0,12/0,16, 0,16/0,12, 0,14/0,16 и 0,16/0,14. Малые диаметры отверстия исполнительного механизма получают за счет использования лазера для сверления отверстий исполнительного механизма. За счет использования лазера для сверления отверстий исполнительного механизма получают очень высокую точность, до нескольких микрон, гладкую внутреннюю поверхность, жестко контролируемые допуски на конусность и на размер, входной угол отверстий до  $10^\circ$  и минимальное повреждение за счет нагрева. Таким образом, настоящее изобретение создает альтернативу существующим технологиям формовки и позволяет создавать исполнительные механизмы для pMDI с весьма малыми диаметрами отверстий исполнительного механизма, с жестко контролируруемыми допусками, что необходимо для того, чтобы обеспечить жестко контролируемую воспроизводимость единичной дозы лекарства при каждом срабатывании устройства.

В дополнение к диаметру отверстия исполнительного механизма, длина отверстия исполнительного механизма также является основной характеристикой в соответствии с настоящим изобретением. Преимущественно, отверстие исполнительного механизма имеет длину в диапазоне от 0,60 до 1,00 мм, а предпочтительнее от 0,60 до 0,80 мм.

Например, лазер на парах меди (CVL) (Oxford Lasers Ltd.) может быть использован для создания исполнительных механизмов с жестко контролируруемыми допусками диаметра отверстия и длины отверстия.

Размеры отверстий исполнительных механизмов проверяют с использованием микроскопа Mitutoyo TM WF20X и Dolan-Jenner Fiberlite.

В соответствии с настоящим изобретением специфические комбинации диаметра отверстия исполнительного механизма и длины отверстия позволяют получать исполнительные механизмы с улучшенными характеристиками исключения закупоривания и засорения, в частности, в сочетании с использованием растворов лекарственного средства в гидрофторалканах, имеющих высокое содержание этилового спирта и/или воды и высокое отношение этилового спирта к активному ингредиенту, а также имеющих низкое содержание или не имеющих компонентов с низкой летучестью, таких как глицерин. Вода может присутствовать в качестве сорастворителя в количестве до 5% по весу. Более того, присутствие воды позволяет улучшать химическую стойкость некоторых активных ингредиентов.

Длиной отверстия исполнительного механизма (узла сопла) в соответствии с настоящим изобретением называют расстояние между внешней стороной (выпуск) и внутренней поверхностью (впуск), которые за счет конструкции узла сопла являются параллельными.

В соответствии с настоящим изобретением раствор лекарственного аэрозоля содержит активный ингредиент, а преимущественно кортикостероид, выбранный из группы, в которую входят беклометазон дипропионат, будезонид, дексбудезонид, циклезонид, флутиказон пропионат и мометазон пропионат,  $\beta$ -агонист, выбранный из группы, в которую входят формотерол, салметерол хинафоат и TA 2005; гидрофторуглеродный газ-вытеснитель, такой как HFA 134a, HFA 227 и их смеси; а также содержит этиловый спирт в качестве сорастворителя, в количестве по меньшей мере 7% по весу, преимущественно по меньшей мере 15% по весу, а еще лучше до 20 или 25% по весу или больше, в пересчете на вес раствора, причем отношение этилового спирта к активному ингредиенту составляет по меньшей мере 20:1, преимущественно 30:1, а еще лучше по меньшей мере 35:1 по весу; и, возможно, компонент с низкой летучестью, такой как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и изопропилмирикат, в количестве от 0 до 0,5% по весу, в пересчете на вес раствора; причем этот раствор используют в вытеснительном ингаляторе контролируемой дозы, который содержит контейнер, снабженный дозирующим клапаном, и исполнительный механизм в соответствии с настоящим изобретением, описанные выше.

Другие предпочтительные составы растворов содержат лекарство, которое может быть введено в легкие для обеспечения системного терапевтического воздействия.

Использование описанных выше составов растворов лекарственного аэрозоля в соответствии с настоящим изобретением в вытеснительном ингаляторе контролируемой дозы, который содержит исполнительный механизм в соответствии с настоящим изобретением, описанный выше, приводит к получению системы для введения раствора лекарственного аэрозоля, которая создает лекарство в виде аэрозоля, имеющего фракцию мелких частиц, составляющую по меньшей мере 50%, и оптимальный баланс формы струи, полного объема дозы и длительности выпуска струи. Более того, в такой системе решена проблема закупоривания и засорения в результате осаждения материалов за счет использования состава раствора, который, главным образом, не содержит компонентов с низкой летучестью, то есть содержит ориентировочно от 0 до 0,5%, преимущественно ориентировочно от 0 до 0,3%, а еще лучше от 0 до 0,1% по весу компонента с низкой летучестью, такого как глицерин. Использование составов растворов такого рода позволяет получать частицы с MMAD (с массовым медианным аэродинамическим диаметром)  $\leq 2$ . Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением получают раствор лекарственного аэрозоля для системы введения раствора лекарственного аэрозоля, которая содержит исполнительный механизм с весьма эффективным распылением, в сочетании с составами растворов, которые включают в себя, главным образом, активный ингредиент, этиловый спирт и гидрофторуглерод в качестве газа-вытеснителя. Если в составе раствора присутствуют другие добавки, то они присутствуют только в таком количестве, которое не оказывает никакого вредного влияния на MMAD распыленных частиц.

В соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения конструкцию сопла изготавливают в виде отдельной вставки исполнительного механизма, которую вводят в узел сопла 14. Альтернативно или дополнительно, узел сопла может быть отдельным компонентом, который вводят в участок корпуса 10.

Преимущественно, вставки исполнительного механизма изготавливают из алюминия или нержавеющей стали, с использованием лазера на парах меди (CVL) для микросверления пластика, в результате чего происходит повреждение за счет сильного нагрева. Однако в соответствии с одним из вариантов изобретения возможно производить сверление лазером пластика без повреждения за счет нагрева, за счет использования удвоенной частоты с выхода лазера CVL. Это позволяет получать три длины волны в ультрафиолетовой области спектра, например 255, 271 и 289 нм. При использовании этих длин волны в ультрафиолетовой области спектра можно производить сверление пластика с высокой точностью без повреждения за счет нагрева.

Любые виды известных вставок исполнительного механизма или конструкций сопла (например, описанных в GB-A-2276101 и WO 99/12596) могут быть снабжены просверленными лазером отверстиями.

ми. Преимущественно, вставки исполнительного механизма или конструкции сопла изготавливают из алюминия или нержавеющей стали.

В соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения алюминиевый узел сопла, известный как "Chiesi Jet piece", снабжают просверленным лазером отверстием. На фиг. 5 и 6 показаны размеры узла "Chiesi Jet piece", который используют в примерах настоящего изобретения. На фиг. 5 показан вид спереди Т-образного узла сопла. На фиг. 6 показано сечение узла сопла по линии А-А фиг. 5. Узел "Chiesi Jet piece" представляет собой отдельный компонент, который вводят в участок корпуса 10. Более подробное описание этого узла приведено в публикации WO 99/12596.

Узел сопла (30) имеет форму буквы Т и содержит верхнюю перекладину, образованную двумя ребрами (31, 32), которые вводятся в два гнезда и удерживаются в них, причем эти гнезда предусмотрены в двух оболочках, образующих устройство. Узел сопла (30) содержит также вертикальный шток (33), более короткий, чем горизонтальная верхняя перекладина.

Вертикальный шток (33) содержит гнездо (34) с опорной поверхностью для полого штока вытеснительного контейнера.

В толще штока (33) просверлен канал (35), который соединяет гнездо (34) с мундштуком (22) устройства через отверстие (20), расположенное в выемке (36).

### Примеры

#### Пример 1.

Узел "Chiesi Jet piece" был использован в качестве модели алюминиевого узла сопла в примерах настоящего изобретения. После сверления алюминиевый узел сопла был установлен в модернизированном исполнительном механизме типа Vesprak 630. Были также изготовлены испытательные образцы, которые использовали для проверки диаметров входного (впуск) и выходного (выпуск) отверстий. За счет регулировки мощности лазера и фокуса можно контролировать сходимость и расходимость отверстия. Размеры всех отверстий исполнительных механизмов проверяли с использованием микроскопа Mitutoyo TM WF20X и Dolan-Jenner Fiberlite.

Табл. 1 содержит размеры диапазона диаметров отверстий исполнительного механизма от 0,10 до 0,18 мм, с длиной отверстия 0,60 мм (n=2). Были получены отверстия различной формы в виде прорези, креста, клеверного листа и арахиса, имеющие площадь отверстия, сравнимую с площадью отверстия диаметром от 0,10 до 0,18 мм. Размеры отверстия в виде арахиса приведены в табл. 2. Также были получены отверстия исполнительного механизма в виде нескольких элементарных отверстий, размеры которых также приведены в табл. 2.

Таблица 1

Диаметры отверстий фрезерованных вставок исполнительного механизма с длиной отверстия 0,60 мм

Диаметр отверстия, мм	0,18	0,14	0,12	0,10
Длина отверстия, мм	0,60	0,60	0,60	0,60

Таблица 2

Диаметры фасонных отверстий или отверстий, образованных в виде нескольких элементарных отверстий, фрезерованных вставок исполнительного механизма

Площадь, мм	0,10	0,12	0,12
Форма отверстия	арахис	2 отверстия*	4 отверстия*

\* Элементарные отверстия имеют промежуток 0,5 мм.

За счет лазерного сверления алюминия может быть достигнута высокая точность изготовления. Указанное в табл. 2 отверстие в форме арахиса, имеющее площадь 0,10 мм, сравнимую с площадью отверстия традиционного исполнительного механизма, было получено при помощи двух операций лазерного сверления.

#### Пример 2.

Эксперимент примера 2 заключается в том, чтобы произвести выпускание составов, содержащих беклометазон дипропионат (BDP), этиловый спирт и HFA 134a, с глицерином и без него, через вставку исполнительного механизма, введенную в модернизированный исполнительный механизм типа Vesprak 630, в каскадный импактор Андерсена, работающий при 28,3 Лмин<sup>-1</sup>. Были использованы два вида растворов, а именно 50 мкг в дозе (с 7% по весу этилового спирта, без глицерина) и 250 мкг в дозе (с 15% по весу этилового спирта и 1,3% по весу глицерина). Измеряли отложение лекарственного средства на исполнительном механизме, в горле и на ступенях импактора. Производили расчет доставленной дозы, массового медианного аэродинамического диаметра (MMAD), геометрического стандартного отклонения (GSD), фракции мелких частиц  $\leq 4,7$  мкм (FPD <sub>$\leq 4,7$</sub> ) и фракции мелких частиц  $\leq 1,1$  мкм (FPD <sub>$\leq 1,1$</sub> ). Фракции FPD были также выражены в виде % фракции дозы с выхода клапана (FPF <sub>$\leq 4,7$</sub> , FPF <sub>$\leq 1,1$</sub> ). Вес впрыска определяли путем взвешивания рMDI до и после срабатывания.

Данные для облака аэрозоля, получаемого при помощи просверленных лазером отверстий различных диаметров, имеющих длину 0,60 мм, для состава 250 мкг BDP (сравнение, с глицерином) и состава 50 мкг BDP (в соответствии с настоящим изобретением, без глицерина), приведены соответственно в табл. 3а и 3б. В табл. 4а и 4б приведены сравнительные данные для составов 250 мкг и 50 мкг BDP с просверленными лазером отверстиями, имеющими длину отверстия 0,30 мм.

Таблица 3а

Сравнительные данные для состава BDP 250 мкг (с 15% по весу этилового спирта и 1,3% по весу глицерина), для просверленных лазером отверстий различных диаметров, имеющих длину 0,60 мм

Диаметр впуска (мм)	0.30	0.22	0.18	0.14	0.12
Длина (мм)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Уловленная доза	252.22	250.11	246.84	250.96	251.38
Доставленная доза	235.60	232.15	233.65	133.63	234.65
Доза в исп.	16.63	17.94	13.17	13.88	16.74
Доза в горле (мкг)	135.47	92.06	53.38	23.65	31.24
Ступень 0 - 2 (мкг)	20.46	25.52	21.20	20.97	32.04
Ступень 0 - 2 (%)	8.11	10.2	8.59	8.36	12.75
FPD ≤ 4.7 мкм (мкг)	79.67	114.59	159.1	192.47	171.37
FPF ≤ 4.7 (%)	31.59	45.82	64.45	76.69	68.17
Доза ≤ 1.1 мкм (мкг)	11.93	12.62	18.44	23.27	19.79
FPF ≤ 1.1 мкм (%)	4.73	5.04	7.47	9.27	7.87
MMAD (мкм)	2.7	2.7	2.5	2.4	2.6
GSD	2.1	1.9	1.8	1.8	1.9
Средний вес	57.8 ±	58.5 ±	57.1 ±	58.1 ± 0.5	55.4 ± 2.0

Таблица 3б

Данные для состава BDP 50 мкг (с 7% по весу этилового спирта, без глицерина), для просверленных лазером отверстий различных диаметров, имеющих длину 0,60 мм

Диаметр впуска (мм)	0.3	0.22	0.18*	0.14*	0.12*
Длина (мм)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Уловленная доза	50.24	51.97	49.97	50.35	49.77
Доставленная доза	47.05	49.00	46.65	47.00	47.10
Доза в исп.	3.23	2.95	3.33	3.39	2.66
Доза в горле (мкг)	15.49	9.07	4.45	3.50	3.01
Ступень 0 - 2 (мкг)	1.33	1.62	1.11	1.22	1.47
Ступень 0 - 2 (%)	2.65	3.12	2.22	2.42	2.95
FPD ≤ 4.7 мкм (мкг)	30.2	38.34	41.08	42.25	42.63
FPF ≤ 4.7 (%)	60.11	73.77	82.21	83.91	85.65
Доза ≤ 1.1 мкм (мкг)	14.91	19.21	24.14	27.44	24.72
FPF ≤ 1.1 мкм (%)	29.68	36.96	48.31	54.5	49.67
MMAD (мкм)	1.1	1.1	1.0	0.9	1.0
GSD	2.0	1.9	1.9	1.9	1.9
Средний вес	59.8 ±	59.6 ±	61.7 ±	60.2 ± 0.5	59.4 ± 0.9

\* в соответствии с настоящим изобретением

Таблица 4а

Сравнительные данные для состава BDP 250 мкг (с 15% по весу этилового спирта и 1,3% по весу глицерина), для просверленных лазером отверстий различных диаметров, имеющих длину 0,30 мм

Диаметр впуска (мм)	0.30	0.22	0.14
Длина (мм)	0.3	0.3	0.3
Уловленная доза	265.66	261.45	254.91
Доставленная доза	243.05	242.80	242.65
Доза в исп.	22.63	18.64	12.27
Доза в горле (мкг)	136.75	100.16	27.58
Ступень 0 - 2 (мкг)	23.65	31.34	22.18
Ступень 0 - 2 (%)	8.90	11.99	8.70
FPD ≤ 4.7 мкм (мкг)	82.64	111.32	192.89
FPF ≤ 4.7 (%)	31.11	42.58	75.67
Доза ≤ 1.1 мкм (мкг)	12.39	12.97	22.23
FPF ≤ 1.1 мкм (%)	8.66	4.96	8.72
MMAD (мкм)	2.8	3.0	2.5
GSD	2.2	2.1	1.8
Средний вес	58.0 ± 1.0	58.8 ± 0.5	57.7 ± 0.3

Таблица 4б

Сравнительные данные для состава BDP 50 мкг (с 7% по весу этилового спирта, без глицерина), для просверленных лазером отверстий различных диаметров, имеющих длину 0,30 мм

Диаметр впуска (мм)	0.30	0.22	0.14
Длина (мм)	0.3	0.3	0.3
Уловленная доза	53.92	54.59	48.76
Доставленная доза	48.70	50.45	45.25
Доза в исп.	5.20	4.11	3.49
Доза в горле (мкг)	17.86	14.22	7.81
Ступень 0 - 2 (мкг)	2.52	3.21	4.43
Ступень 0 - 2 (%)	4.67	5.88	9.09
FPD ≤ 4.7 мкм (мкг)	28.34	33.06	33.03
FPF ≤ 4.7 (%)	52.56	60.56	67.74
Доза ≤ 1.1 мкм (мкг)	14.90	15.17	21.35
FPF ≤ 1.1 мкм (%)	27.63	27.79	43.79
MMAD (мкм)	1.2	1.4	1.2
GSD	2.4	2.3	2.9
Средний вес	58.3 ± 0.8	60.1 ± 0.8	59.1 ±

Данные для составов растворов BDP 250 и 50 мкг, распыленных через отверстия исполнительных механизмов с длиной 0,60 и 0,30 мм, показывают очень четкое увеличение  $FPF_{\leq 4,7}$  при уменьшении диаметра отверстия. Оптимальное соотношение диаметра отверстия и длины, а именно 0,14мм/0,60 мм для состава BDP 250 мкг, дает 76,69%  $FPF_{\leq 4,7}$  и MMAD 2,4. Однако улучшенные показатели для  $FPF_{\leq 4,7}$ , составляющие 83,91 и 85,65%, и для MMAD, составляющие 0,9 и 1,0, получают для состава BDP 50 мкг без глицерина в соответствии с настоящим изобретением, при оптимальных соотношениях диаметра отверстия и длины 0,14/0,60 и 0,12/0,60, соответственно. Увеличение  $FPF_{\leq 4,7}$  сопровождается снижением осаждения в горле и уменьшением MMAD по мере уменьшения диаметра отверстия. При этом осаждение в исполнительном механизме изменяется незначительно.

Сравнение для длин отверстия 0,60 и 0,30 мм показывает отсутствие разницы для состава BDP 250 мкг с глицерином. Однако для состава BDP 50 мкг без глицерина получают увеличение  $FPF_{\leq 4,7}$  и уменьшение MMAD при увеличении длины отверстия. Для диаметра отверстия 0,14 мм получают  $FPF_{\leq 4,7}$  83,91% при длине отверстия 0,60 мм, в то время как получают  $FPF_{\leq 4,7}$  67,74% при длине отверстия 0,30 мм.

Подводя итог, можно утверждать, что исполнительные механизмы в соответствии с настоящим изобретением, имеющие диаметр отверстия в диапазоне от 0,12 до 0,18 мм и длину отверстия от 0,6 до 0,8 мм, в сочетании с составом раствора, главным образом, не имеющим компонентов с низкой летучестью, позволяют оптимизировать характеристики струи (такие как длительность выпуска струи и доля фракции мелких частиц).

Пример 3.

Данные, полученные для отверстия в форме арахиса, при использовании состава BDP 250 и 50 мкг примера 2, приведены соответственно в табл. 5а и 5б. Данные для вставок исполнительного механизма с отверстием в виде множества элементарных отверстий приведены в табл. 6.

Таблица 5а

Сравнительные данные для состава BDP 250 мкг

Форма	Арахис
Площадь, сравнимая	0.1
Уловленная доза	80.14
Доставленная доза	11.95
Доза в исп.	68.22
Доза в горле (мкг)	3.65
Степень 0 - 2 (мкг)	1.58
Степень 0 - 2 (%)	1.97
$FPD \leq 4.7$ мкм (мкг)	6.7
$FPF \leq 4.7$ (%)	8.36
Доза $\leq 1.1$ мкм (мкг)	2.00
$FPF \leq 1.1$ мкм (%)	2.50
MMAD (мкм)	(2.1)
GSD	(2.5)

Таблица 5б

Данные для состава BDP 50 мкг (отверстие создано за счет двух операций сверления)

Форма	Арахис
Площадь, сравнимая с	0.1
Уловленная доза (мкг)	45.12
Доставленная доза	41.2
Доза в исп. механизме	3.92
Доза в горле (мкг)	4.92
Степень 0 - 2 (мкг)	3.8
Степень 0 - 2 (%)	8.42
$FPD \leq 4.7$ мкм (мкг)	32.48
$FPF \leq 4.7$ (%)	71.99
Доза $\leq 1.1$ мкм (мкг)	18.79
$FPF \leq 1.1$ мкм (%)	41.64
MMAD (мкм)	1.2
GSD	2.7

Данные для составов BDP 250 и 50 мкг и вставок исполнительного механизма с отверстием в виде множества элементарных отверстий

BDP/Доза	250 мкг		50 мкг	
	2	4	2 отверстия	4
Форма	0.12	0.12	0.12	0.12
Площадь, сравнимая с	225.35	204.17	48.96	45.98
Уловленная доза (мкг)	207.97	180.95	46.05	43.65
Доставленная доза	17.37	23.24	2.91	2.31
Доза в исп. механизме	31.77	29.25	4.12	7.53
Доза в горле (мкг)	30.42	24.58	1.97	4.34
Ступень 0 - 2 (мкг)	13.50	12.04	4.02	9.44
FPD ≤ 4.7 мкм (мкг)	145.79	127.10	39.97	31.81
FPF ≤ 4.7 (%)	64.69	62.25	81.64	69.18
Доза ≤ 1.1 мкм (мкг)	16.11	17.26	20.64	16.07
FPF ≤ 1.1 мкм (%)	7.15	8.45	42.16	34.95
MMAD (мкм)	2.7	2.5	1.2	1.4
GSD	1.9	1.9	2.0	2.7
Средний вес впрыска	52.6 ± 3.0	47.1 ± 4.1	59.4 ± 0.6	56.0 ± 1.6

Лучшие результаты были получены для состава BDP 50 мкг без глицерина по сравнению с составом BDP 250 мкг с глицерином. Никакого дополнительного увеличения FPF<sub>≤4.7</sub> для вставок исполнительного механизма с двумя и четырьмя элементарными отверстиями не удалось получить по сравнению с единственным отверстием (диаметр 0,14 мм).

Пример 4.

Влияние содержания этилового спирта для составов BDP 250 и 50 мкг на характеристики распыления, с использованием для сравнения исполнительного механизма 0,22 мм Bepapak, приведено в табл. 7а и 7б, соответственно.

Оценка влияния содержания этилового спирта была проведена с использованием конфигурации диаметра отверстия исполнительного механизма 0,14 мм и длины отверстия 0,60 мм (0,14/0,60), для состава BDP 50 мкг, содержащего 7, 15 и 25% этилового спирта. Также была проведена оценка для состава BDP 250 мкг, содержащего 15 и 25% этилового спирта, с глицерином и без него. Характеристики струи оценивали визуально, а длительность выпуска дозы измеряли акустически.

Таблица 7а

Оценка влияния процента содержания этилового спирта на распыление состава BDP 250 мкг с глицерином и без него, при использовании отверстия вставки исполнительного механизма 0,14, 0,6 (для сравнения использован исполнительный механизм 0,22 мм Bepapak)

	Bepapak		Просверленное лазером	
	15	25	15	25*
Этиловый спирт (%)	15	25	15	25*
Уловленная доза	249.30	250.96	261.18	255.75
Доставленная доза	231.90	237.10	238.75	238.85
Доза в исп.	18.10	13.88	22.42	16.89
Доза в горле (мкг)	96.20	23.65	60.11	56.58
Ступень 0 - 2 (мкг)	26.60	20.97	45.68	13.35
Ступень 0 - 2 (%)	10.60	8.36	17.49	5.22
FPD ≤ 4.7 мкм (мкг)	108.40	192.47	133.00	168.94
FPF ≤ 4.7 (%)	43.50	76.69	50.92	66.06
Доза ≤ 1.1 мкм (мкг)	12.00	23.27	11.52	36.90
FPF ≤ 1.1 мкм (%)	4.80	9.27	4.41	14.43
MMAD (мкм)	2.9	2.4	3.3	1.8
GSD	2.0	1.8	1.9	1.9
Средний вес	58.5 ± 1.5	58.1 ± 1.5	53.7 ± 1.5	54.1 ± 1.5

\* без глицерина в составе

Таблица 7б

Оценка влияния процента содержания этилового спирта на распыление состава BDP 50 мкг без глицерина, при использовании отверстия вставки исполнительного механизма 0,14, 0,6 (для сравнения использован исполнительный механизм 0,22 мм Bepapak)

	Bepapak 0.22,		Просверленное лазером
	7	15	15
Этиловый спирт (%)	7	15	15
Уловленная доза (мкг)	49.0	50.35	48.3
Доставленная доза	44.9	47.0	46.2
Доза в исп.	4.2	3.4	2.2
Доза в горле (мкг)	6.7	3.5	4.9
Ступень 0 - 2 (мкг)	0.9	1.2	1.2
Ступень 0 - 2 (%)	1.9	2.4	2.5
FPD ≤ 4.7 мкм (мкг)	37.2	42.3	40.0
FPF ≤ 4.7 (%)	76.0	83.9	82.8
Доза ≤ 1.1 мкм (мкг)	22.4	27.4	18.6
FPF ≤ 1.1 мкм (%)	45.8	54.5	38.4
MMAD (мкг)	0.9	0.9	1.2
GSD	1.9	1.9	1.8
Средний вес впрыска	58.7 ± 0.3	60.2 ± 0.5	57.5 ± 0.3

Отверстие вставки исполнительного механизма 0,14, 0,6 было использовано для оценки влияния процента содержания этилового спирта на распыление составов BDP 250 и 50 мкг. Даже при 25% этилового спирта в составе BDP 250 мкг было получено значение 50,9% FPF<sub>≤4,7</sub>, превышающее значение для фракции FPF<sub>≤4,7</sub>, которое можно получить в составе с 15% этилового спирта при использовании отверстия 0,22 мм традиционного исполнительного механизма Bepapak. Однако следствием повышения содержания этилового спирта является также увеличение MMAD. Это может быть скорректировано путем исключения из состава или снижения в нем процентного содержания глицерина (или, вообще говоря, компонента с низкой летучестью). Это позволяет изменять состав в широком диапазоне и добиваться высокой загрузки лекарственным средством и эффективного распыления. Это дополнительно подтверждается результатами для состава BDP 50 мкг (без глицерина), где не наблюдается потеря FPF<sub>≤4,7</sub>, когда содержание этилового спирта повышают от 7 до 15%.

Пример 5.

Было проведено испытание на долговечность с использованием каскадного импактора Андерсена, для вспысков 6-15 и вспысков 191-200, чтобы произвести оценку закупоривания исполнительного механизма.

Результаты полных испытаний на долговечность, проведенных без чистки исполнительного механизма, приведены в табл. 8.

Таблица 8

Результаты полных испытаний на долговечность без чистки исполнительного механизма, для просверленных вставок исполнительного механизма, с использованием состава BDP 250 мкг

Отверстие	15% этилового спирта, 1,3%				25% этилового	
	0.14, 0.6		0.18, 0.6		0.14, 0.6	
Вспрыски	6-15	191-	6-15	191-200	6-15	191-200
Уловленная доза	244.83	226.63	237.06	243.51	254.87	234.02
Доставленная доза	233.00	215.20	226.70	237.70	238.10	222.90
Доза в исп.	11.83	11.44	10.35	5.81	16.74	11.12
Доза в горле (мкг)	25.09	32.92	41.36	65.52	56.11	55.06
Ступень 0 - 2 (мкг)	25.61	60.88	25.24	27.34	13.96	21.99
Ступень 0 - 2 (%)	10.46	26.86	10.65	11.23	5.48	9.40
FPD ≤ 4.7 мкм (мкг)	182.30	121.39	160.10	144.84	168.06	145.85
FPF ≤ 4.7 (%)	74.46	53.56	67.54	59.48	65.94	62.32
Доза ≤ 1.1 мкм (мкг)	16.92	9.44	14.60	16.51	36.02	29.07
FPF ≤ 1.1 мкм (%)	6.91	4.17	6.16	6.78	14.13	12.42
MMAD (мкм)	2.6	3.5	2.7	2.6	1.8	2.1
GSD	1.8	1.9	1.8	1.8	1.9	2.4
Средний вес	55.4 ±	55.5 ±	55.9 ±	55.2 ±	54.2 ±	52.2 ±

Полные испытания на долговечность были проведены с использованием состава BDP 250 мкм. Из полученных результатов становится понятно, что эффективность распыления снижается в конце срока службы устройства с отверстием 0,14, 0,6. Наблюдается также существенное увеличение MMAD. При использовании состава, содержащего 25% этилового спирта и не содержащего глицерин, наблюдается малое увеличение MMAD и GSD. Однако отсутствует изменение FPF<sub>≤4,7</sub> между началом и концом срока службы. Результаты, полученные с использованием отверстия 0,18, 0,6, показывают только небольшое снижение эффективности в течение срока службы.

Пример 6.

Наконец, на фиг. 7 показана связь длительности выпуска струи и дозы мелких частиц для просверленных лазером вставок исполнительного механизма, при использовании состава BDP 250 мкг с 15% по весу этилового спирта и 1,3% по весу глицерина. Термин "(0,14, 0,6)" относится к исполнительному механизму с диаметром отверстия 0,14 мм и длиной отверстия 0,6 мм.

Подводя итог, можно прийти к выводу о том, что совместное уменьшение диаметра отверстия и длины отверстия позволяет получать более мелкое распыление. На фиг. 7 четко показано, что длительность выпуска струи увеличивается по мере снижения диаметра отверстия. Длительность выпуска струи свыше 1 с может быть получена при использовании отверстия диаметром 0,14 мм и длиной 0,6 мм, без потери FPF<sub>≤4,7</sub>.

Таким образом, подтверждается, что изменение диаметра и длины отверстий исполнительных механизмов влияет на скорость (длительность) выпуска струи и характеристики мелких частиц облака аэрозоля.

Пример 7.

В примере 7 была проведена проверка закупоривания исполнительного механизма и засорения устройства при использовании составов растворов с беклометазондипропионатом (BDP, 250 мкг), с компонентом с низкой летучестью и без него.

В табл. 9 приведены результаты испытания исполнительного механизма.

Таблица 9

Влияние компонента с низкой летучестью на закупоривание исполнительного механизма  
(длина отверстия исполнительного механизма=0,6 мм)

Лекарство	% EtOH	% LVC	Диаметр отверстия		Материал исп. механизма	Проходит/ Не проходит
			Впуск (мм)	Выпуск (мм)		
BDP 250	15	1.3% глицерина	0.14	0.14	Алюминий	Не проходит
BDP 250	15	0 % глицерина	0.14	0.14	Алюминий	Проходит

Длиной отверстия исполнительного механизма узла сопла в соответствии с настоящим изобретением называют расстояние между внешней стороной (выпуск) и внутренней поверхностью (впуск), которые благодаря конструкции узла сопла являются преимущественно параллельными.

В соответствии с результатами, приведенными в табл. 9, наличие в составе 1,3% глицерина приводит к закупориванию исполнительного механизма, изготовленного из алюминия и имеющего входной и выходной диаметр отверстия 0,14 мм. С другой стороны, состав раствора, не содержащего глицерин, проходит через исполнительный механизм без его закупоривания.

Пример 8.

В примере 8 была проведена оценка влияния наличия компонента с низкой летучестью в составе раствора, содержащего дэксбудезонид в 17% по весу этилового спирта, для исполнительного механизма с диаметром отверстия 0.14 мм и длиной отверстия 0.6 мм. Были определены  $FPF_{\leq 4.7}$  и MMAD (табл. 10).

Таблица 10

Доза лекарственного средства (мкг)	Этиловый спирт (EtOH) %	Глицерин %	Диаметр отверстия мм	$FPF_{\leq 4.7}$ мкм %	MMAD мкм
Дэксбудезонид 160	17	0.3	0.14	82.8	1.8
Дэксбудезонид 160	17	1.3	0.14	70.1	2.9

В соответствии с результатами, приведенными в табл. 10, повышение содержания компонента с низкой летучестью (глицерина) приводит к снижению  $FPF_{\leq 4.7}$  и повышению MMAD. Следовательно, низкое содержание, а именно от 0 до 0,5%, а преимущественно от 0 до 0,3%, компонента с низкой летучестью в составе раствора не только снижает остроту проблемы закупоривания исполнительного механизма, но и дополнительно существенно улучшает  $FPF_{\leq 4.7}$  и MMAD.

Дополнительные результаты были получены с использованием содержащего 80 мкг дэксбудезонида HFA состава раствора, содержащего также 15% по весу этилового спирта и 2% по весу воды. Раствор распыляли через просверленное лазером отверстие диаметром 0,14 мм и длиной 0,7 мм, что позволяет получить фракцию  $FPF$  свыше 75%. Этот же состав при распылении с использованием традиционного 0,22 мм Веспрак исполнительного механизма дает  $FPF$  45%.

Полученные данные позволяют выявить множество преимуществ использования рMDI в соответствии с настоящим изобретением. При этом может быть обеспечено весьма эффективное распыление составов, имеющих высокие уровни этилового спирта и высокое отношение этилового спирта к активному ингредиенту и, главным образом, не имеющих компонентов с низкой летучестью, таких как глицерин. Не наблюдается снижения эффективности распыления составов, содержащих до 15% этилового спирта. Фракция  $FPF_{\leq 4.7}$  свыше 50% может быть получена для составов, содержащих 25% этилового спирта. Это позволяет использовать плохорастворимые активные ингредиенты в HFA составах растворов, имеющих высокое содержание этилового спирта, для того чтобы переводить плохорастворимые активные ингредиенты в раствор. В соответствии с настоящим изобретением можно использовать новые составы растворов с плохорастворимыми активными ингредиентами, которые не могли быть использованы ранее.

Более того, полученные данные показывают, что составы, которые ранее не подходили для доставки в легкие (7% или больше этилового спирта, при отношении этилового спирта к активному ингредиенту по меньшей мере 20:1, и ориентировочно от 0 до 0,5% глицерина), если использовать вставки с отверстиями малого диаметра, могут образовывать весьма эффективные аэрозоли с намного меньшими MMAD, что позволяет снизить отложение в горле и в исполнительном механизме и одновременно решить проблему закупоривания и засорения исполнительного механизма.

В соответствии с настоящим изобретением также могут быть использованы следующие предпочтительные составы.

Состав 1.

Салметерол хинафоат	3 мкг/баллон (~0,025% вес/объем)
Этиловый спирт	30% (по весу)

Вода	3% (по весу)
HFA134a	67% (по весу)

## Состав 2.

Флутиказон пропионат	15 мкг/баллон (~0,12% вес/объем)
Этиловый спирт	30% (по весу)
Вода	3% (по весу)
HFA134a	67% (по весу)

## Состав 3.

Мометазон пропионат	6 мкг/баллон (~0,05% вес/объем)
Этиловый спирт	30% (по весу)
Вода	3% (по весу)
HFA134a	67% (по весу)

Такой состав может быть выпущен при помощи дозирующего клапана, способного выпускать объем от 50 до 100 мкл.

Выбор дозирующего клапана и его типа легко может быть произведен специалистами в данной области.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Вытеснительный ингалятор контролируемой дозы, который содержит контейнер (1), оборудованный дозирующим клапаном (3) и содержащий раствор лекарственного аэрозоля, и исполнительный механизм, содержащий узел сопла (14; 30, 33) и имеющий отверстие (20), ведущее в расширительную камеру, отличающийся тем, что диаметр отверстия исполнительного механизма лежит в диапазоне от 0,10 до 0,20 мм по всей длине отверстия исполнительного механизма, причем длина отверстия исполнительного механизма лежит в диапазоне от 0,60 до 1,0 мм, а раствор лекарственного аэрозоля содержит активный ингредиент, гидрофторуглерод в качестве газа-вытеснителя, 7% (по весу) или больше этилового спирта в качестве соразтворителя, в пересчете на вес раствора, причем отношение этилового спирта к активному ингредиенту составляет по меньшей мере 20:1, и компонент с низкой летучестью в количестве от 0 до 0,5% по весу.

2. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что диаметр отверстия исполнительного механизма лежит в диапазоне от 0,11 до 0,18 мм, преимущественно от 0,12 до 0,18 мм, а в частности составляет 0,12, 0,14, 0,16 или 0,18 мм.

3. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что длина отверстия исполнительного механизма лежит в диапазоне от 0,60 до 0,80 мм.

4. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что отверстие имеет форму прорези, креста, клеверного листа или арахиса.

5. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что узел сопла содержит два или больше отверстий.

6. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что узел сопла исполнительного механизма изготовлен из алюминия или нержавеющей стали.

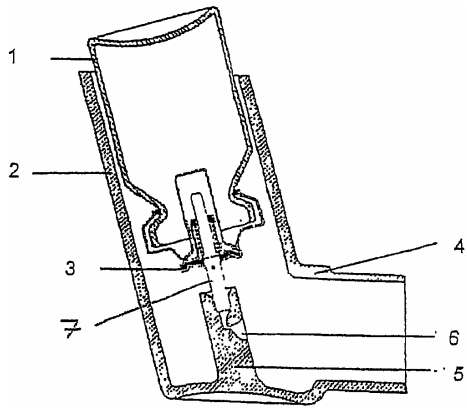
7. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что раствор лекарственной аэрозоли содержит по меньшей мере 15%, а преимущественно по меньшей мере 20% (по весу) этилового спирта в качестве соразтворителя.

8. Ингалятор по п.7, отличающийся тем, что активный ингредиент представляет собой кортикостероид, выбранный из группы, в которую входят беклометазон дипропионат, будезонид, дэксбудезонид, циклезонид, флутиказон пропионат и мометазон пропионат, или  $\beta$ -агонист, выбранный из группы, в которую входят формотерол, салметерол хинафоат и ТА 2005.

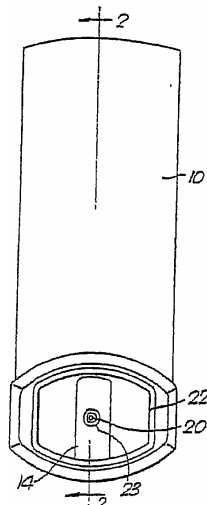
9. Ингалятор по п.7, отличающийся тем, что компонент с низкой летучестью выбран из группы, в которую входят глицерин, пропиленгликоль, полиоксиэтиленгликоль и изопропилмиририлат.

10. Ингалятор по одному из пп.7-9, отличающийся тем, что газ-вытеснитель выбран из группы, в которую входят HFA227, HFA134a и их смеси.

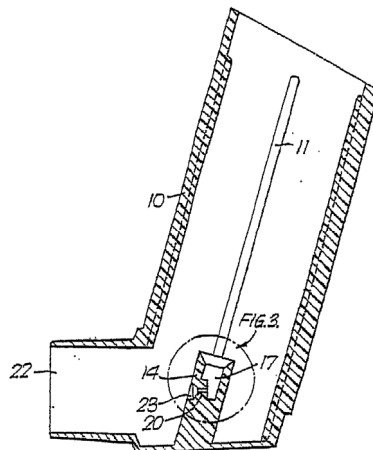
11. Ингалятор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что отверстие исполнительного механизма просверлено лазером.



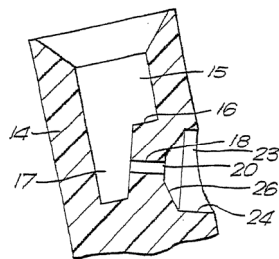
Фиг. 1



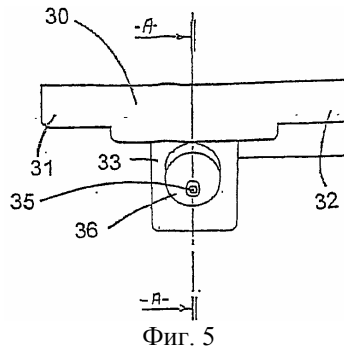
Фиг. 2



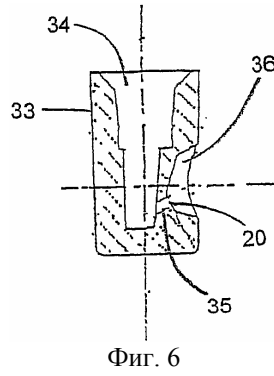
Фиг. 3



214  
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

