

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201590738 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2015.09.30

(22) Дата подачи заявки
2014.11.19

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

(54) ИНГАЛЯТОР СУХОГО ПОРОШКА

(31) 1321712.0

(32) 2013.12.09

(33) GB

(86) PCT/EP2014/075043

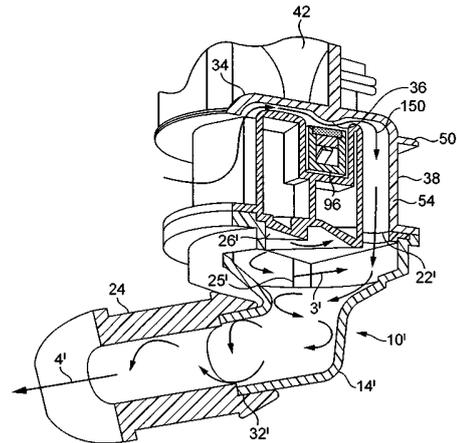
(87) WO 2015/086276 2015.06.18

(71) Заявитель:
ФАРМАХЕМИ Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Арп Ян, Кегстра Йохан, Голлер
Майкл Имре (NL)

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

(57) В изобретении предложен ингалятор сухого порошка будесонида и формотерола, содержащий емкость для лекарственного средства в виде сухого порошка и приспособление для подачи измеренной дозы лекарственного средства из емкости; циклонный деагломератор для разрушения агломератов лекарственного средства в виде сухого порошка; проточный канал подачи для направления потока воздуха, вызываемого вдыханием, через мундштук, причем проточный канал подачи проходит до измеренной дозы лекарственного средства, при этом лекарственное средство содержит тонкоизмельченный формотерола фумарат, тонкоизмельченный будесонид и носитель в виде лактозы, причем носитель в виде лактозы имеет следующее распределение размеров частиц: $d_{10}=20-65$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=130-180$ мкм и <10 мкм $\leq 10\%$.



201590738 A1

201590738 A1

ИНГАЛЯТОР СУХОГО ПОРОШКА

ОПИСАНИЕ

Данное изобретение относится к ингалятору сухого порошка, а в частности - к ингалятору сухого порошка, содержащему комбинированный препарат будесонида и формотерола.

Будесонид - это кортикостероид, который показан для лечения астмы и хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ). Формотерол - это длительно действующий β_2 -агонист адренергических рецепторов, который также показан для лечения астмы и ХОБЛ. Формотерол в типичном случае принимают в виде соли фумаровой кислоты.

Комбинированную терапию будесонидом и формотерола фумаратом («ВФ») обычно применяют для лечения астмы и ХОБЛ. Активные ингредиенты можно принимать по отдельности или в комбинированном препарате, доза которого фиксирована. Обычные подходы к приготовлению вдыхаемых лекарственных средств предусматривают использование ингалятора сухого порошка (ИСП), компрессорного дозирующего ингалятора (КДИ) или небулайзера.

В случае ИСП, важно сбалансировать свойства текучести сухого порошка внутри ингалятора и характеристики струи при ингаляции. Для способствования свойствам текучести лекарственного средства используют частицы крупнодисперсного носителя, обычно - лактозы, но при этом важно гарантировать, что активные ингредиенты отделены от крупнодисперсного носителя при ингаляции, вследствие чего мелкодисперсные частицы активных ингредиентов попадают в легкие. Для обеспечения надлежащей дозы на протяжении срока службы ингалятора, важно, чтобы этот процесс происходил единообразно. То есть, ингаляционные устройства должны демонстрировать соответствующую подаваемую дозу и массу мелкодисперсных частиц от первой до последней дозы. Стандартная процедура, соответствующая фармакопее Европейского союза (ЕС), предписывает, что 9 из 10 доз, выдаваемых ИСП, должны находиться в пределах $\pm 25\%$ нормированной дозы, а выпадающие из этого диапазона результаты

должны находиться в пределах $\pm 35\%$ (Preparations for inhalation 01/2012:671 in the European Pharmacopoeia, 8th Edition. Council of Europe, 2013 (Препараты для ингаляции в Европейской фармакопее - 01/2012:671, 8-е издание. Совет Европы, 2013)). Таким образом, в данной области техники на ИСП, содержащие БФ, накладывается требование, предусматривающее соответствующие подаваемую дозу и массу мелкодисперсных частиц протяжении срока службы ингалятора.

Таким образом, в данном изобретении предложен ингалятор сухого порошка будесонида и формотерола, содержащий:

емкость для лекарственного средства в виде сухого порошка и приспособление для подачи измеренной дозы лекарственного средства из емкости;

циклонный деагломератор для разрушения агломератов лекарственного средства в виде сухого порошка;

проточный канал подачи для направления потока воздуха, обуславливаемого вдыханием, через мунштук, причем проточный канал подачи проходит до измеренной дозы лекарственного средства,

при этом лекарственное средство содержит тонкоизмельченный формотерола фумарат, тонкоизмельченный будесонид и носитель в виде лактозы, причем носитель в виде лактозы имеет следующее распределение размеров частиц: $d_{10}=20-65$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=130-180$ мкм и <10 мкм $\leq 10\%$.

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

на фиг. 1 представлен изометрический вид с первой стороны ингалятора сухого порошка в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления;

на фиг. 2 представлен изометрический вид со второй стороны ингалятора согласно фиг. 1 в разобранном состоянии;

на фиг. 3 представлен изометрический вид со второй стороны основного узла ингалятора согласно фиг. 1;

на фиг. 4 представлен изометрический вид со второй стороны основного узла ингалятора согласно фиг. 1, показанного со

снятым хомутом;

на фиг. 5 представлен изометрический вид с первой стороны основного узла ингалятора согласно фиг. 1 в разобранном состоянии;

на фиг. 6 представлен в увеличенном масштабе изометрический вид чаши для лекарственного средства ингалятора согласно фиг. 1 в разобранном состоянии;

на фиг. 7 представлен изометрический вид с первой стороны воронки и деагломератора ингалятора согласно фиг. 1 в разобранном состоянии;

на фиг. 8 представлен изометрический вид со второй стороны воронки и верхней стенки вихревой камеры деагломератора ингалятора согласно фиг. 1 в разобранном состоянии;

на фиг. 9 представлен изометрический вид с первой стороны кожуха, кулачков и крышки мундштука ингалятора согласно фиг. 1 в разобранном состоянии;

на фиг. 10 представлен в увеличенном масштабе изометрический вид сбоку одного из кулачков ингалятора согласно фиг. 1;

на фиг. 11 представлен изометрический вид со второй стороны хомута ингалятора согласно фиг. 1;

на фиг. 12 представлен изометрический вид с первой стороны хомута ингалятора согласно фиг. 1, демонстрирующий храповик и толкатель хомута;

на фиг. 13 представлена схематическая иллюстрация поперечного движения выступа чаши лекарственного средства в ответ на продольное движение храповика и толкателя хомута ингалятора согласно фиг. 1;

на фиг. 14 представлен в увеличенном масштабе изометрический вид счетчика доз ингалятора согласно фиг. 1;

на фиг. 15 представлен в увеличенном масштабе изометрический вид счетчика доз ингалятора согласно фиг. 1 в разобранном состоянии; и

на фиг. 16 представлен в увеличенном масштабе изометрический вид, частично - в сечении, части ингалятора согласно фиг. 1, иллюстриующую ингаляцию лекарственного

средства через ингалятор.

На фиг. 17 представлен изометрический вид деагломератора в разобранном состоянии в соответствии с настоящим изобретением;

на фиг. 18 представлен вид сбоку деагломератора согласно фиг. 17;

на фиг. 19 представлен вид сверху деагломератора согласно фиг. 17;

на фиг. 20 представлен вид снизу деагломератора согласно фиг. 17;

на фиг. 21 представлено сечение деагломератора согласно фиг. 17, проведенное вдоль линии 5'-5', показанной на фиг. 18;

на фиг. 22 представлено сечение деагломератора согласно фиг. 17, проведенное вдоль линии 6'-6', показанной на фиг. 19;

на фиг. 23 показана подаваемая доза (ПД) будесонида, обеспечиваемая ингаляторами для приема препарата BF Spiromax малого, среднего и сильного воздействия в начале срока службы (НСС), середине срока службы (ССС) и конце срока службы (КСС) каждого устройства (отрезки погрешности представляют стандартное отклонение, а данные представлены в виде процента номинальной дозы);

на фиг. 24 показана подаваемая доза (ПД) формотерола, обеспечиваемая ингаляторами для приема препарата BF Spiromax малого, среднего и сильного воздействия в НСС, ССС и КСС каждого устройства (отрезки погрешности представляют стандартное отклонение, а данные представлены в виде процента номинальной дозы); и

на фиг. 25 показаны дозы, подаваемые посредством препарата BF Spiromax в случае: ингалятора для приема препарата малого воздействия (схемы А и В моделирования), ингалятора для приема препарата сильного воздействия (схемы С и D моделирования), ингалятора для приема препарата среднего воздействия (схема Е моделирования); при этом данные представлены в виде процента номинальной дозы.

Ингалятор согласно данному изобретению включает в себя: емкость для лекарственного средства в виде сухого порошка и приспособление для подачи измеренной дозы лекарственного

средства из емкости; циклонный деагломератор разрушения агломератов лекарственного средства в виде сухого порошка; проточный канал подачи для направления воздушного потока, обуславливаемого вдыханием, через мундштук, проходящий до измеренной дозы лекарственного средства.

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

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

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

Вызываемое дыханием низкое давление у выходного отверстия обуславливает потоки воздуха в вихревую камеру через отверстие для подачи сухого порошка и входное отверстие. Потоки воздуха сталкиваются друг с другом и со стенкой вихревой камеры до

того, как выходят через выходное отверстие, так что активный ингредиент отделяется от носителя (лактозы). Деагломератор дополнительно включает в себя лопатки на первом конце вихревой камеры для создания дополнительных столкновений и ударных воздействий увлекаемого порошка.

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

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

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

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

Таким образом, в варианте осуществления настоящего изобретения, деагломератор содержит: внутреннюю стенку, ограничивающую вихревую камеру, проходящую вдоль оси от первого конца ко второму концу; отверстие для подачи сухого порошка в первом конце вихревой камеры для обеспечения сообщения по текучей среде между проточным каналом подачи сухого порошка ингалятора и первым концом вихревой камеры; по меньшей мере, одно входное отверстие во внутренней стенке вихревой камеры смежное с первым концом вихревой камеры, обеспечивающее сообщение по текучей среде между областью снаружи деагломератора и первым концом вихревой камеры; выходное отверстие, обеспечивающее сообщение по текучей среде между

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

Ингалятор имеет емкость для лекарственного средства и приспособление для подачи измеренной дозы лекарственного средства из емкости. Емкость преимущественно представляет собой нагнетающую систему. Ингалятор предпочтительно включает в себя: уплотненную емкость, включающую в себя раздаточное отверстие; канал, сообщающийся с раздаточным отверстием и включающий в себя отверстие понижения давления; трубку, обеспечивающую сообщение по текучей среде между внутренним пространством уплотненной емкости и отверстием понижения давления канала; и узел чаши, расположенный с возможностью перемещения в канале и включающий в себя выемку, выполненную с возможностью получения лекарственного средства, когда она выровнена с раздаточным отверстием, первую уплотнительную поверхность, выполненную с возможностью закрытия с уплотнением раздаточного отверстия, когда выемка не выровнена с раздаточным отверстием, и вторую уплотнительную поверхность, выполненную с возможностью закрытия с уплотнением отверстия понижения давления, когда выемка выровнена с раздаточным отверстием, и разуплотнения отверстия понижения давления, когда выемка не выровнена с раздаточным отверстием.

Ингалятор предпочтительно имеет счетчик доз. Ингалятор включает в себя мундштук для ингаляции пациентов, измеряющее дозу приспособление, включающее в себя собачку, выполненную с возможностью движения по заранее определенной траектории во время измерения дозы лекарственного средства к мундштуку, посредством измеряющего дозу приспособления, и счетчик доз.

В предпочтительной форме, счетчик доз включает в себя

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

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

Обращаясь к чертежам, отмечаем, что ингалятор 10 обычно включает в себя корпус 18 и узел 12, заключенный в корпусе (см. фиг. 2). Корпус 18 включает в себя кожух 20, имеющий открытый конец 22 и мундштук 24 для ингаляции пациентов, колпачок 26, прикрепленный к открытому концу 22 кожуха 20 и закрывающий этот конец, и крышку 28, установленную с возможностью вращения на кожух 20 для закрывания мундштука 24 (см. фиг. 1, 2 и 9). Корпус 18 предпочтительно изготовлен из пластмассы, такой, как полипропилен, ацеталь или формованный полистирол, но может быть изготовлен и из металла или другого подходящего материала.

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

Емкость 14 обычно состоит из сжимаемого сильфона 40 и воронки 42, имеющей раздаточное отверстие 44 (см. фиг. 2-5 и 7-8) для раздачи лекарственного средства при сжатии сильфона 40, по меньшей мере, частично с уменьшением внутреннего объема емкости.

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

Фильтр 48 воздуха накрывает открытый конец 46 воронки 42 и предотвращает утечку лекарственного средства в виде сухого порошка из воронки 42 (см. фиг. 7).

Основание 50 воронки 42 крепится к распорке 38, которая в свою очередь крепится к деагломератору 10' (см. фиг. 3-5 и 7-8). Воронка 42, распорка 38 и деагломератор 10' предпочтительно изготовлены из пластмассы, такой, как полипропилен, ацеталь или формованный полистирол, но может быть изготовлены и из металла или другого подходящего материала.

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

Распорка 38 и воронка 42 вместе ограничивают проточный канал 34 подачи лекарственного средства, который предпочтительно включает в себя трубку 36 Вентури (см. фиг. 16) для создания увлекаемого потока воздуха. Распорка 38 ограничивает канал 52 скольжения, сообщающийся с раздаточным отверстием 44 воронки 42, и воздуховод 54, обеспечивающий сообщение по текучей среде между проточным каналом 34 подачи лекарственного средства и отверстием 22' для подачи деагломератора 10' (см. фиг. 7 и 8). Канал 52 скольжения обычно проходит перпендикулярно оси «А» ингалятора 10.

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

Обращаясь к фиг. 17-22, отмечаем, что деагломератор 10' разрушает агломераты лекарственного средства, или лекарственного средства и носителя, до вдыхания лекарственного средства пациентом.

В общем случае, деагломератор 10' включает в себя внутреннюю стенку 12', ограничивающую вихревую камеру 14',

проходящую вдоль оси A' от первого конца 18' ко второму концу 20'. Вихревая камера 14' включает в себя области круглого поперечного сечения, расположенные поперечно оси A' , которые уменьшаются от первого конца 18' ко второму концу 20' вихревой камеры 14', так что любой поток воздуха, движущийся от первого конца вихревой камеры ко второму концу, будет сужаться и, по меньшей мере, частично сталкиваться с внутренней стенкой 12' камеры.

Области поперечного сечения вихревой камеры 14' предпочтительно уменьшаются постепенно. Кроме того, внутренняя стенка 12' предпочтительно является выпуклой, т.е., проходит по дуге внутрь к оси A' , как лучше всего показано на фиг. 22.

Как показано на фиг. 17, 19 и 22, деагломератор 10' также включает в себя отверстие 22' для подачи сухого порошка в первом конце 18' вихревой камеры 14' для обеспечения сообщения по текучей среде между проточным каналом подачи сухого порошка ингалятора и первым концом 18' вихревой камеры 14'. Отверстие 22' для подачи сухого порошка предпочтительно обращено в направлении, по существу, параллельном оси A' , так что поток воздуха, иллюстрируемый стрелкой 1' на фиг. 22, попадающий в камеру 14' через отверстие 22' для подачи, по меньшей мере, сначала направлен параллельно оси A' камеры.

Обращаясь к фиг. 17-22, отмечаем, что деагломератор 10' дополнительно включает в себя, по меньшей мере, одно входное отверстие 24' во внутренней стенке 12' вихревой камеры 14', являющееся смежным с первым концом 18' камеры или расположенное около него, обеспечивающее сообщение по текучей среде между областью снаружи деагломератора и первым концом 18' вихревой камеры 14'. Упомянутое, по меньшей мере, одно входное отверстие предпочтительно содержит два диаметрально противоположных входных отверстия 24', 25', которые проходят в направлении, по существу, поперечном оси A' и, по существу, касательном к круглому поперечному сечению вихревой камеры 14'. В результате, потоки воздуха, иллюстрируемые стрелками 2' и 3' на фиг. 17 и 21, попадающие в камеру 14' через входные отверстия, по меньшей мере, первоначально направлены поперечно оси A' камеры и

сталкиваются с потоком 1' воздуха, попадающим в камеру через отверстие 22' для подачи, создавая турбулентность. Объединенные потоки воздуха, иллюстрируемые стрелкой 4' на фиг. 21 и 22, затем сталкиваются с внутренней стенкой 12' камеры 14', образуют вихрь и создают дополнительную турбулентность по мере своего движения ко второму концу 20' камеры.

Обращаясь к фиг. 17-19 и 22, отмечаем, что деагломератор 10' включает в себя лопатки 26' на первом конце 18' вихревой камеры 14', проходящие, по меньшей мере - частично, радиально наружу от оси А' камеры. Каждая из лопаток 26' имеет наклонную поверхность 28', обращенную, по меньшей мере - частично, в направлении, поперечном оси А' камеры. Размеры лопаток 26' таковы, что, по меньшей мере, часть 4А' объединенных потоков 4' воздуха сталкиваются с наклонными поверхностями 28', как показано на фиг. 22. Лопатки 26' предпочтительно присутствуют в количестве четырех, при этом каждая лопатка проходит между ступицей 30', выровненной с осью А', и стенкой 12' вихревой камеры 14'.

Как показано на фиг. 17-22, деагломератор 10' дополнительно включает в себя выходное отверстие 32', обеспечивающее сообщение по текучей среде между вторым концом 20' вихревой камеры 14' и областью снаружи деагломератора. Вызываемое дыханием низкое давление у выходного отверстия 32' обуславливает поток 1' воздуха через отверстие 22' для подачи сухого порошка и потоки 2', 3' воздуха через входные отверстия, а также всасывание объединенного потока 4' воздуха через вихревую камеру 14'. После этого, объединенный поток 4' воздуха покидает деагломератор через выходное отверстие 32'. Выходное отверстие 32' предпочтительно проходит, по существу, поперечно оси А', так что поток 4' воздуха будет сталкиваться с внутренней стенкой выходного отверстия 32' и создавать дополнительную турбулентность.

При использовании деагломератора 10' совместно с ингалятором, вдыхание пациентом у выходного отверстия 32' заставляет потоки 1', 2', 3' воздуха соответственно входить через отверстие 22' для подачи сухого порошка и входные

отверстия. Хотя это и не показано, поток 1' воздуха через отверстие 22' для подачи увлекает сухой порошок в вихревую камеру 14'. Поток 1' воздуха и увлекаемый сухой порошок направляются отверстием 22' для подачи в камеру в продольном направлении, а потоки 2', 3' воздуха из входных отверстий направляются в поперечном направлении, так что эти потоки воздуха сталкиваются и, по существу, объединяются.

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

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

Как показано на фиг. 17-22, деагломератор предпочтительно собран из двух деталей: чашеобразного основания 40' и крышки

42'. Основание 40' и крышку 42' соединяют, образуя вихревую камеру 14'. Чашеобразное основание 40' включает в себя стенку 12' и второй конец 20' камеры и ограничивает выходное отверстие 32'. Основание 40' также включает в себя входные отверстия вихревой камеры 14'. Крышка 42' образует лопатки 26' и ограничивает отверстие 22' для подачи.

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

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

Система для измерения дозы включает в себя первый хомут 66 и второй хомут 68, установленные во внутреннем узле 12 внутри корпуса 18 и выполненные с возможностью перемещения в линейном направлении, параллельном оси «А» ингалятора 10 (см. фиг. 2). Между колпачком 26 корпуса 18 и первым хомутом 66 расположена приводная пружина 69 для смещения хомутов в первом направлении к мундштуку 24. В частности, приводная пружина 69 смещает первый хомут 66 к сильфону 40, а второй хомут 68 – к кулачкам 70, установленным в крышке 28 мундштука (см. фиг. 9).

Первый хомут 66 включает в себя отверстие 72, в котором заключена и застопорена верхняя часть 74 сильфона 40, так что первый хомут 66 тянет и расширяет сильфон 40, когда движется к колпачку 26, т.е., к приводной пружине 69 (см. фиг. 2). Второй хомут 68 включает в себя бандаж 76, в котором заключен первый хомут 66, и два элемента 78, приводимых в движение кулачками и проходящих от бандажа в направлении, противоположном первому

хомуту 66 (см. фиг. 3, 11 и 12), к кулачкам 70 крышки 28 мундштука (фиг. 9, 10).

Система для измерения дозы также включает в себя два кулачка 70, установленных на крышке 28 мундштука (см. фиг. 9 и 10) и выполненных с возможностью перемещения с крышкой 28 между открытым и закрытым положениями. Каждый из кулачков 70 включает в себя отверстие 80 для обеспечения прохождения сквозь него наружу шарниров 82 кожуха 20 и заключения их в первых выемках 84 крышки 28. Кулачки 70 также включают в себя выступы 86, проходящие наружу и заключаемые во вторых выемках 88 крышки 28, так что крышка 28 поворачивается вокруг шарниров 82, а кулачки 70 движутся с крышкой 28 вокруг шарниров.

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

Система для измерения дозы дополнительно включает в себя узел 96 чаши, выполненный с возможностью перемещения между раздаточным отверстием 44 емкости 14 и проточным каналом 34

подачи. Узел 96 чаши включает в себя чашу 98 лекарственного средства, установленную на салазках 100, заключенных с возможностью скольжения в канале 52 скольжения распорки 38 под воронкой 42 (см. фиг. 5 и 6). Чаша 98 лекарственного средства включает в себя выемку 102, выполненную с возможностью приема лекарственного средства из раздаточного отверстия 44 емкости 14 и имеющую размеры, обеспечивающие при заполнении удержание заранее определенной дозы сухого порошкообразного лекарственного средства. Салазки 100 чаши смещаются вдоль канала 52 скольжения от раздаточного отверстия 44 воронки 42 к проточному каналу 34 подачи посредством пружины 104 чаши, которая закреплена на воронке 42 (см. фиг. 4 и 5).

Система для измерения дозы также включает в себя храповик 106 и толкатель 108 на одном из элементов 78, приводимых в движение кулачками, второго хомута 68, которые вступают в контакт с выступом 110 салазок 100 чаши (см. фиг. 5, 11 и 12). Храповик 106 установлен на гибкой створке 112 и имеет форму, позволяющую выступу 110 салазок 100 оказывать нажим на храповик 106 и проходить поверх него, когда выступ 110 находится в контакте с толкателем 108. Работа системы для измерения дозы обсуждается ниже.

Нагнетающая система емкости включает в себя трубку 114 понижения давления, сообщающуюся по текучей среде с внутренним пространством емкости 14 (см. фиг. 7 и 8), и отверстие 116 понижения давления в стенке канала 52 скольжения (см. фиг. 5 и 8), обеспечивающую сообщение по текучей среде с трубкой 114 понижения давления воронки 42.

Узел 96 чаши лекарственного средства включает в себя первую уплотнительную поверхность 118, выполненную с возможностью закрытия с уплотнением раздаточного отверстия 44 при перемещении узла чаши к проточному каналу 34 подачи (см. фиг. 5 и 6). Между салазками 100 и чашей 98 предусмотрена уплотнительная пружина 120 для смещения чаши 98 лекарственного средства к нижней поверхности воронки 42 для закрытия с уплотнением раздаточного отверстия 44 емкости 14. Чаша 98 включает в себя зажимы 122, которые позволяют смещать чашу к

емкости, а также стопорить чашу в салазках 100.

Салазки 100 включают в себя вторую уплотнительную поверхность 124, выполненную с возможностью закрытия с уплотнением отверстия 116 понижения давления, когда выемка 102 чаши 98 выровнена с раздаточным отверстием 44, и паз 126 (см. фиг. 6), выполненный с возможностью разуплотнения отверстие 116 понижения давления, когда первая уплотнительная поверхность 118 выровнена с раздаточным отверстием 44. Работа нагнетающей системы обсуждается ниже.

Система 16 подсчета доз установлена на воронку 42 и включает в себя ленту 128, имеющую напечатанные на ней последовательные числа или другие подходящие обозначения, выравниваемые с прозрачным окном 130, предусмотренным в корпусе 18 (см. фиг. 2). Система 16 подсчета доз включает в себя вращающуюся бобину 132, указывающую шпулю 134, выполненный с возможностью вращения в одном направлении, и ленту 128, смотанную в рулон и находящуюся на бобине 132 и имеющую первый конец 127, прикрепленный к шпуле 134, при этом ленту 128 сматывают с бобины 132 так, что обозначения последовательно отображаются по мере вращения или продвижения шпули 134.

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

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

Указывающая шпуля 134 предпочтительно включает в себя радиально проходящие зубья 136, которые вводятся в зацепление с

собачкой 138, выступающей из одного из элементов 78, приводимых в движение кулачками (см. фиг. 3 и 11), второго хомута 68 при перемещении хомута, вращении или продвижении указывающей шпули 134. Конкретнее, форма и расположение собачки 138 таковы, что она вводится в зацепление с зубьями 136 и продвигает указывающую шпулю 134 только при закрытой крышке 28 мундштука 24 и при хомутах 66, 68, отодвинутых к колпачку 26 корпуса 18.

Система 16 подсчета доз также включает в себя раму 140, которая крепит систему подсчета доз к воронке 42 и включает в себя валы 142, 144 для закрепления бобины 132 и указывающего барабана 134. Вал 142 бобины предпочтительно является раздвоенным и включает в себя радиальные утолщения 146 для создания упругого сопротивления вращению бобины 132 на валу 142. На конце указывающей шпули 134 находится пружина 148 сцепления, пристыкованная к раме 140 для обеспечения вращения шпули 134 только в одном направлении (против часовой стрелки, как показано на фиг. 14). Работа системы 16 подсчета доз обсуждается ниже.

Фиг. 13 иллюстрирует относительные перемещения выступа 110 салазок 100 чаши, а также храповика 106 и толкателя 108 второго хомута 68 по мере открывания и закрывания крышки 28 мундштука. В первом положении хомутов 66, 68 (в котором крышка 28 закрыта, а элементы 78, приводимые в движение кулачками, находятся в контакте с первыми поверхностями 90 кулачков, принадлежащими кулачкам 70), храповик 106 не позволяет пружине 104 чаши перемещать салазки 100 чаши к проточному каналу 34 подачи. Система для измерения дозы сконструирована так, что когда хомуты находятся в первом положении, выемка 102 чаши 98 лекарственного средства выровнена непосредственно с раздаточным отверстием 44 емкости 14, а отверстие 116 понижения давления распорки 38 закрыто с уплотнением второй уплотнительной поверхностью 124 салазок 100 чаши.

При частичном открывании крышки 28 таким образом, что вторые поверхности 92 кулачков, принадлежащие кулачкам 70, контактируют с элементами 78, приводимыми в движение кулачками, приводная пружина 69 получает возможность линейно перемещать

хомуты 66, 68 к мундштуку 24 во второе положение и частично сжимать сильфон 40 емкости 14 лекарственного средства. Частично сжатый сильфон 40 нагнетает давление внутри емкости 14 и обеспечивает то условие, что лекарственное средство, раздаваемое из раздаточного отверстия 44 емкости, заполнит выемку 102 чаши 98 лекарственного средства таким образом, что будет выдана заранее определенная доза. Однако во втором положении храповик 106 предотвращает перемещение салазок 100 чаши к проточному каналу 34 подачи, так что выемка 102 чаши 98 лекарственного средства остается выровненной с раздаточным отверстием 44 емкости 14, а отверстие 116 понижения давления распорки 38 остается закрытым с уплотнением второй уплотнительной поверхностью 124 узла 96 чаши.

При полном открывании крышки 28 таким образом, что третьи поверхности 94 кулачков контактируют с элементами 78, приводимыми в движение кулачками, приводная пружина 69 позволяет хомутам 66, 68 переместиться дальше к мундштуку 24 в третье положение, храповик 106 выходит из зацепления или опускается ниже выступа 110 салазок 100 чаши и обеспечивает перемещение салазок 100 чаши посредством пружины 104 чаши таким образом, что заполненная выемка 102 чаши 98 располагается в трубке 36 Вентури проточного канала 34 подачи, а раздаточное отверстие 44 емкости 14 закрыто с уплотнением первой уплотнительной поверхностью 118 узла 96 чаши. Кроме того, отверстие 116 понижения давления раскрыто посредством паза 126 в боковой поверхности салазок 100, что позволяет сравнить давление из емкости 14 и обеспечить дальнейшее сжатие сильфона 40 и установку хомутов 66, 68 в третье положение. После этого ингалятор 10 готов к вдыханию пациентом дозы лекарственного средства, находящейся в проточном канале 34 подачи.

Как показано на фиг. 16, вызываемый дыханием поток 4', отводимый через проточный канал 34 подачи, проходит через трубку 36 Вентури, увлекает лекарственное средство и переносит лекарственное средство в деагломератор 10' ингалятора 10. Два других вызываемых дыханием потока 2', 3' (показан только один) попадают в деагломератор 10' через диаметрально противоположные

входные отверстия 24', 25' и объединяются с потоком 150 воздуха, увлекающим лекарственное средство, из проточного канала 34 подачи. Объединенные поток 4' и поток, увлекающий лекарственное средство в виде сухого порошка, затем движутся к выходному отверстию 32' деагломератора и проходят через мундштук 24 для ингаляции пациента.

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

Ингалятором, подходящим для практического осуществления данного изобретения, является ингалятор сухого порошка (ИСП) для приема препарата Spiromax (ИСП для Spiromax®) от компании Teva Pharmaceuticals.

Лекарственное средство, используемое в ингаляторе согласно данному изобретению, содержит смесь тонкоизмельченного будесонида, тонкоизмельченного формотерола fumarата и носителя в виде лактозы. Тонкое измельчение можно проводить любым подходящим методом, известным в данной области техники, например, методом размола на струйной мельнице.

Лекарственное средство содержит будесонид. Предпочтительно, чтобы, по существу, все частицы будесонида были размером менее 10 мкм. Это нужно, чтобы обеспечить эффективное увлечение частиц потоком воздуха и осаждение их в нижней доле легкого, которая является местом воздействия. Распределение размеров частиц будесонида предпочтительно является следующим: $d_{10} < 1$ мкм, $d_{50} \leq 5$ мкм, $d_{90} \leq 10$ мкм и не менее 99% < 10 мкм; в более предпочтительном варианте, распределение размеров частиц будесонида является следующим: $d_{10} < 1$ мкм,

$d_{50}=1-3$ мкм, $d_{90}=3-6$ мкм и не менее 99% < 10 мкм.

Подаваемая доза будесонида (количество, фактически подаваемое пациенту) предпочтительно составляет от $50 \cdot 10^{-6}$ до $500 \cdot 10^{-6}$ г на одно применение, а в преимущественных примерах – $80 \cdot 10^{-6}$, $160 \cdot 10^{-6}$ и $320 \cdot 10^{-6}$ г на одно применение. Ингалятор согласно данному изобретению обеспечивает однородность подаваемых доз будесонида в пределах $\pm 15\%$.

Лекарственное средство также содержит формотерола фумарат. Предпочтительно, чтобы, по существу, все частицы формотерола фумарата были размером менее 10 мкм. Это тоже нужно, чтобы обеспечивать эффективное увлечение частиц потоком воздуха и осаждение их в нижней доле легкого, которая является местом воздействия. Распределение размеров частиц формотерола фумарата предпочтительно таково: $d_{10} < 1$ мкм, $d_{50} \leq 5$ мкм, $d_{90} \leq 10$ мкм и не менее 99% < 10 мкм; в более предпочтительном варианте, распределение размеров частиц формотерола фумарата таково: $d_{10} < 1$ мкм, $d_{50} = 1-3$ мкм, $d_{90} = 3,5-6$ мкм и не менее 99% < 10 мкм.

Подаваемая доза формотерола фумарата («номинальное» количество), как основа, предпочтительно составляет от $1 \cdot 10^{-6}$ до $20 \cdot 10^{-6}$ г на одно применение, а в преимущественных примерах – $4,5 \cdot 10^{-6}$ и $9 \cdot 10^{-6}$ г на одно применение. Эти дозы основаны на количестве присутствующего формотерола (т.е. количество вычисляют без учета вклада в массу противоионов). Ингалятор согласно данному изобретению обеспечивает однородность подаваемых доз формотерола в пределах $\pm 15\%$.

В частности, предпочтительными подаваемыми дозами будесонида и формотерола в г являются $80 \cdot 10^{-6} / 4,5 \cdot 10^{-6}$, $160 \cdot 10^{-6} / 4,5 \cdot 10^{-6}$ и $320 \cdot 10^{-6} / 9 \cdot 10^{-6}$.

Подаваемую дозу активного вещества измеряют согласно USP <601> следующим способом. Вакуумный насос (MSP HCP-5) соединяют с регулятором (Copley TRK 2000), который используют для регулирования требуемого перепада P_1 давления в трубке для отбора образцов устройства для отбора образцов с постоянством доз (Dosage Unit Sampling Apparatus (DUSA) от компании Copley). Ингалятор вставляют в адаптер мундштука, гарантируя

воздухонепроницаемое уплотнение. P_1 регулируют до достижения перепада давления 4,0 кПа (3,95-4,04 кПа) в целях тестирования образцов. После применения ингалятора, DUSA снимают и проталкивают внутрь фильтровальную бумагу с помощью переносящей пипетки. Используя известное количество растворителя (ацетонитрил: метанол : вода=40:40:20), промывают адаптер мундштука в DUSA. DUSA встряхивают для полного растворения образца. Часть раствора образца переносят в шприц емкостью 5 мл, оснащенный фильтром Acrodisc PSF 0.45 μm . Первые несколько капель из фильтра утилизируют, а отфильтрованный раствор переносят в пузырек для сверхэффективной жидкостной хроматографии (Ultra-Performance Liquid Chromatography (UPLC)). Затем используют стандартный метод UPLC, чтобы определить количество активного вещества, поданного в DUSA. Подаваемые дозы из ингалятора собирают в начале, середине и конце срока службы ингалятора, как правило - в течение трех разных дней.

Носитель в виде лактозы имеет следующее распределение размеров частиц $d_{10}=20-65$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=130-180$ мкм и <10 мкм $\leq 10\%$. Распределение размеров частиц лактозы предпочтительно является следующим: $d_{10}=20-65$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=130-180$ мкм и <10 мкм $\leq 6\%$. Лактоза предпочтительно представлена лактозы моногидратом (например, α -лактозы моногидратом) и может быть подготовлена стандартными методами, например, просеиванием через сито.

Авторы данного изобретения показали, что совокупность признаков устройства, в частности, активное дозирование из емкости и циклонной камеры и распределение размеров частиц лактозы совместно обеспечивают удивительно постоянную подаваемую дозу. Данное изобретение обеспечивает - на удивление - более постоянную подаваемую дозу по сравнению с ранее имевшимися сочетаниями ингаляторов и составов. Это вносит вклад в более состоятельное и надежное лечение пациентов. Также неожиданно обнаружилось, что ингалятор согласно данному изобретению показал себя, как обеспечивающий постоянную подаваемую дозу в ряду разных скоростей потока. Таким образом,

постоянную подаваемую дозу можно получить безотносительно скорости потока, а значит - и безотносительно тяжести заболевания пациента, пользующегося устройством.

В самом деле, задача, решаемая посредством данного изобретения, - это удовлетворение потребности в соответствующей и надежной подаче будесонида и формотерола пациенту в некотором диапазоне разных скоростей потока. В общем случае, чем тяжелее респираторные заболевания у пациентов, тем меньшую скорость потока они способны создавать при ингаляции. Неудовлетворительное постоянство подаваемых доз, обеспечиваемое известными сочетаниями ингаляторов и составов, может привести к пропущенным дозам или ненадлежащим дозам. Это становится конкретной проблемой, когда ингалятор используют как средство спасения или как средство экстренной терапии, либо для приема необходимого лекарственного средства, а также оказывается проблемой, когда ингалятор используется для ежедневного приема лекарственного средства.

Помимо этого, авторы изобретения показали, что данное изобретение неожиданно обеспечивает постоянную подаваемую дозу независимо от ориентации устройства. Таким образом, предлагаемый ингалятор эффективен при обеспечении адекватного дозирования, например, независимо от того, стоит ли пациент, сидит или лежит.

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

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

Распределение размеров частиц активных ингредиентов и

лактозы, предусматриваемое в данном изобретении, можно измерить посредством лазерной дифракции как характеристику сухой дисперсии, например - в воздухе, с помощью такого прибора, как модуль Sympatec HELOS/BF лазерной дифракции, оснащенный модулем RODOS диспергирования порошков.

Данное изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию для ингаляции, причем эта композиция содержит тонкоизмельченный формотерола фумарат, тонкоизмельченный будесонид и носитель в виде лактозы, при этом носитель в виде лактозы имеет следующее распределение размеров частиц: $d_{10}=20-65$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=130-180$ мкм и <10 мкм $\leq 10\%$. Распределение размеров частиц лактозы может быть таким: $d_{10}=20-65$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=130-180$ мкм и <10 мкм $\leq 6\%$. Размеры частиц будесонида могут быть такими: $d_{10}<1$ мкм, $d_{50}\leq 5$ мкм, $d_{90}\leq 10$ мкм и не менее $99\%<10$ мкм. Размеры частиц формотерола фумарата могут быть такими: $d_{10}<1$ мкм, $d_{50}\leq 5$ мкм, $d_{90}\leq 0$ мкм и не менее $99\%<10$ мкм.

Изобретение также включает в себя фармацевтическую композицию в соответствии с предыдущим аспектом для использования при лечении респираторного заболевания, такого, как астма или ХОБЛ.

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

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Подготавливали три состава препарата будесонида и формотерола (БФ) под названием Spiromax (BF Spiromax) (от компании Teva Pharmaceuticals): малого воздействия (120 ингаляций, каждая из которых предусматривает подачу $80 \cdot 10^{-6}$ г будесонида и $4,5 \cdot 10^{-6}$ г формотерола), среднего воздействия (120 ингаляций, $160 \cdot 10^{-6}$ г будесонида и $4,5 \cdot 10^{-6}$ г формотерола за ингаляцию) и сильного воздействия (60 ингаляций, $320 \cdot 10^{-6}$ г будесонида и $9 \cdot 10^{-6}$ г формотерола за ингаляцию). Проводили два исследования: первое было лабораторным исследованием, предназначенным для измерения постоянности подаваемой дозы

(ППД) препарата на протяжении срока службы (как показателя стабильности дозы) ингалятора для приема препарата BF Spiromax от первой дозы до последней номинальной дозы. Во втором исследовании изучали стабильность дозы (как ППД) ингалятора для приема препарата BF Spiromax в условиях, имитирующих реальные манипуляции с ингалятором и режимы дозирования.

Приходящиеся на контейнер композиции препарата BF Spiromax с тремя уровнями силы приведены в таблицах 1-3.

BF Spiromax: $80 \cdot 10^{-6}$ г/ $4,5 \cdot 10^{-6}$ г; 120 ингаляций

Таблица 1

Приходящаяся на контейнер композиция препарата			
Материал	Масса	Функция	Стандарт качества
Будесонид (тонкоизмельченный)	12,0 мг	Лекарственное вещество	Европейская фармакопея
Формотерола фумарата дигидрат (тонкоизмельченный)	0,645 мг	Лекарственное вещество	Европейская фармакопея
Лактозы моногидрат	1,487 г	Вспомогательное вещество	Европейская фармакопея
Целевая заполняющая масса на устройство	1,500 г		

BF Spiromax: $160 \cdot 10^{-6}$ г/ $4,5 \cdot 10^{-6}$ г; 120 ингаляций

Таблица 2.

Приходящаяся на контейнер композиция препарата			
Материал	Масса	Функция	Стандарт Качества
Будесонид (тонкоизмельченный)	31,6 мг	Лекарственное вещество	Европейская фармакопея
Формотерола фумарата дигидрат (тонкоизмельченный)	0,914 мг	Лекарственное вещество	Европейская фармакопея
Лактозы моногидрат	0,838 г	Вспомогательное вещество	Европейская фармакопея
Целевая заполняющая масса	0,870 г		

на устройство		
---------------	--	--

BF Spiromax: $320 \cdot 10^{-6}$ г/ $9 \cdot 10^{-6}$ г; 60 ингаляций

Таблица 3

Приходящаяся на контейнер композиция препарата			
Материал	Масса	Функция	Стандарт качества
Будесонида (тонкоизмельченный)	28,7 мг	Лекарственн ое вещество	Европейская фармакопея
Формотерола фумарата Дигидрат (тонкоизмельченный)	0,870 мг	Лекарственн ое вещество	Европейская фармакопея
Лактозы моногидрат	0,840 г	Вспомогател ьное вещество	Европейская фармакопея
Целевая заполняющая масса на устройство	0,870 г		

ИССЛЕДОВАНИЕ 1: ППД НА ПРОТЯЖЕНИИ СРОКА СЛУЖБЫ ИЗДЕЛИЯ

Устройства для приема препарата BF Spiromax использовали в соответствии с информацией для пациентов, касающейся хранения, ориентации и минимального интервала дозирования. Изучали разные ингаляторы для приема препарата BF Spiromax малого воздействия, среднего воздействия и сильного воздействия. Устройства не очищали на протяжении срока их службы (с начала срока службы («НСС») до конца срока службы («КСС»)) Ингаляторы выбирали из трех партий, предназначенных для приема препарата BF Spiromax малого воздействия (n=42), трех партий, предназначенных для приема препарата среднего воздействия (n=42) и трех партий, предназначенных для приема препарата BF Spiromax сильного воздействия (n=42).

Чтобы оценить ППД на протяжении срока службы, применяли фиксированную скорость потока 62,5 л/мин, отображающую перепад давлений 4 кПа через устройство (Q), чтобы достичь объема ингаляции 4 л. Десять доз на разных стадиях срока службы устройств для приема препарата BF Spiromax собирали по отдельности, используя устройство для отбора образцов с постоянством доз (DUSA). Три дозы собирали из первых выпусков

из устройства (НСС), четыре дозы собирали в среднем периоде срока службы ингалятора (середина срока службы («ССС») и три дозы - в конечном периоде срока службы ингалятора (КСС), включая последнюю номинальную дозу. После всасывания 4 л воздуха через устройство, собранные дозы будесонида и формотерола восстанавливали и анализировали с помощью утвержденной методики высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC).

ИССЛЕДОВАНИЕ 2: ИМИТАЦИИ РЕАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

Условия реальных ситуаций имитировали с помощью анализировавших волонтеров, носивших с собой в течение часов рабочего дня ингаляторы, раздававшие дозы в соответствии с заданными схемами, и еженедельно очищавших мундштук ингалятора сухой тканью в соответствии с памяткой пациента. Для испытаний ингаляторов вплоть до их последних номинальных доз использовали пять разных схем имитации, сводка которых указана в Таблице 4.

Таблица 4

Схемы имитации при исследовании					
Схема	Воздействие препарата из ингалятора	Режим дозирования	Длительность	Количество ингаляторов	Оценки ППД
А	Малое	Одна ингаляция два раза в сутки	72 суток	6 (по 3 из каждой из 2 партий)	Сутки 1-2 (3 дозы) Сутки 36-37 (4 дозы) Сутки 71-72 (3 дозы)
В	Малое	Четыре ингаляции два раза в сутки	21 сутки	6 (по 3 из каждой из 2 партий)	Сутки 1 (3 дозы) Сутки 10 (4 дозы) Сутки 21 (3 дозы)
С	Сильное	Одна ингаляция два раза	32 суток	6 (по 3 из каждой из 2 партий)	Сутки 1-4 (3 дозы) Сутки 15-18

		В сутки			(4 дозы) Сутки 29-32 (3 дозы)
D	Сильное	Две ингаляции два раза в сутки	16 суток	6 (по 3 из каждой из 2 партий)	Сутки 1 (3 дозы) Сутки 8 (4 дозы) Сутки 15-16 (3 дозы)
E	Среднее	Одна ингаляция два раза в сутки	90 суток	9 (по 3 из каждой из 3 партий)	Сутки 1-2 (3 дозы) Сутки 45-48 (4 дозы) Сутки 87-90 (3 дозы)

В пределах каждой схемы, дозы из ингалятора собирали для анализа ППД. Для оценок ППД, дозы собирали в DUSA при перепаде давления на устройстве 4 кПа. После всасывания 4 л воздуха через устройство, собранные лекарственные вещества восстанавливали и анализировали с помощью утвержденной методики HPLC. Результаты, полученные из одних и тех же партий ингаляторов в лабораторных условиях (25°C, относительная влажность 60%) на протяжении одних суток, использовали для сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 1: ППД НА ПРОТЯЖЕНИИ СРОКА СЛУЖБЫ ИЗДЕЛИЯ

Устройства для приема препарата BF Spiromax подавали согласованные дозы будесонида и формотерола на протяжении их срока службы (фиг. 23 и 24). Важно, что средние дозы для срока службы каждого состава были аналогичны номинальной дозе (таблица 5). Хотя для дозы, соответствовавшей НСС, наблюдалась тенденция быть меньше, чем дозы, соответствовавшие ССС и КСС, все дозы были в пределах $\pm 15\%$ номинального количества (дозы малого воздействия были в диапазоне между 90,7% и 108,0% номинальной дозы для будесонида и в диапазоне 87,6%-101,1% для формотерола). Диапазоны для среднего воздействия составляли

92,4%-108,5% и 94,8%-109,9%. Диапазоны для сильного воздействия составляли 92,7%-104,8% и 96,8%-110,2%).

В скобках показаны стандартные отклонения.

Таблица 5

Подаваемые дозы будесонида и формотерола: средний срок службы устройства, рассчитанный для каждого состава (три дозы в начале срока, четыре дозы в середине срока и три дозы в конце срока).			
	Малое воздействие	Среднее воздействие	Сильное воздействие
Будесонид, г	$82 \cdot 10^{-6}$ (5)	$163 \cdot 10^{-6}$ (9)	$317 \cdot 10^{-6}$ (12)
Формотерол, г	$4,3 \cdot 10^{-6}$ (0,3)	$4,7 \cdot 10^{-6}$ (0,3)	$9,4 \cdot 10^{-6}$ (0,4)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 2: ИМИТАЦИИ РЕАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

Данные ППД для будесонида и формотерола в условиях «реальных ситуаций» (выраженные как подаваемая доза [% номинальной дозы]) по схемам А-Е имитации показаны на фиг. 25. В случаях ингалятором для приема препарата всех трех сил, подаваемые дозы оказались соответствующими друг другу на протяжении срока службы. В данных ППД нет различий между режимами, предусматривавшими одну ингаляцию в сутки и несколько ингаляций в сутки (фиг. 25).

ПРИМЕР 2

Некоторые пациенты, такие, как дети, подростки и взрослые с ХОБЛ, склонны иметь скорости вдыхаемого потока меньше пиковых. Поэтому для сочетания устройства и состава важно обеспечить ППД в некотором диапазоне скоростей потока. В этом примере применяли скорости потока 40, 60 и 90 л/мин, представляющие минимальную, среднюю и максимальную скорости потока, достигаемые всеми пациентами посредством устройства для приема препарата Spiromax. Постоянность подаваемых доз и масса мелкодисперсных частиц препарата BF Spiromax изучали по всему этому клинически значимому диапазону скорости потока.

Исследование проводили на трех партиях ингаляторов для приема препаратов малого и среднего воздействия, содержащих 120 доз, и препарата сильного воздействия, содержащего 60 доз. По три ингалятора для каждой партии испытывали на каждой скорости

потока. По десять подаваемых доз – три в начале, четыре в середине и три в конце срока службы ингалятора собирали из каждого ингалятора отдельно в устройстве для отбора образцов с постоянством доз, используя объем воздуха 4 л при выбранной скорости потока, приходящийся на стандартную процедуру определения ППД. На ингаляторе, используемом для теста на ППД, проводили два определения APSD, одно – в начале, а другое – в конце срока службы ингалятора. Поэтому среднюю подаваемую дозу рассчитывали исходя из суммы результатов по 30-ти подаваемым дозам, а среднюю дозу тонкодисперсных частиц (ДТЧ (FPD)) вычисляли исходя из суммы по шести наборам данных (т.е. было по импактора нового поколения (Next Generation Impactors (NGIs) на ингалятор) для каждой партии, тестируемой на каждой скорости потока.

Средняя подаваемая доза и относительное стандартное отклонение (ОСО) на партию представлены в таблицах 6–8 для препаратов BF Spiromax малого, среднего и сильного воздействия. Как правило, на контрольной скорости потока, составлявшей 40 л/мин, получали меньшие подаваемые дозы, а бóльшие подаваемые дозы получали на контрольной скорости потока, составлявшей 90 л/мин. Во всех случаях, средняя подаваемая доза (при n=30 доз) на партию за тест находится в диапазоне 85–115% номинальной, указанной на листке-вкладыше для препаратов BF Spiromax малого, среднего и большого воздействия, соответственно.

Таблица 6

Результаты по средней подаваемой дозе (ПД) и ОСД, полученные при разных скоростях потока, для препарата малого воздействия (n=30)					
		Будесонид		Формотерол	
Партия	Скорость потока	Средняя ПД (г)	ОСО (%)	Средняя ПД (г)	ОСО (%)
	40 л/мин	$76,2 \cdot 10^{-6}$	7,0	$4,0 \cdot 10^{-6}$	6,9
MD0001	60 л/мин	$81,3 \cdot 10^{-6}$	6,5	$4,2 \cdot 10^{-6}$	6,7
	90 л/мин	$86,4 \cdot 10^{-6}$	3,5	$4,6 \cdot 10^{-6}$	5,1
	40 л/мин	$78,4 \cdot 10^{-6}$	9,5	$4,0 \cdot 10^{-6}$	8,1
MD0002	60 л/мин	$83,6 \cdot 10^{-6}$	7,1	$4,3 \cdot 10^{-6}$	7,1
	90 л/мин	$87,2 \cdot 10^{-6}$	5,6	$4,7 \cdot 10^{-6}$	7,1

	40 л/мин	$75,0 \cdot 10^{-6}$	7,1	$3,8 \cdot 10^{-6}$	6,5
MD0003	60 л/мин	$80,3 \cdot 10^{-6}$	6,3	$4,2 \cdot 10^{-6}$	5,5
	90 л/мин	$83,6 \cdot 10^{-6}$	3,8	$4,5 \cdot 10^{-6}$	4,7

Таблица 7

Результаты по средней подаваемой дозе (ПД) и ОСД, полученные при разных скоростях потока, для препарата среднего воздействия (n=30)							
		Будесонид			Формотерол		
Партия	Скорость потока	Средняя (г)	ПД	ОСО (%)	Средняя (г)	ПД	ОСО (%)
MD8001	40 л/мин	$147,4 \cdot 10^{-6}$		11,0	$4,1 \cdot 10^{-6}$		13,8
	60 л/мин	$155,7 \cdot 10^{-6}$		6,9	$4,4 \cdot 10^{-6}$		7,5
	90 л/мин	$175,2 \cdot 10^{-6}$		6,0	$5,1 \cdot 10^{-6}$		7,7
MD8002	40 л/мин	$157,8 \cdot 10^{-6}$		8,0	$4,3 \cdot 10^{-6}$		7,9
	60 л/мин	$157,7 \cdot 10^{-6}$		8,2	$4,4 \cdot 10^{-6}$		7,8
	90 л/мин	$171,3 \cdot 10^{-6}$		3,9	$4,9 \cdot 10^{-6}$		5,5
MD8003	40 л/мин	$148,2 \cdot 10^{-6}$		10,1	$4,1 \cdot 10^{-6}$		12,3
	60 л/мин	$164,7 \cdot 10^{-6}$		7,1	$4,6 \cdot 10^{-6}$		10,4
	90 л/мин	$172,9 \cdot 10^{-6}$		4,8	$5,1 \cdot 10^{-6}$		6,7

Таблица 8

Результаты по средней подаваемой дозе (ПД) и ОСД, полученные при разных скоростях потока, для препарата сильного воздействия (n=30)							
		Будесонид			Формотерол		
Партия	Скорость потока	Средняя (г)	ПД	ОСО (%)	Средняя (г)	ПД	ОСО (%)
	40 л/мин	$288,4 \cdot 10^{-6}$		7,7	$8,2 \cdot 10^{-6}$		8,2
MD9001	60 л/мин	$313,6 \cdot 10^{-6}$		5,8	$9,0 \cdot 10^{-6}$		7,7
	90 л/мин	$321,9 \cdot 10^{-6}$		6,2	$9,4 \cdot 10^{-6}$		8,9
	40 л/мин	$302,7 \cdot 10^{-6}$		6,5	$8,8 \cdot 10^{-6}$		6,7
MD9002	60 л/мин	$318,9 \cdot 10^{-6}$		8,4	$9,3 \cdot 10^{-6}$		10,3
	90 л/мин	$321,7 \cdot 10^{-6}$		5,7	$9,6 \cdot 10^{-6}$		6,8
	40 л/мин	$304,6 \cdot 10^{-6}$		8,3	$9,0 \cdot 10^{-6}$		9,1
MD9003	60 л/мин	$320,2 \cdot 10^{-6}$		5,6	$9,4 \cdot 10^{-6}$		6,0
	90 л/мин	$330,3 \cdot 10^{-6}$		4,8	$9,9 \cdot 10^{-6}$		6,0

Этот пример демонстрирует стабильность минимальной подаваемой дозы и массы мелкодисперсных частиц по диапазону

скоростей потока, достижимых обследуемыми группами пациентов, при постоянном объеме 4 л. Следовательно, на основании результатов этого исследования можно сделать вывод, что данный препарат BF Spiromax способствует подаче безопасных и эффективных доз на клинически значимых скоростях потока.

ПРИМЕР 3

Проводили стандартное лабораторное тестирование на ингаляторах, когда они были приведены в действие, и при этом измеренные дозы извлекали, удерживая ингаляторы в вертикальной ориентации. Пациент может приводить устройство в действие и вдыхать дозу, удерживая ингалятор и в других ориентациях. Чтобы оценить, как ориентация во время применения или ингаляции влияет на подачу дозы из данного изделия BF Spiromax, проводили исследование ориентации устройства. Рабочие характеристики изделия оценивали в контексте ППД при наклоне ингалятора на 45° вперед (плюс) или назад (минус) от вертикальной ориентации, поддерживавшейся по умолчанию, во время применения или выпуска и сравнивали с результатами стандартного тестирования (Контроль).

Три партии устройств для приема препаратов малого воздействия, среднего воздействия и сильного воздействия тестировали в соответствии со схемой стандартного тестирования на ППД. Тестировали по три ингалятора на партию. Расходуемые дозы приводили в движение и собирали, удерживая ингаляторы в вертикальной ориентации. Применение под наклоном: применение устройства, поддерживаемого под углом +45° или -45°, с последующим выпуском в трубку для отбора образцов, находившуюся в нормальной ориентации. Выпуск под наклоном: применение в нормальной вертикальной ориентации с последующим выпуском в трубку для отбора образцов в ориентации под углом +45° или -45°. Результаты показаны в таблице 9.

Таблица 9

Общие средние подаваемые дозы для каждого уровня воздействия, получаемые в различных ориентациях при применении или вдыхании (n=9 ингаляторов)								
			Средняя доза (г)			ОСО (%)		
Компонент	Воздействие	Тест	+45°	-45°	Контроль	+45°	-45°	Контроль
Будесонид	Малое	Вдыхание	$81,9 \cdot 10^{-6}$	$81,2 \cdot 10^{-6}$	$81,9 \cdot 10^{-6}$	5,5	5,7	5,1
Будесонид	Малое	Применение	$81,5 \cdot 10^{-6}$	$82,9 \cdot 10^{-6}$	$81,9 \cdot 10^{-6}$	6,8	6,2	5,1
Будесонид	Сильное	Вдыхание	$332,1 \cdot 10^{-6}$	$323,4 \cdot 10^{-6}$	$326,0 \cdot 10^{-6}$	4,9	8,1	5,3
Будесонид	Сильное	Применение	$328,0 \cdot 10^{-6}$	$328,0 \cdot 10^{-6}$	$326,0 \cdot 10^{-6}$	5,1	5,9	5,3
Формотерол	Малое	Вдыхание	$4,33 \cdot 10^{-6}$	$4,35 \cdot 10^{-6}$	$4,35 \cdot 10^{-6}$	6,2	5,7	6,8
Формотерол	Малое	Применение	$4,33 \cdot 10^{-6}$	$4,43 \cdot 10^{-6}$	$4,35 \cdot 10^{-6}$	7,4	6,2	6,8
Формотерол	Сильное	Вдыхание	$9,52 \cdot 10^{-6}$	$9,50 \cdot 10^{-6}$	$9,53 \cdot 10^{-6}$	8,0	11,2	8,0
Формотерол	Сильное	Применение	$9,52 \cdot 10^{-6}$	$9,54 \cdot 10^{-6}$	$9,53 \cdot 10^{-6}$	9,1	7,8	8,0

Результаты показывают, что применение предлагаемого устройства и подача предлагаемого состава или вдыхание измеренной дозы при ориентациях с наклоном под углом 45° от вертикальной ориентации не изменяет профиль подачи дозы по сравнению с применением ингаляторов в вертикальной ориентации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингалятор сухого порошка будесонида и формотерола, содержащий:

емкость для лекарственного средства в виде сухого порошка и приспособление для подачи измеренной дозы лекарственного средства из емкости;

циклонный деагломератор для разрушения агломератов лекарственного средства в виде сухого порошка; и

проточный канал подачи для направления потока воздуха, вызываемого вдыханием, через мундштук, причем проточный канал подачи проходит до измеренной дозы лекарственного средства,

при этом лекарственное средство содержит тонкоизмельченный формотерола фумарат, тонкоизмельченный будесонид и носитель в виде лактозы, причем носитель в виде лактозы имеет следующее распределение размеров частиц: $d_{10}=20-65$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=130-180$ мкм и <10 мкм $\leq 10\%$.

2. Ингалятор по п. 1, в котором деагломератор содержит:

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

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

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

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

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

посредством чего, вызываемое дыханием низкое давление у выходного отверстия обуславливает направление потоков воздуха в вихревую камеру через отверстие для подачи сухого порошка и входное отверстие.

3. Ингалятор по любому из п.п. 1 или 2, в котором емкость является уплотненной емкостью, включающей в себя раздаточное отверстие, и ингалятор дополнительно содержит:

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

трубку, обеспечивающую сообщение по текучей среде между внутренним пространством уплотненной емкости и отверстием понижения давления канала; и

узел чаши, расположенный с возможностью перемещения в канале, и включающий в себя выемку, выполненную с возможностью получения лекарственного средства при выровненном положении выемки относительно раздаточного отверстия, первую уплотнительную поверхность, выполненную с возможностью закрытия с уплотнением раздаточного отверстия при невыровненном положении выемки относительно раздаточного отверстия, и вторую уплотнительную поверхность, выполненную с возможностью закрытия с уплотнением отверстия понижения давления при выровненном положении выемки относительно раздаточного отверстия, и разуплотнения отверстия понижения давления при невыровненном положении выемки относительно раздаточного отверстия.

4. Ингалятор по любому из предшествующих пунктов, в котором распределение размеров частиц лактозы является следующим: $d_{10}=20-65$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=130-180$ мкм и <10 мкм $\leq 6\%$.

5. Ингалятор по любому из предшествующих пунктов, в котором распределение размеров частиц будесонида является следующим: $d_{10}<1$ мкм, $d_{50}\leq 5$ мкм, $d_{90}\leq 10$ мкм и не менее $99\%<10$ мкм.

6. Ингалятор по любому из предшествующих пунктов, в котором распределение размеров частиц формотерола фумарата является следующим: $d_{10}<1$ мкм, $d_{50}\leq 5$ мкм, $d_{90}\leq 10$ мкм и не менее

99%<10 мкм.

7. Ингалятор по любому из предшествующих пунктов, в котором подаваемая доза будесонида составляет от $50 \cdot 10^{-6}$ до $500 \cdot 10^{-6}$ г на одно применение.

8. Ингалятор по любому из предшествующих пунктов, в котором подаваемая доза формотерола фумарата составляет от $1 \cdot 10^{-6}$ до $20 \cdot 10^{-6}$ г на одно применение.

9. Ингалятор по любому из предыдущих пунктов, в котором подаваемые дозы будесонида/формотерола фумарата в г составляют $80 \cdot 10^{-6}/4,5 \cdot 10^{-6}$, $160 \cdot 10^{-6}/4,5 \cdot 10^{-6}$, или $320 \cdot 10^{-6}/9 \cdot 10^{-6}$ на одно применение.

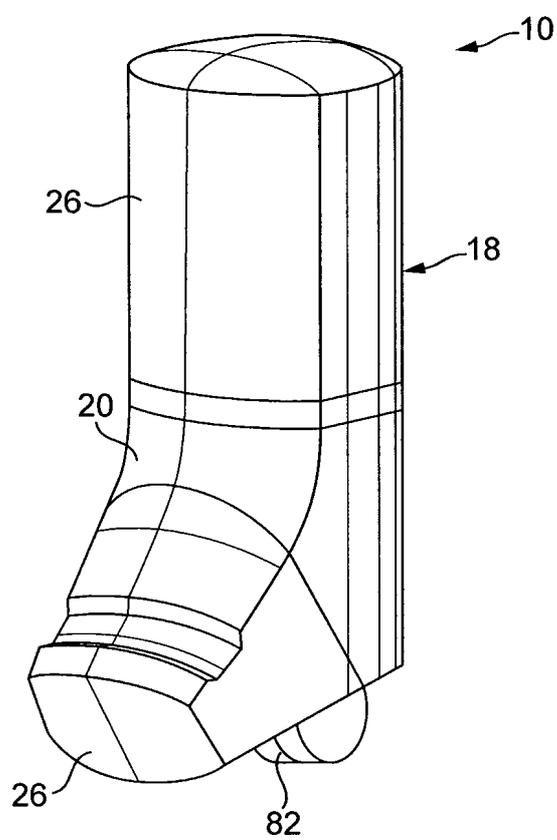
10. Ингалятор по любому из предыдущих пунктов, выполненный с возможностью применения в лечении респираторного заболевания.

11. Ингалятор по п. 10, в котором респираторное заболевание является астмой или хронической обструктивной болезнью легких.

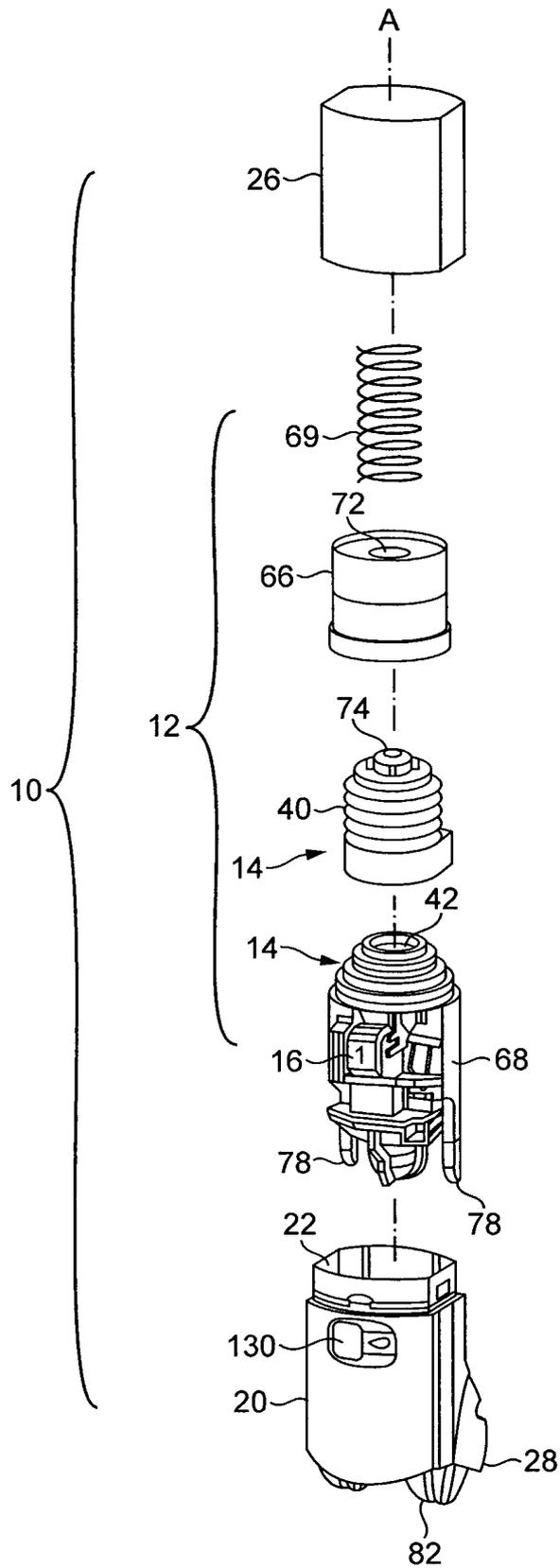
12. Ингалятор по п. 11, где астма является слабой, средней или тяжелой астмой, классифицируемой как стадия 1, 2, 3 или 4 в соответствии с рекомендациями проекта «Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой» (Global Initiative for Asthma (GINA)).

13. Фармацевтическая композиция для вдыхания, содержащая тонкоизмельченный формотерола фумарат, тонкоизмельченный будесонид и носитель в виде лактозы, причем носитель в виде лактозы имеет следующее распределение размеров частиц: $d_{10}=20-65$ мкм, $d_{50}=80-120$ мкм, $d_{90}=130-180$ мкм и <10 мкм $\leq 10\%$.

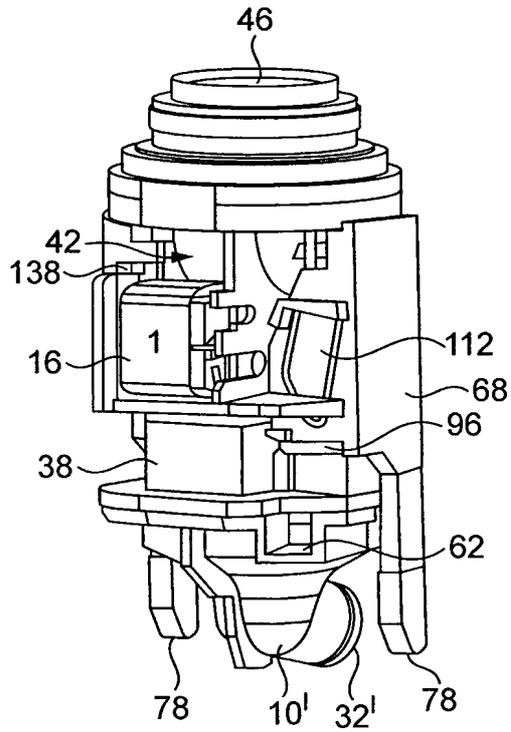
По доверенности



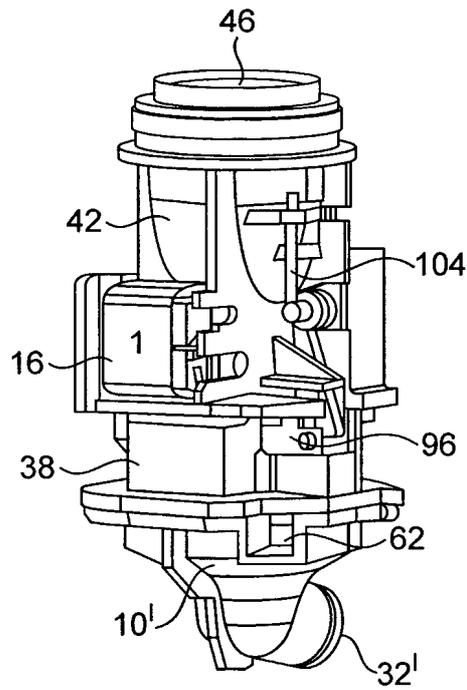
ФИГ.1



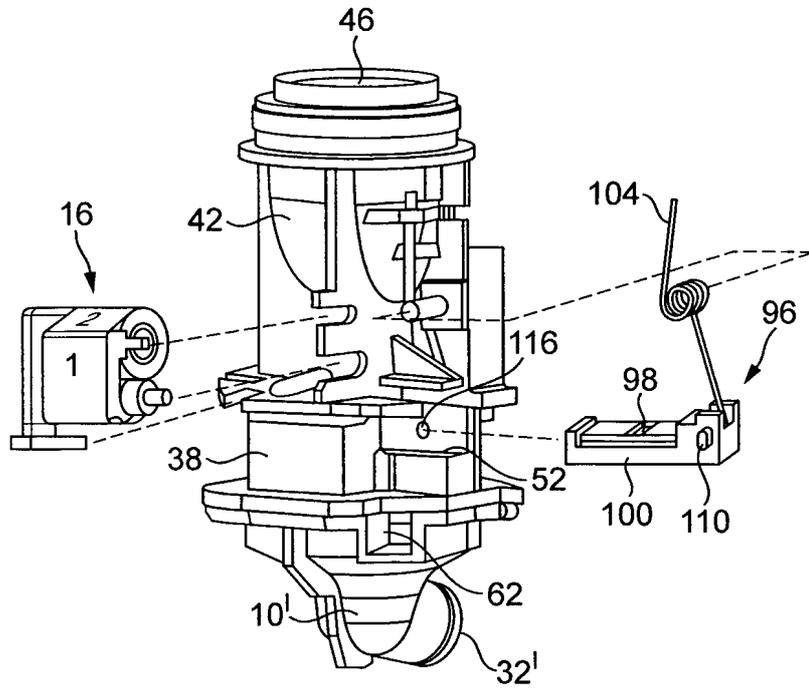
ФИГ.2



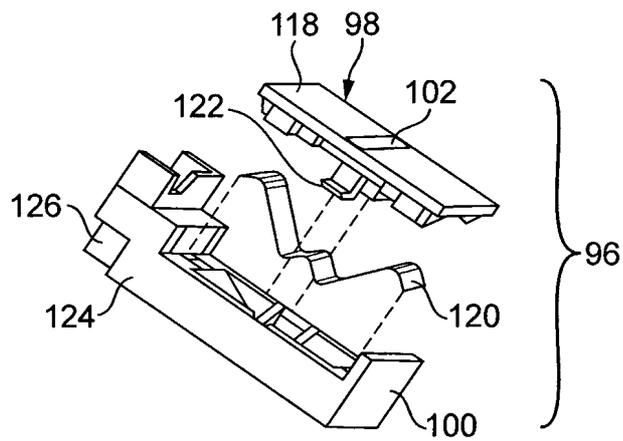
ФИГ.3



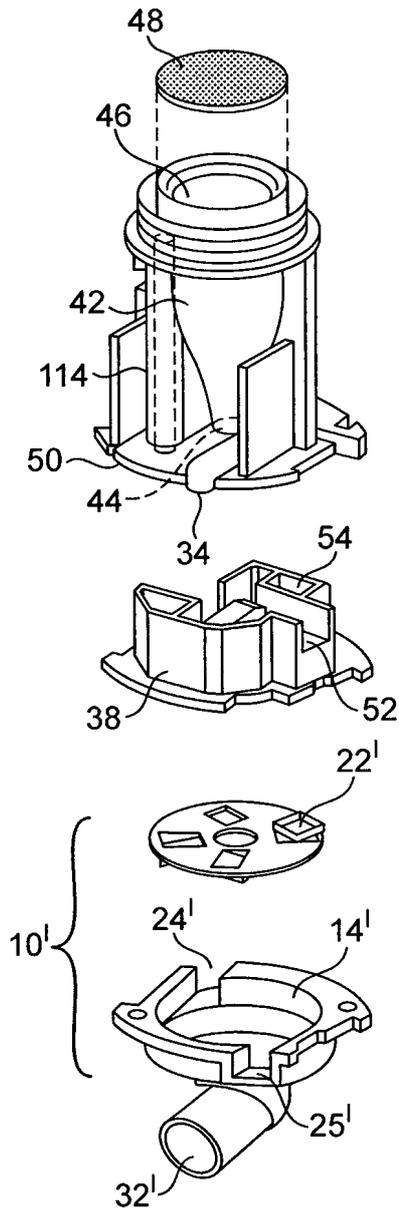
ФИГ.4



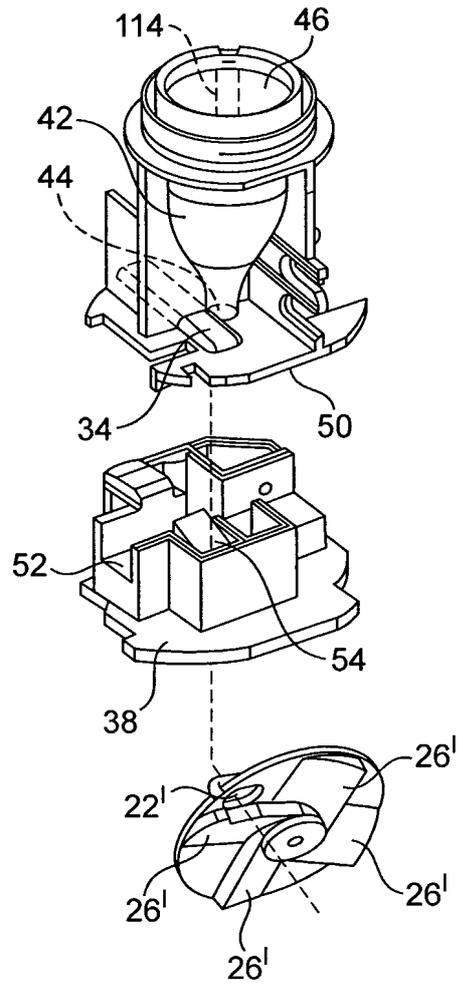
ФИГ.5



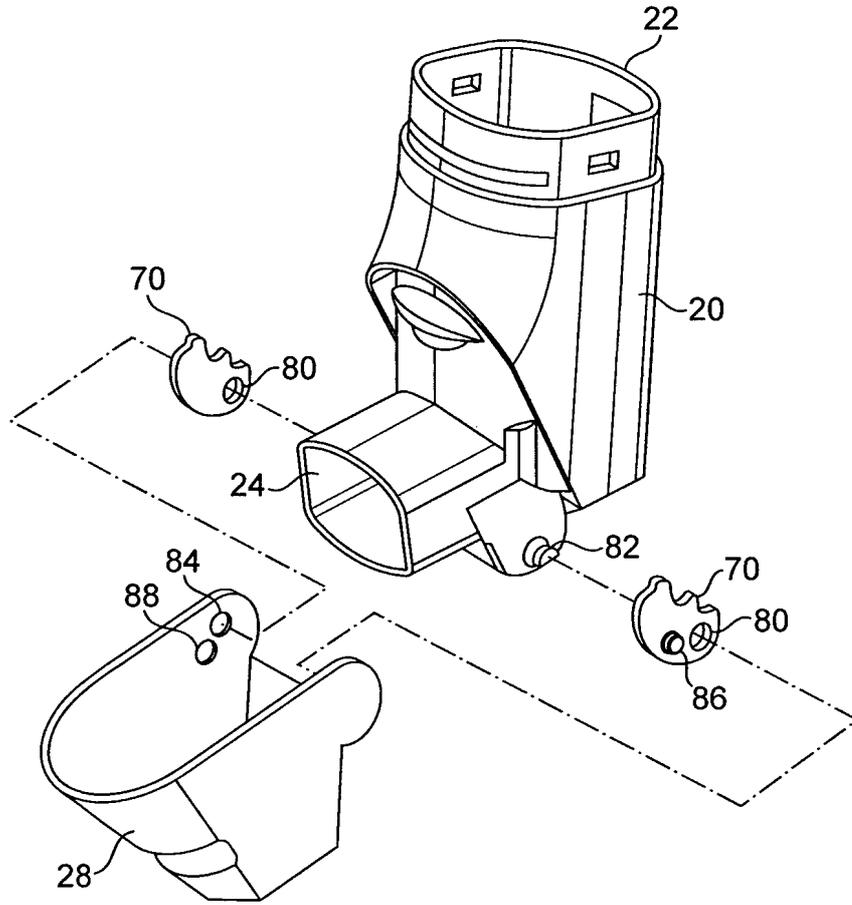
ФИГ.6



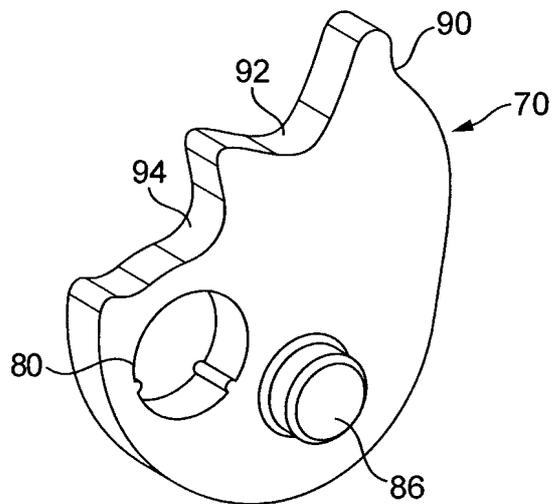
ФИГ.7



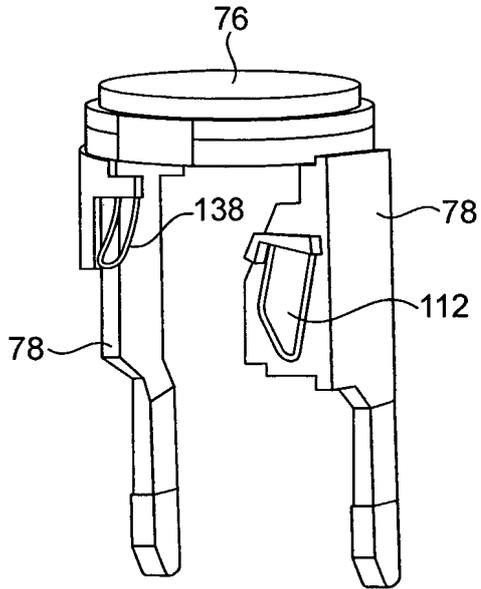
ФИГ.8



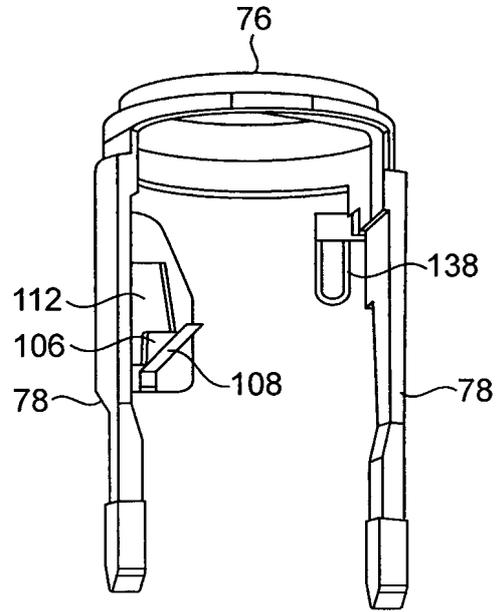
ФИГ.9



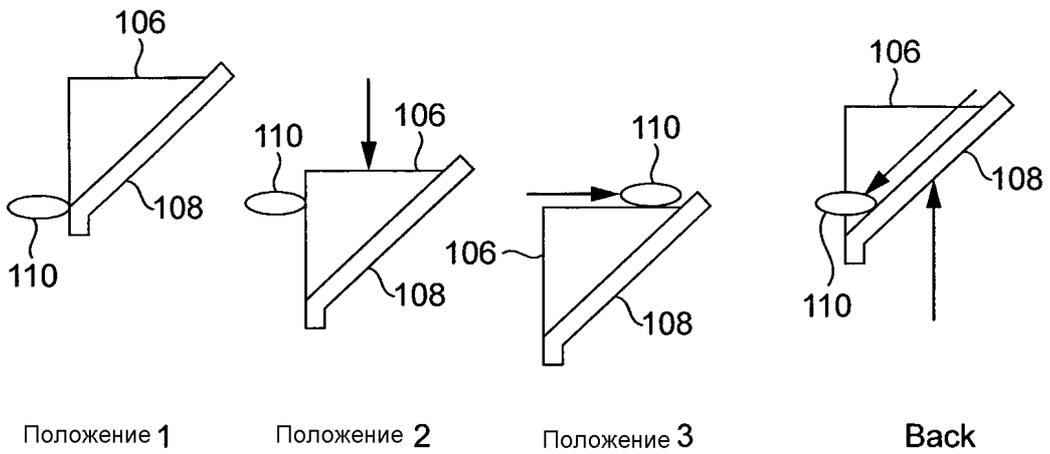
ФИГ.10



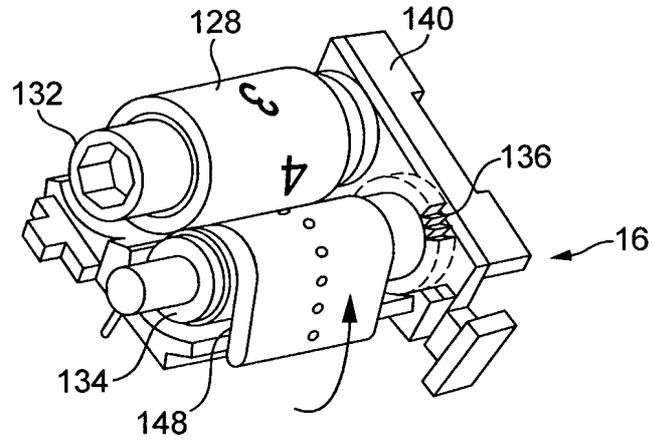
ФИГ.11



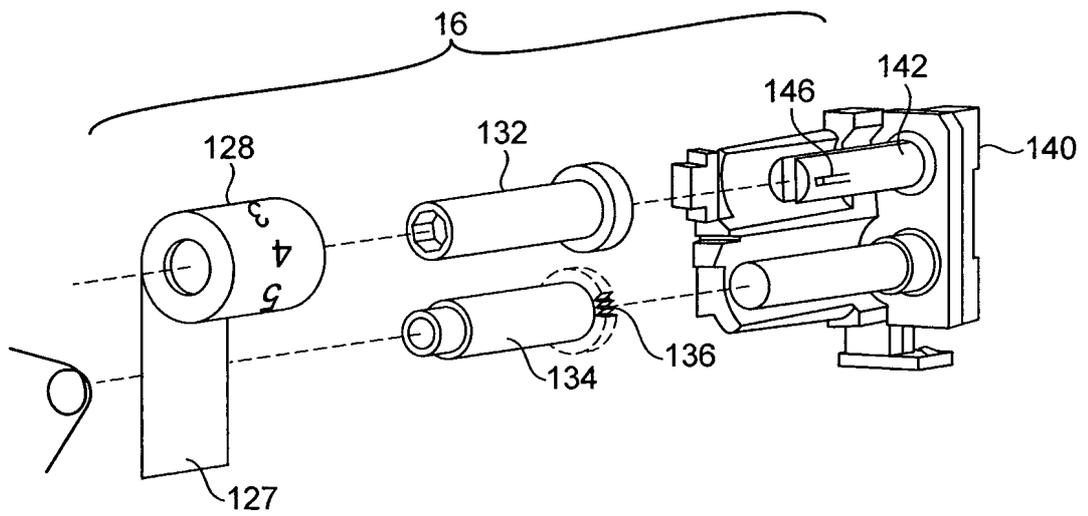
ФИГ.12



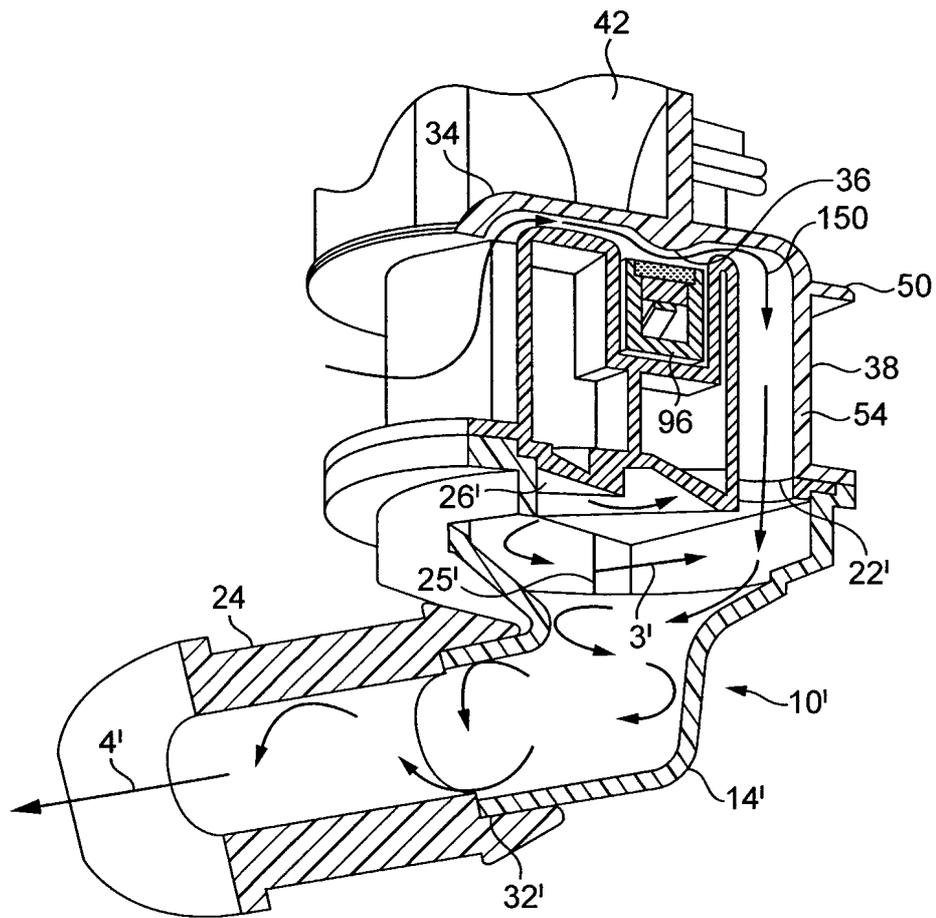
ФИГ.13



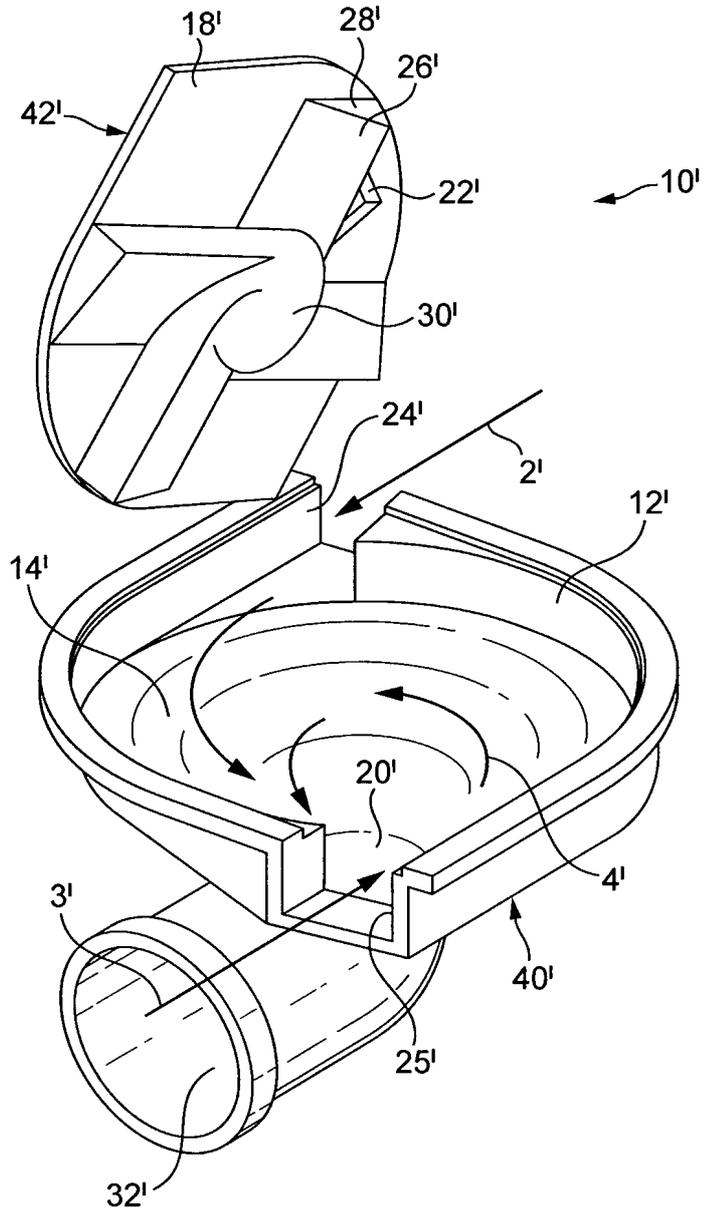
ФИГ.14



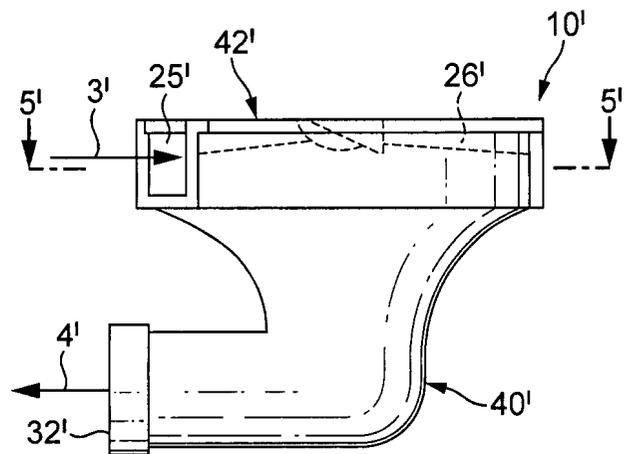
ФИГ.15



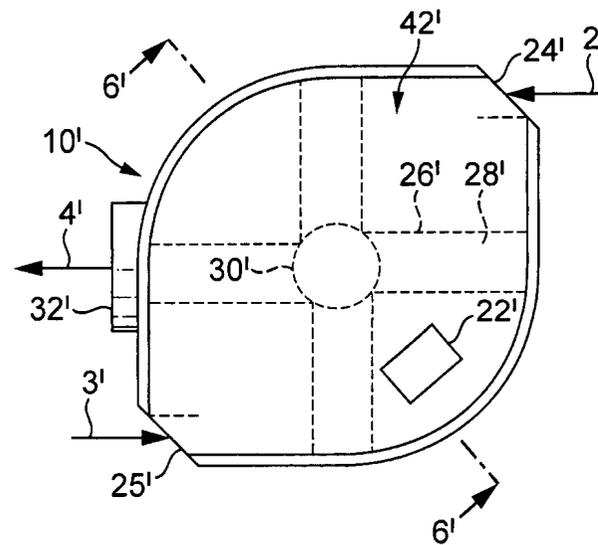
ФИГ.16



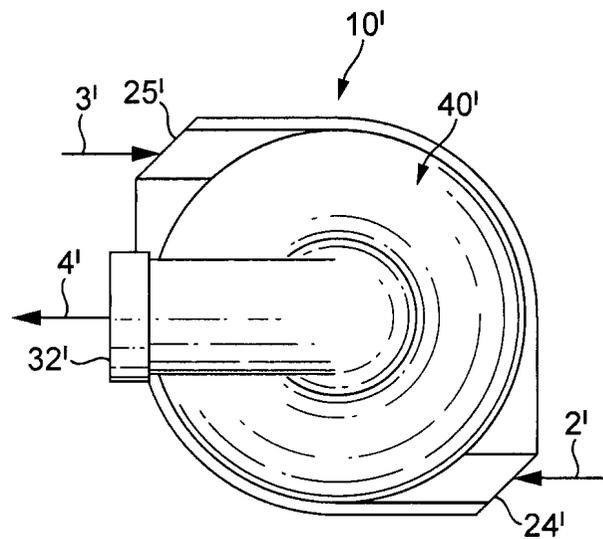
ФИГ.17



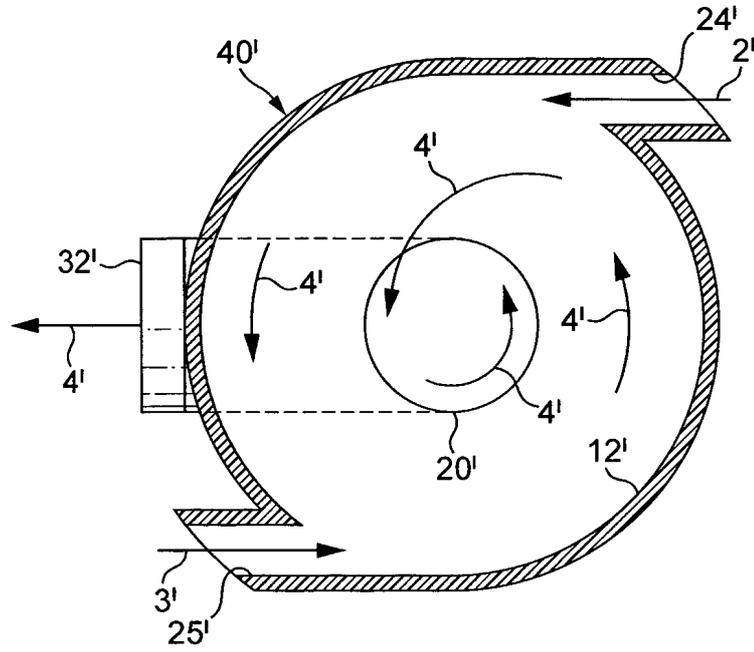
ФИГ.18



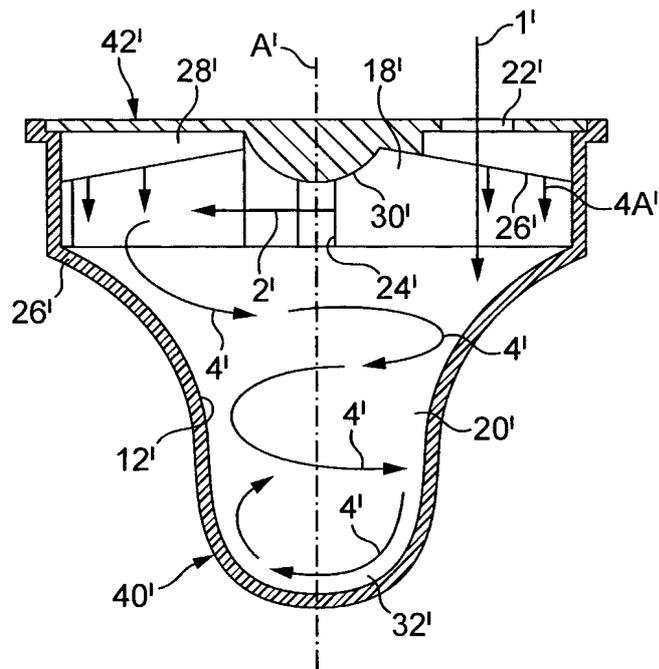
ФИГ.19



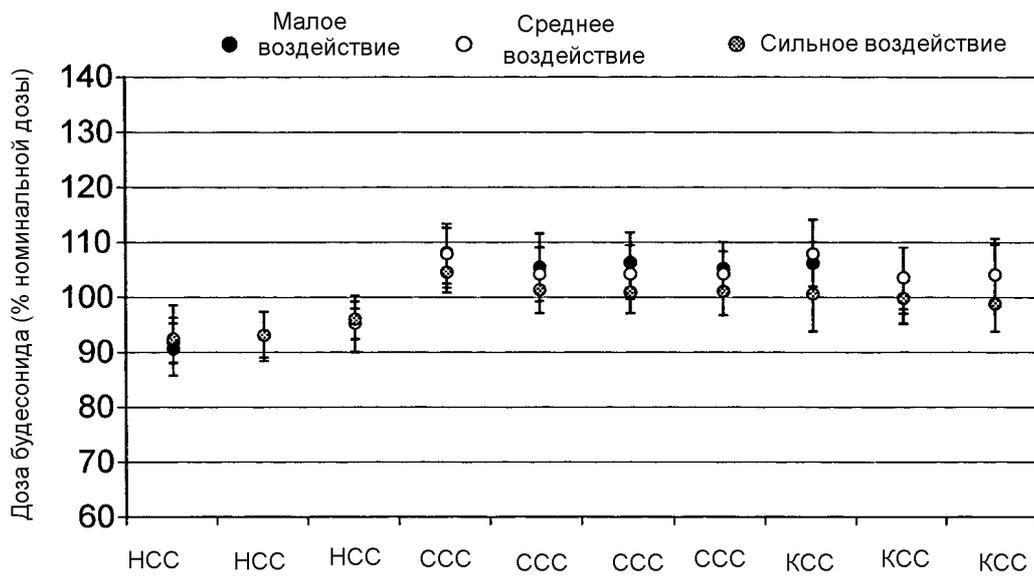
ФИГ.20



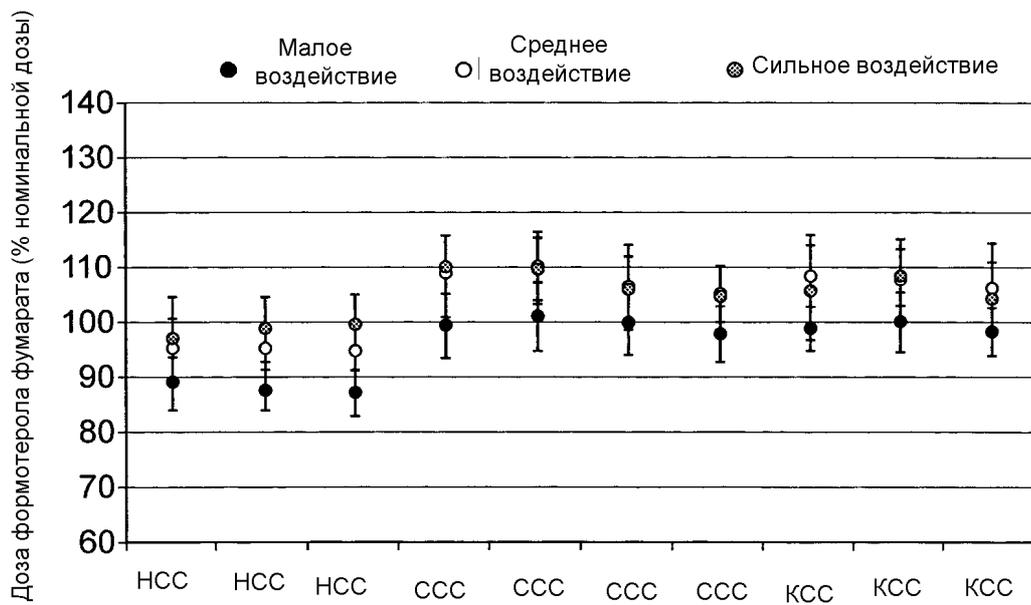
ФИГ.21



ФИГ.22

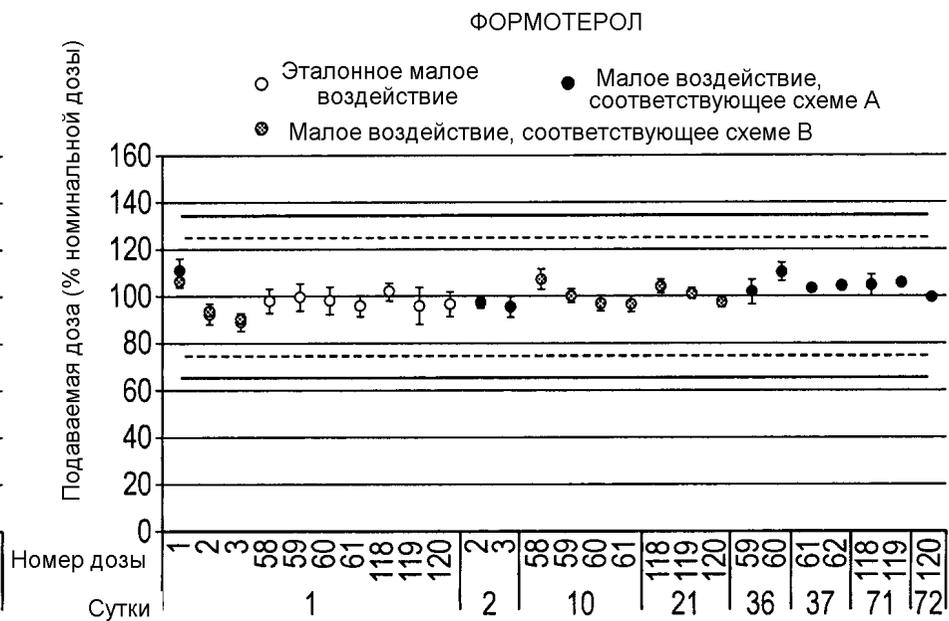
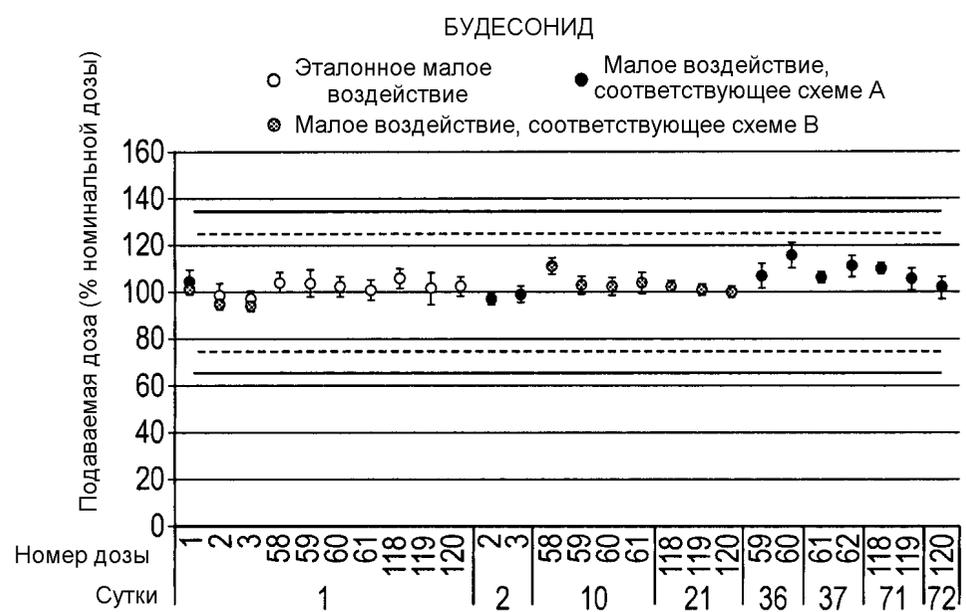


ФИГ.23



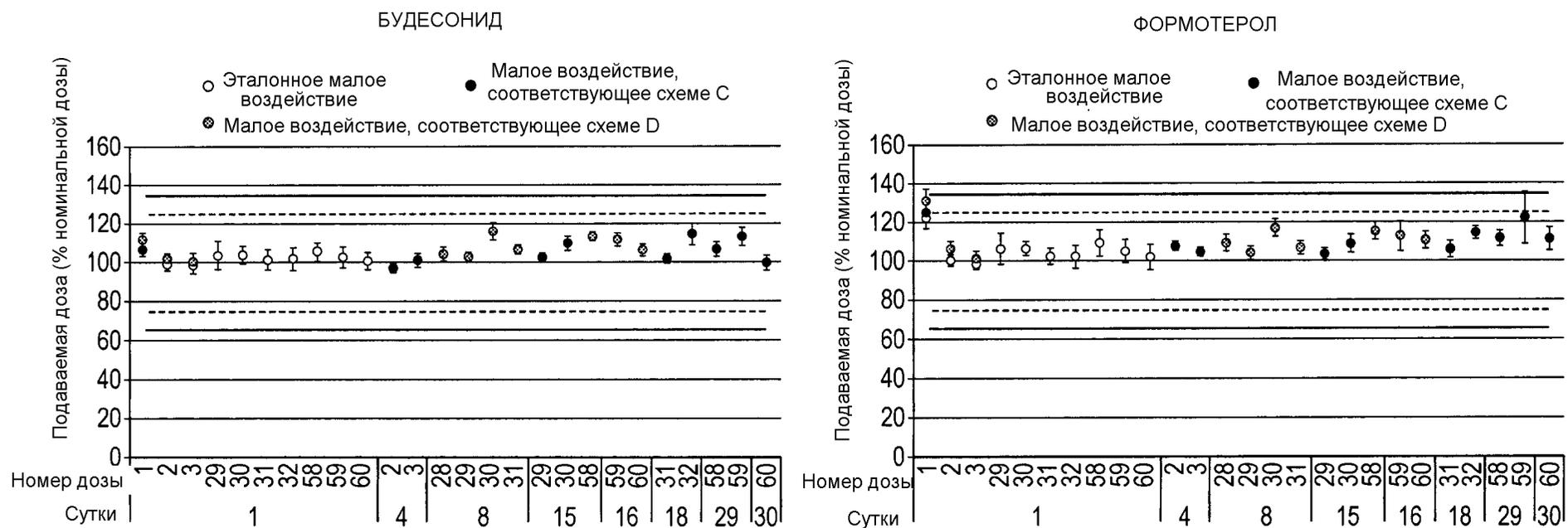
ФИГ.24

Схемы А и В (Ингаляторы для приема препарата малого воздействия)



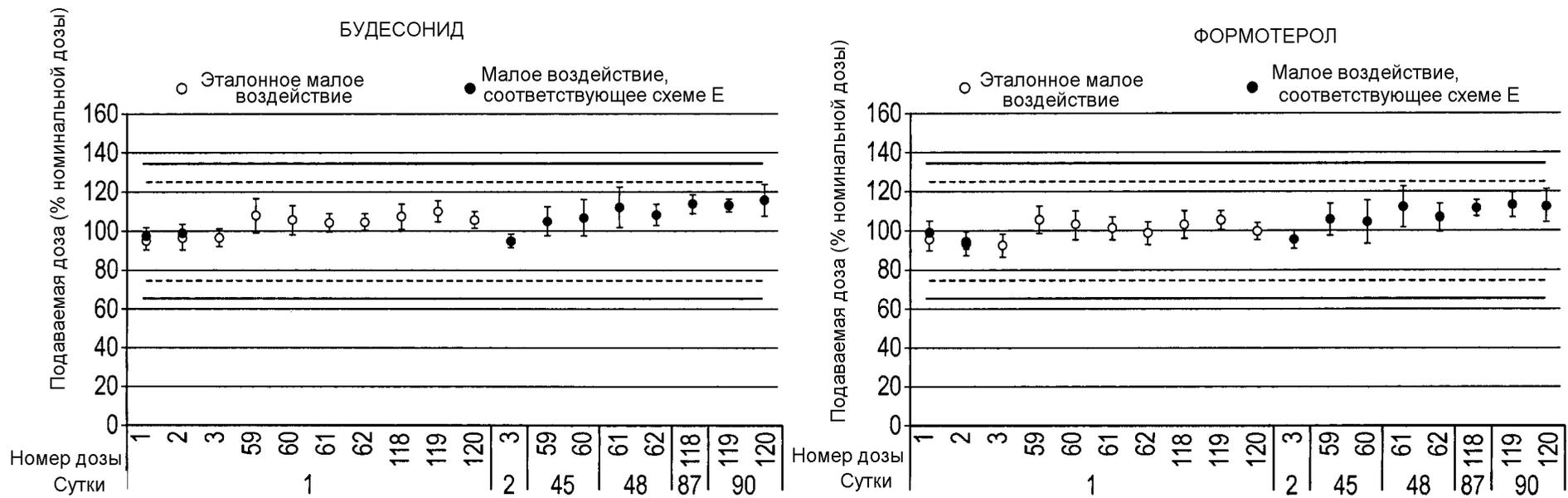
ФИГ.25

Контрольные результаты: Схемы С и D (Ингаляторы для приема препарата сильного воздействия)



ФИГ.25

Контрольные результаты: Схема Е (Ингаляторы для приема препарата среднего воздействия)



ФИГ.25