

Даний винахід стосується постачання ліків в організм пацієнта і, зокрема, постачання фармацевтичних препаратів в легені. Більш конкретно, даний винахід стосується аерозольовання фармацевтичних препаратів за допомогою енергії, створюваної вдиханням пацієнта.

Ефективне постачання ліків в організм пацієнта є критичним аспектом успішного проведення будь-якої медикаментозної терапії і є об'єктом розробок різноманітних технічних пристроїв і способів для його здійснення. Одним із загальноприйнятих способів такого постачання медикаментів є внутрішнє споживання (або пероральне постачання) пілюль, капсул, елексірів, тощо. Проте, пероральне постачання у деяких випадках може стати небажаним, коли ліки розкладаються у травному тракті ще до їх поглинання. Іншим способом постачання медикаментів є підшкірні ін'єкції. Одним із недоліків цього способу є мала схильність до нього з боку пацієнтів. Іншими відомими шляхами постачання ліків є трансдермальний, інтраназальний, інтраректальний, інтравагінальний і легеневий.

Для даного винаходу особливий інтерес являють собою способи легеневого постачання, які ґрунтуються на вдиханні фармацевтичного препарату пацієнтом так, щоб активні ліки у дисперсному стані могли досягати дистальних (альвеолярних) ділянок легень. Для диспергування фармацевтичних препаратів запропоновано велике різноманіття пристроїв аерозольовання і серед них, наприклад, розкриті в патентах США №№5785049 і 5740794, описи яких включені тут шляхом посилання. В цих патентах описані типові пристрої для постачання порошкових препаратів, де для аерозольовання порошку використовується стиснений газ. Відомі також аерозольовальні інгалятори MDI (в яких ліки звичайно зберігаються у розпорошувальній речовині - пропеленті), розпорошувачі (які дозволяють аерозольовувати рідини за допомогою стисненого газу, зазвичай повітря), тощо.

Інший підхід, який являє інтерес для даного винаходу, полягає в диспергуванні фармацевтичного препарату за допомогою вдихуваного газу. Він дозволяє пацієнтові самому, шляхом вдихання, забезпечувати процес аерозольовання препарату потрібною енергією. При цьому забезпечується також належна синхронізація між створенням аерозолі і вдиханням. Проте, в декількох аспектах використання вдихуваних пацієнтом газів має і свої недоліки. Наприклад, у випадку лікування такими фармацевтичними препаратами, як інсулін, може потребуватися обмеження швидкості інгаляційного потоку. Наприклад, в заявці PCT/US99/04654 від 11 березня 1999 р. пропонується легеневе постачання інсуліну здійснювати зі швидкістю потоку менше 17л/хв. В іншій заявці, серійний номер 09/414384, на патент США, яка розглядається одночасно, описаний спосіб легеневого постачання, де у початковий період процесу вдихання створюється високий опір потоку, за яким іде період низького опору потоку.

У Патенті США №5727546, який може розглядатися як найближчий аналог, описаний пристрій для прийому інгаляційного медикаменту, який містить тіло, що визначає собою шлях проходження повітря з поздовжньою віссю, вхідний отвір для повітря, вихідний отвір для повітря, що утворює мундштук, засоби для подання розпорошеного медикаменту у вищезгаданий шлях і засоби регулювання потоку повітря, які включають у себе рухомі засоби перекривання, пристосовані для зменшення площі поперечного перерізу вищезгаданого шляху в місці між входом повітря і засобами для подання розпорошеного медикаменту, і засоби зміщення, де засоби перекривання зміщуються в перше положення спокою, в котрому площа поперечного перерізу згаданого шляху є максимальною, і пристосовані рухатися проти зміщення засобів зміщення в друге положення, в якому площа поперечного перерізу зазначеного шляху є меншою максимальної, у відповідь на падіння тиску в мундштуку, викликане інгаляцією, причому засоби регулювання потоку повітря додатково включають другі рухомі засоби перекривання, пристосовані до зменшення площі поперечного перерізу зазначеного шляху в місці між входом повітря і засобами для подання розпорошеного медикаменту, і другі засоби зміщення, при цьому другі засоби перекривання зміщуються в перше положення спокою, в котрому площа поперечного перерізу зазначеного шляху є мінімальною, і пристосовані для переміщення проти зміщення засобів зміщення в друге положення, в котрому площа поперечного перерізу зазначеного шляху є більшою мінімальною, у відповідь на падіння тиску в мундштуку, викликане інгаляцією.

Описи вищезазначених джерел включені тут в усій їхній повноті шляхом посилання.

Іншим спірним аспектом використання вдихуваного пацієнтом газу є те, що швидкості вдихуваного потоку у різних пацієнтів можуть суттєво відрізнятися. Наприклад, як показано на Фіг.1, вимірювання вдихуваних потоків у 17 людей, які проводилися двічі на тиждень протягом чотирьох тижнів, показали варіювання величини витрати приблизно від 5л/хв. до 35л/хв. Така велика різниця може стати негативним чинником, що обмежує здатність фармацевтичного препарату диспергуватися в потоці газу, здатність порошкового препарату дезагломеруватися і/або здатність аерозольованого препарату належним чином досягати глибинних ділянок легень.

Отже даний винахід стосується способів регулювання потоку вдихуваного газу, які можуть використовуватися при диспергуванні фармацевтичних препаратів. Згідно з одним із своїх аспектів даний винахід стосується способів підвищення здатності препаратів диспергуватися в потоці газу, створюваного вдиханням пацієнта, для підвищення здатності порошкових препаратів дезагломеруватися і для підвищення здатності аерозольованих препаратів належним чином досягати глибинних ділянок легень.

Одним з аспектів винаходу є те, що ним для аерозольовання фармацевтичного препарату використовується створюваний пацієнтом потік вдихуваного газу. Іншим аспектом винаходу є те, що він дозволяє видобути порошковий фармацевтичний препарат із резервуара, дезагломерувати цей препарат і постачити його в легені у широкому діапазоні швидкостей потоку вдихуваного пацієнтом газу. Згідно з ще одним аспектом даного винаходу ним пропонуються пристрої і способи ефективного постачання фармацевтичних аерозолів в глибинні ділянки легень.

Згідно з винаходом проходження потоку вдихуваного газу в легені спочатку буде запобігатися до тих

пір, поки пацієнтом не буде створений попередньозаданий вакуум. Як тільки такий вакуум створюється, цієї ж миті різко виникає потік вдихуваного газу. В одному з варіантів здійснення винаходу різке виникнення потоку вдихуваного газу використовується для аерозольовання фармацевтичного препарату. У цьому варіанті на початку вдиху пацієнта крізь відкритий мундштук на одному кінці пристрою доступ потоку вдихуваного газу в легені відвертається. Після цього, як тільки користувачем створюється попередньозаданий вакуум, вдихуваному газу різко надається можливість проходити в легені. При цьому потік вдихуваного газу використовується для видобування фармацевтичного препарату із резервуара і перенесення його в потік вдихуваного газу для утворення аерозолі.

Завдяки початковому запобіганню проходженню вдихуваного газу в легені при спробі вдихнути, пристрої і способи за даним винаходом забезпечують утворюваний потік газу достатньою енергією для видобування фармацевтичного препарату із резервуара. Відповідно до одного з аспектів даного винаходу початкове запобігання проходженню потоку вдихуваного газу в легені здійснюється за допомогою клапана, який поміщають у повітровід на шляху в легені і який, відкриваючись, надає можливість виникненню потоку вдихуваного газу. Згідно з винаходом цей клапан відкривається тоді, коли спробою вдихнути перевищується пороговий вакуум спрацьовування. Таким чином, коли клапан відкритий, потік газу, що виникає, має достатню енергію для видобування і аерозольовання фармацевтичного препарату.

В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується аерозольовальний пристрій, який містить кожух, що визначає собою повітровід, і сполучний механізм для сполучення резервуара, що містить фармацевтичний препарат, з цим повітроводом. Даний пристрій містить також клапан для запобігання проходженню вдихуваного газу крізь цей повітровід, поки не буде перевищений пороговий вакуум спрацьовування. Коли ж таке перевищення настає, клапан відкривається, надаючи вдихуваному газу можливість проходити крізь цей повітровід і видобувати фармацевтичний препарат із резервуара для утворення аерозолі.

Як докладно описано нижче, для запобігання проходженню газу крізь повітровід можуть використовуватися найрізноманітніші порогові клапани. Наприклад, такий клапан може містити закупорювальний елемент з отвором і проштовхуваний елемент, який проштовхується крізь цей отвір, коли створюється пороговий вакуум спрацьовування. Такий закупорювальний елемент може містити, наприклад, еластичну мембрану, а проштовхуваний елемент - кульку, що проштовхується крізь цю мембрану, коли досягається пороговий вакуум. Згідно з іншим аспектом даного винаходу величина порогового вакууму спрацьовування клапана знаходиться в межах приблизно від 20см H<sub>2</sub>O до 60см H<sub>2</sub>O. В одному з варіантів здійснення даного винаходу клапан розміщується в резервуарі. Така конструкція має ту перевагу, що дозволяє виготовляти клапан разом з резервуаром.

Ще одним аспектом даного винаходу є те, що ним пропонуються пристрої і способи регулювання потоку вдихуваного газу для забезпечення стабільного, належного потоку повітря, незалежно від швидкості вдихання користувача. Згідно з іншим аспектом винаходу запропонований пристрій включає у себе регулювальний пристрій для регулювання потоку вдихуваного газу крізь повітровід після відкриття клапана. Комбінування регулювання потоку з пороговим клапаном згідно з даним винаходом дозволяє створювати пристрої і способи для постачання аерозолі, що є ефективними у постачанні аерозольованих препаратів у глибокі ділянки легень.

Згідно з ще одним аспектом даного винаходу запропоновані пристрої і способи можуть обмежувати потік вдихуваного газу до величини його швидкості, меншої за певну швидкість потоку протягом певного часу. Наприклад, швидкість потоку може бути обмежена до рівня менше приблизно 15л/хв. протягом часу в межах приблизно від 0,5с до 5с, що відповідає об'єму в межах приблизно 125мл до 1,25л. Регулювання швидкості потоку дає ту перевагу, що воно може підвищувати системну біодоступність активної речовини певних фармацевтичних препаратів шляхом поглинання в глибоких ділянках легень, як описано в загальному випадку в заявці PCT/US99/04654 від 3 березня 1999р. і в заявці США сер. №09/414,384, що одночасно розглядається, включених тут шляхом посилання.

Для обмеження або регулювання потоку вдихуваного газу можуть застосовуватися найрізноманітніші технічні прийоми і засоби. Наприклад, користувач може бути забезпечений зворотним зв'язком, що приводиться в дію, коли створюється потік надмірної швидкості, і таким чином дозволяє користувачеві встановлювати потрібну швидкість вдихання. Для здійснення такого зворотного зв'язку можуть бути застосовані, наприклад, свисток, засіб візуальної сигналізації, яким є, наприклад, світловий індикатор або рівнемір, дотикальний засіб з використанням вібрації, тощо. Крім того, потік вдихуваного газу може контролюватися шляхом регулювання розміру повітроводу, що веде в легені. Наприклад, може бути застосований еластичний клапан, що створює опір потоку залежно від його швидкості крізь пристрій і, таким чином, обмежує потік до певної швидкості.

Згідно з одним з аспектів даного винаходу запропонований пристрій містить також регулювальний пристрій для регулювання потоку вдихуваного газу крізь повітровід до певної його швидкості. Наприклад, регулювальний пристрій може бути сконструйований таким чином, щоб обмежувати швидкість потоку до рівня менше, ніж приблизно 15л/хв., протягом певного часу або до певного вдихуваного об'єму. Для регулювання потоку газу зі встановленням певної його швидкості можуть застосовуватися різноманітні регулятори потоку, як це докладно розглядається нижче. Наприклад, регулятор потоку може містити клапан на базі еластичного елемента, наприклад, м'якого еластомеру, що обмежує потік до певної його швидкості, запобігаючи також виникненню потоку у зворотному напрямку. Такий клапан може мати отвір, що пропускає потік повітря крізь цей клапан у відповідь на прикладений вакуум, і одну або більше складаних стінок навколо цього отвору. В такій конструкції зростання рівня тиску вакууму викликає притягання стінок клапана одна до одної і тим самим зменшення площі отвору або закривання його, а отже

до зростання опору потоку або до повного зупинення останнього. Такий клапан може бути поміщений, наприклад, у паралельний шлях проходження потоку. Коли швидкість потоку стає надто великою, клапан закривається, і все повітря, що проходить крізь пристрій, спрямовується до іншого шляху потоку. Надаючи цьому іншому шляху потоку відповідних розмірів, потік газу крізь даний пристрій підтримують на рівні нижче порогової його швидкості.

Згідно з ще одним аспектом даного винаходу регульовальний пристрій може включати у себе механізм зворотного зв'язку для надання інформації щодо швидкості потоку вдихуваного газу. Наприклад, механізм зворотного зв'язку може містити свисток, котрий сполучається з повітроводом і подає звуковий сигнал, коли швидкість потоку перевищує її максимальний рівень. В іншому варіанті регульовальний пристрій може включати у себе обмежувальний механізм для обмежування розмірів повітроводу. Такий обмежувальний механізм може бути пристосований для зміни швидкості потоку вдихуваного газу крізь повітровід. Регулювання такого механізму може здійснюватися як вручну, так і автоматично, наприклад, за допомогою використання еластичного матеріалу.

У разі необхідності для регулювання обмежувального механізму може застосовуватися електронно-керований замкнений керувальний пристрій. За одним з аспектів даного винаходу такий керувальний пристрій конфігурується так, щоб обмежувати потік до певної швидкості протягом певного часу або до певного вдихуваного об'єму і після цього відчувати й регулювати обмежувальний механізм таким чином, щоб дозволити проходження крізь повітровід більшого потоку вдихуваного газу. У цей спосіб швидкість потоку вдихуваного газу може регулюватися так, щоб обмежувати потік до певної його швидкості протягом певного часу і, таким чином, полегшувати належне постачання фармацевтичного препарату в легені пацієнта. Керувальний пристрій може також використовуватися для керування обмежувальним механізмом таким чином, щоб пацієнт міг за вигідних умов вдихування наповнювати свої легені газом і постачати фармацевтичний препарат у глибинні ділянки легень. Регульовальний і керувальний пристрої за даним винаходом мають ту перевагу, що інгаляційний пристрій, який їх містить, може використовуватися в широкому діапазоні величин швидкості вдихуваного потоку, де інгаляційний пристрій регулює потік вдихуваного газу так, щоб фармацевтичний препарат постачався в легені належним чином.

Згідно з ще одним аспектом даного винаходу розміри повітроводу після того, як швидкість потоку обмежується до бажаного періоду часу вдихання або вдихуваного об'єму, можуть збільшуватися для збільшення швидкості потоку. Це можна здійснювати, наприклад, шляхом відкривання іншого повітроводу крізь інгаляційний пристрій. Це дозволить користувачеві вигідно і зручно робити вдих, заповнювати легені вдихуванним газом без відчутного опору і постачати фармацевтичний препарат в їхні глибинні ділянки.

В альтернативному варіанті даного винаходу у разі необхідності можуть використовуватися інтегратори потоку, які дозволяють збільшувати швидкість потоку крізь інгаляційний пристрій по закінченні певного відтинку часу і надавати користувачеві можливість за вигідних умов вдихання заповнювати легені наприкінці вдиху. Такі інтегратори потоку можуть мати один і більше рухомих елементів, рух яких керується об'ємом потоку крізь інгаляційний пристрій. При цьому по надходженню в легені початкового (керованого) об'єму потоку рухомий елемент для збільшення потоку відкриває інший канал газу. У якості таких інтеграторів потоку можуть використовуватися рухомі поршні, механізми зчеплення, наповнені газом сильфони з випускним отвором та інші, які докладно розглядаються нижче.

Фармацевтичні препарати для споживання за допомогою запропонованих пристроїв і способів можуть бути рідкими або порошковими. За одним з аспектів даного винаходу фармацевтичний препарат містить порошковий медикамент, а потік вдихуваного газу використовується для дезагломерування порошку, видобутого із резервуара. У разі потреби у повітровід у якості засобів, допоміжних процесу дезагломерування, можуть поміщатися різноманітні конструкції.

В іншому варіанті здійснення винаходу передбачається резервуар, обмежена тілом резервуара порожнина якого закривається проникною кришкою доступу. Цей резервуар містить також з'єднаний з його тілом пороговий клапан. Пороговий клапан має таку конфігурацію, щоб відкриватися під дією вакууму величиною принаймні 40см H<sub>2</sub>O.

Винаходом передбачені також різноманітні технічні прийоми і засоби для забезпечення належного положення мундштука в роті користувача в процесі користування аерозольовальним пристроєм. Наприклад, мундштук може бути обладнаний засобом належного положення губ, який би забезпечував щільне прилягання губ користувача до нього. Крім того, мундштук може мати мітки захвату його зубами або под. В альтернативному варіанті на стінках мундштука можуть бути передбачені один і більше отворів, охоплення яких губами забезпечувало би вакуум, достатній для функціонування пристрою. Крім того, мундштук може мати змінну форму поперечного перерізу від круглої до еліпсоїдальної. Еліпсоїдальна частина мундштука повинна закриватися ротом пацієнта для того щоб створювати вакуум, достатній для приведення пристрою в дію.

Вищеперелічені та інші аспекти даного винаходу докладніше розглядаються нижче з поясненнями на доданих кресленнях.

Фіг.1. Графік, що ілюструє результати вимірювань середньої швидкості потоку вдихуваного повітря у 17 людей; вимірювання проводились двічі на тиждень протягом чотирьох тижнів.

Фіг.2. Графік, що ілюструє регулювання швидкості вдихуваного пацієнтом потоку залежно від часу згідно з даним винаходом.

Фіг.3. Графік, що ілюструє регулювання швидкості вдихуваного іншим пацієнтом потоку залежно від часу згідно з даним винаходом.

Фіг.4. Блок-схема пристрою, який може використовуватися для видобування фармацевтичного препарату із резервуара, дезагломерування цього препарату і перенесення його в потік вдихуваного газу

для утворення аерозолію згідно з даним винаходом.

Фіг.5. Вигляд в аксонометрії аерозоліювального пристрою згідно з даним винаходом.

Фіг.6. Вигляд зображеного на Фіг.5 аерозоліювального пристрою з частковим вирізом у відкритому положенні або положенні завантажування.

Фіг.7. Вигляд зображеного на Фіг.6 аерозоліювального пристрою у закритому або робочому положенні згідно з даним винаходом.

Фіг.8. Вигляд зображеного на Фіг.6 аерозоліювального пристрою під час введення в нього резервуара згідно з даним винаходом.

Фіг.9. Вигляд зображеного на Фіг.8 аерозоліювального пристрою з уведеним у нього резервуаром, коли через пристрій, встановлений в закрите або робоче положення, проходить вдихуваний газ.

Фіг.10. Вигляд в аксонометрії з частковим вирізом резервуара і звуженого сопла, крізь яке може видобуватися фармацевтичний препарат згідно з даним винаходом.

Фіг.11. Вигляд показаних на Фіг.10 резервуара і сопла, де сопло відсунене далі від дна резервуара для збільшення швидкості потоку вдихуваного газу крізь сопло за даним винаходом.

Фіг.12. Схематичне зображення у поперечному розрізі аерозоліювального пристрою з пружиною для регулювання потоку вдихуваного газу, що проходить крізь пристрій за даним винаходом.

Фіг.13. Схематичне зображення у поперечному розрізі аерозоліювального пристрою з пристроєм регулювання потоку, призначеним для регулювання потоку вдихуваного газу крізь аерозоліювальний пристрій за даним винаходом.

Фіг.14. Один із варіантів виконання сопла, яке може застосовуватися для дезагломерування фармацевтичного препарату за даним винаходом.

Фіг.15. Вигляд в аксонометрії одного з варіантів виконання аерозоліювального пристрою за даним винаходом.

Фіг.16. Вигляд в аксонометрії іншого варіанта виконання аерозоліювального пристрою за даним винаходом.

Фіг.16A. Кришка аерозоліювального пристрою, зображеного на Фіг.16.

Фіг.17. Вигляд в аксонометрії ще одного варіанта виконання аерозоліювального пристрою за даним винаходом з пристроєм зворотного зв'язку зі швидкості потоку.

Фіг.18. Ілюстрація ще одного варіанта виконання аерозоліювального пристрою за даним винаходом.

Фіг.19. Ілюстрація ще одного варіанта виконання аерозоліювального пристрою за даним винаходом.

Фіг.19A. Вигляд диска з резервуарами для вставлення в аерозоліювальний пристрій, показаний на Фіг.19.

Фіг.19B. Вигляд спереду аерозоліювального пристрою, показаного на Фіг.19.

Фіг.20. Ілюстрація ще одного варіанта виконання аерозоліювального пристрою за даним винаходом.

Фіг.20A. Показаний на Фіг.20 аерозоліювальний пристрій з кришкою, встановленою у відкрите положення.

Фіг.21. Вигляд в аксонометрії ще одного варіанта виконання аерозоліювального пристрою за даним винаходом.

Фіг.22. Ілюстрація одного з варіантів виконання аерозоліювального пристрою за даним винаходом, пристосованого до утримання великої кількості пакетів з медикаментами

Фіг.22A. Затискач для застосування в аерозоліювальному пристрої, зображеному на Фіг.22.

Фіг.23. Ілюстрація ще одного альтернативного варіанта виконання аерозоліювального пристрою за даним винаходом.

Фіг.23A. Ковпачок мундштука аерозоліювального пристрою, зображеного на Фіг.23.

Фіг.24. Пластика з резервуарами, яка може використовуватися в аерозоліювальному пристрої, зображеному на Фіг.23.

Фіг.25. Ілюстрація ще одного варіанта виконання аерозоліювального пристрою за даним винаходом.

Фіг.26. Ілюстрація ще одного варіанта виконання аерозоліювального пристрою за даним винаходом.

Фіг.27. Схематичне зображення порогового клапана згідно з даним винаходом.

Фіг.28. Мембранно-кульковий пороговий клапан згідно з даним винаходом.

Фіг.29. Пороговий клапан зонтичного типу згідно з даним винаходом.

Фіг.30. Схематичне зображення одного з варіантів виконання порогового клапана згідно з даним винаходом.

Фіг.31A і 31B. Схематичне зображення порогового клапана стулкового типу згідно з даним винаходом.

Фіг.32. Схематичне зображення порогового клапана шпіндельного типу згідно з даним винаходом.

Фіг.33. Схематичне зображення іншого порогового клапана шпіндельного типу згідно з даним винаходом.

Фіг.34A і 34B. Схематичне зображення порогового клапана зонтичного типу згідно з даним винаходом.

Фіг.35. Схематичне зображення кулькового магнітного порогового клапана згідно з даним винаходом.

Фіг.36A і 36B. Схематичне зображення порогового клапана куполоподібного типу з двома стійкими станами згідно з даним винаходом.

Фіг.37A і 37B. Схематичне зображення порогового клапана механічно-перемикного типу згідно з даним винаходом.

Фіг.38. Схематичне зображення порогового клапана з розривною мембраною згідно з даним винаходом.

Фіг.39. Схематичне зображення іншого варіанта порогового клапана механічно-перемикного типу згідно з даним винаходом.

Фіг.40. Схематичне зображення порогового клапана проштовхного типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.41. Схематичне зображення регулятора потоку згідно з даним винаходом.  
 Фіг.42A і 42B. Схематичне зображення регулятора потоку човникового типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.43. Схематичне зображення регулятора потоку кулькового типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.44A і 44B. Схематичне зображення регулятора потоку сильфонного типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.45. Схематичне зображення регулятора потоку конічного типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.46. Схематичне зображення іншого варіанта виконання регулятора потоку згідно з даним винаходом.  
 Фіг.47. Схематичне зображення регулятора потоку пінного типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.48. Схематичне зображення регулятора потоку зонтичного типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.49. Схематичне зображення регулятора потоку рідинно-резервуарного типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.50. Схематичне зображення іншого варіанта виконання регулятора потоку згідно з даним винаходом.  
 Фіг.51. Схематичне зображення регулятора потоку шпindelного типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.52. Схематичне зображення регулятора потоку типу розширюваного конусу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.53A і 53B. Схематичне зображення регулятора потоку ірисового типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.54. Схематичне зображення регулятора потоку типу гребного колеса згідно з даним винаходом.  
 Фіг.55A і 55B. Схематичне зображення регулятора потоку стулкового типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.56A і 56B. Схематичне зображення еластомерного регулятора потоку типу качиноного дзьобу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.57-59. Ілюстрація альтернативних варіантів еластомерних регуляторів потоку типу качиноного дзьобу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.60. Схематичне зображення інтегратора потоку прохідного типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.61. Схематичне зображення інтегратора потоку обхідного типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.62A і 62B. Схематичне зображення човникового інтегратора потоку прохідного типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.64. Вигляд з торця кулачкового інтегратора потоку.  
 Фіг.65. Гребне колесо, яке може використовуватися в інтеграторі потоку.  
 Фіг.66A і 66B. Схематичне зображення човникового інтегратора потоку типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.67. Схематичне зображення інтегратора потоку з гальмівним таймером згідно з даним винаходом.  
 Фіг.68. Схематичне зображення гальма і колеса інтегратора потоку, зображеного на Фіг.67.  
 Фіг.69. Блок-схема аерозоліювального пристрою із сполучених послідовно компонентів згідно з даним винаходом.  
 Фіг.70. Блок-схема аерозоліювального пристрою з паралельним інтегратором потоку обхідного типу з даним винаходом.  
 Фіг.71. Блок-схема аерозоліювального пристрою з паралельним інтегратором потоку прохідного типу згідно з даним винаходом.  
 Фіг.72. Вигляд спереду в аксонометрії одного з варіантів здійснення аерозоліювального пристрою згідно з даним винаходом.  
 Фіг.73. Вигляд пристрою, зображеного на Фіг.72, в положенні завантажування.  
 Фіг.74. Вигляд ззаду в аксонометрії пристрою, зображеного на Фіг.72.  
 Фіг.75. Вигляд у поперечному розрізі пристрою, зображеного на Фіг.73.  
 Фіг.76. Вигляд у поперечному розрізі пристрою, зображеного на Фіг.72.  
 Фіг.77. Вигляд у поперечному розрізі збоку пристрою, зображеного на Фіг.72.  
 Фіг.78. Вигляд пристрою, зображеного на Фіг.72, в положенні завантажування.  
 Фіг.79. Вигляд спереду в аксонометрії іншого варіанта здійснення аерозоліювального пристрою згідно з даним винаходом.  
 Фіг.80. Вигляд пристрою, зображеного на Фіг.79, в положенні завантажування.  
 Фіг.81. Вигляд у поперечному розрізі пристрою, зображеного на Фіг.79.  
 Фіг.82. Вигляд пристрою, зображеного на Фіг.81, з відкритим іншим проходом потоку для забезпечення можливості збільшення потоку повітря крізь пристрій.  
 Фіг.83. Вигляд збоку пристрою, зображеного на Фіг.81.  
 Фіг.84. Вигляд спереду в аксонометрії аерозоліювального пристрою в іншому варіанті виконання згідно з даним винаходом.  
 Фіг.85. Вигляд пристрою, зображеного на Фіг.84, в положенні завантажування.  
 Фіг.86. Вигляд у поперечному розрізі пристрою, зображеного на Фіг.84.  
 Фіг.87. Вигляд збоку пристрою, зображеного на Фіг.86.  
 Фіг.88. Вигляд спереду в аксонометрії мундштука в одному із варіантів здійснення згідно з даним винаходом.  
 Фіг.89. Вигляд збоку мундштука в альтернативному варіанті здійснення згідно з даним винаходом.  
 Застосовуваний тут термін «активна речовина» означає речовину, ліки, сполуку, склад матеріалу або їхню суміш, які дають певний фармакологічний і часто корисний ефект. Сюди входять їжа, харчові добавки, живильні речовини, ліки, вакцина, вітаміни та інші корисні речовини. У даному контексті цим терміном також охоплюються всі фізіологічно або фармакологічно активні речовини, що дають пацієнтові локалізований або системний ефект. В число активних речовин, які можуть постачатися згідно з даним

винаходом, входять антибіотики, антивірусні агенти, анепілептики, анальгетики, протипухлинні агенти і бронхорозширювачі, віруси, і ними можуть бути як неорганічні, так і органічні сполуки, включаючи без обмеження ліки, що впливають на периферійні нерви, адренергічні рецептори, холінергічні рецептори, скелетні м'язи, серцево-судинну систему, м'які м'язи, систему кровообігу, синаптичні місця, місця з'єднання нейроекторів, ендокринну і гормональну системи, імунологічну систему, імунологічну систему, репродукційну систему, скелетну систему, автакоідні системи, травну й екскреторну системи, гістамінну систему і центральну нервову систему. Відповідні речовини можуть вибиратися серед, наприклад, полісахаридів, стероїдів, гіпнотичних і седативних речовин, психоенергетиків, транквілізаторів, антиконвульсантів, релаксантів м'язів, антипаркінсонових агентів, анальгетиків, протипухлинних речовин, контрактантів м'язів, антимікробних речовин, антималярійних речовин, гормональних агентів, включаючи контрацептиви, симпатоміметиків, поліпептидів і білків, здатних давати фізіологічні ефекти, діуретиків, ліпидорегуляторних агентів, антиандрогенних агентів, антипаразитичних речовин, неопластів, антинеопластів, гіпогліцемічних речовин, живильних речовин і добавок, добавок росту, жирів, антиентеритних агентів, електролітів, вакцин і діагностичних речовин.

У якості прикладів активних речовин, застосованих у даному винаході, можна назвати, але не обмежуючись лише ними, інсулін, кальцитонін, еритропоетин (EPO), Фактор VIII, Фактор IX, цередазу, церезин, циклоспорин, гранулоцитарний колонієстимуляторний фактор (GCSF), інгібітор альфа-1-протеїнази, елькатонін, гранулоцитарний макрофаговий колонієстимуляторний фактор (GMCSF), гормон росту, людський гормон росту (HGH), гормон секреції гормону росту (GHRH), гепарин, низькомолекулярний гепарин (LMWH), альфа-інтерферон, бета-інтерферон, гамма-інтерферон, інтерлейкін-2, гормон секреції лютеїнізуючого гормону (LHRH), соматостатин, аналоги соматостатину, включаючи октреотид, аналог вазопресину, фолікулостимуляторний гормон (FSH), інсуліноподібний фактор росту, інсулінотропін, антагоніст рецептора інтерлейкіну-1, інтерлейкін-3, інтерлейкін-4, інтерлейкін-6, макрофаговий колонієстимуляторний фактор (MCSF), фактор росту нервів, паратиреоїдний гормон (PTH), тимозин альфа-1, інгібітор IIb/IIIa, альфа-1-антитрипсин, антитіло проти респіраторно-синцитіального вірусу, ген трансмембранного регулятора циститифіброзу (CFTR), деоксирібонуклеаза (Д-аза), бактерицидний білок підвищення проникності клітинної мембрани (BPI), антитіло проти CMV, рецептор інтерлейкіну-1, 13-цисретінова кислота, пентамідинезетіонат, альбутеролсульфат, метапротеренолсульфат, беклометазондипропіонат, тріамцінолонацетамід, будесонідацетонід, іпратропійбромід, флунізолід, флутиказон, натрійкромолін, ерготамінтарат і його аналоги, а також їхні агоністи й антагоністи. В число активних речовин можуть входити також нуклеїнові кислоти, наявні у формі просто молекул нуклеїнових кислот, вірусні вектори, асоційовані вірусні частки, нуклеїнові кислоти, асоційовані або вбудовані у ліпіди чи ліпідомісний матеріал, плазмідні ДНК або РНК та інші нуклеїнонуклеотидні конструкції типу, підходящого для трансфекції або трансформації клітин і особливо клітин альвеолярних ділянок легень. Активні речовини можуть бути у різноманітних формах, наприклад, розчинних і нерозчинних заряджених або незаряджених молекул, компонентів молекулярних комплексів або фармацевтично прийнятних солей. Активні речовини можуть бути молекулами природного походження або отримуватися рекомбінантним шляхом, або ж можуть бути аналогами активних речовин природного чи рекомбінантного походження з доданими або втраченими амінокислотами чи амінокислотою. Крім того, активна речовина може містити живі ослаблені або убиті віруси, підходящі для використання в якості вакцин.

«Середньомасовий діаметр» або «MMD» є мірою середнього розміру часток, оскільки порошки за даним винаходом у загальному випадку є полідисперсними (тобто складаються із часток різних розмірів). Величини MMD, наведені у даному описі, визначалися шляхом відцентрової седиментації. Але для їх визначення можуть застосовуватися будь-які способи, підходящі для вимірювання середнього розміру часток.

«Середньомасовий аеродинамічний діаметр» або «MMAD» є мірою аеродинамічного розміру диспергованих часток. Аеродинамічний діаметр використовується для характеризувати седиментаційних властивостей аерозольованого порошку і являє собою діаметр сфери одиначної густини, яка має таку саму швидкість осідання, звичайно у повітрі, що й дана частка. Параметр, що зветься аеродинамічним діаметром, включає у себе форму часток, їхню густину і фізичні розміри. У даному описі визначення MMAD стосується середньої точки або середньої лінії розподілу аеродинамічного розміру часток аерозольованого порошку, визначеного шляхом каскадних зіткнень.

Даним винаходом пропонуються пристрої і способи для введення аерозольованих фармацевтичних препаратів за допомогою створюваного пацієнтом потоку вдихуваного газу. Фармацевтичними препаратами, що аерозольовуються, можуть бути порошкові медикаменти, рідкі розчини або суспензії і под. Ці препарати можуть містити активну речовину. Пристрої за даним винаходом можуть використовуватися як для однократного, так і для багатократного введення.

У деяких варіантах здійснення створюваний пацієнтом потік вдихуваного газу використовується для видобування фармацевтичного препарату із резервуара, дезагломерування фармацевтичного препарату і постачання його в легені пацієнта. Однією з особливих переваг даного винаходу є можливість виконувати такі операції незалежно від швидкості вдихуваного потоку даного пацієнта. Отже одним з аспектів даного винаходу є те, що вдихуваний інгаляційний газ регулюється таким чином, що він знаходиться в прийнятних межах швидкості потоку для адекватного постачання фармацевтичного препарату в легені.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу потік вдихуваного газу регулюється таким чином, що цей газ має достатню енергію для видобування фармацевтичного препарату із резервуара, дезагломерування цього препарату і постачання його в легені пацієнта. В деяких випадках винахід забезпечує підтримання швидкості вдихуваного потоку нижче максимального рівня протягом принаймні певного часу або до

певного об'єму на початку постачання ліків. В результаті цього аерозольований препарат тече з прийнятною швидкістю потоку і підвищеною здатністю проходження по повітроводу пацієнта в його легені. В деяких варіантах здійснення даний винахід дозволяє пацієнту після початкового постачання фармацевтичного препарату в легені дихати з нормальною швидкістю вдихуваного потоку і, заповнюючи свої легені вдихуванним газом, постачати далі фармацевтичний препарат в глибинні ділянки легень.

Для того, щоб аерозольовати фармацевтичний препарат, потік вдихуваного газу повинен мати достатню енергію для видобування фармацевтичного препарату із резервуара. Для забезпечення вдихуваного газу достатньою енергією винаходом передбачена можливість запобігати проходженню вдихуваного газу в легені пацієнта, коли пацієнт починає робити вдих. По досягненню порогового вакууму вдихуваному газу різко надається можливість проходити в легені пацієнта. Завдяки тому, що вдихуваному газу різко надається можливість текти лише, коли користувачем прикладається достатній вакуум, потік цього газу набуває відносно високої швидкості і тим самим достатньої енергії. Здійснювати цей процес можна, наприклад, шляхом створення обмежувального засобу, тобто поміщення клапана або іншого блокувального механізму у повітровід пацієнта для перешкоджання входженню вдихуваного газу в легені пацієнта, коли той починає робити вдих. Після цього обмежувальний засіб або клапан можна швидко видалити або відкрити, дозволивши тим самим вдихуваному газу проходити в легені. Отже пацієнт повинний робити вдих до тих пір, поки не буде досягнений пороговий вакуум спрацьовування. Пороговий вакуум спрацьовування може бути вибраний таким чином, щоб у створюваному потоці газу вироблялася достатня енергія, коли цьому газу відкривається шлях в легені пацієнта. Краще, якщо пороговий вакуум знаходиться в межах приблизно від 20см H<sub>2</sub>O до 60см H<sub>2</sub>O, так що створюваний потік газу буде мати достатню енергію для видобування і дезагломерування фармацевтичного препарату. Найкраще, якщо пороговий вакуум складає принаймні 40см H<sub>2</sub>O.

Для запобігання проходженню газу в легені пацієнта до тих пір, поки не буде створений пороговий вакуум інгаляції, можуть застосовуватися найрізноманітніші порогові клапани. Наприклад, пороговий клапан може містити еластичний клапанний елемент, такий як гнучка мембрана, розміщений поперек повітроводу і виконаний таким чином, щоб згинатися, коли вакуум досягає порогового рівня або перевищує його. В альтернативному варіанті пороговий клапан може містити надсічену мембрану, розраховану на те, щоб розриватися, коли вакуум досягає порогового рівня або перевищує його. У якості ще одного прикладу можна навести пороговий клапан, що містить еластомерну мембрану з отвором. У цьому клапані по досягненні або перевищенні порогового тиску крізь отвір проштовхується кулька. Можуть застосовуватися також порогові клапани на основі механізмів з двома стійкими станами, діафрагм і под.

Одним з аспектів даного винаходу є те, що пороговий клапан може бути вбудований в резервуар, в котрий поміщається фармацевтичний препарат. У цьому випадку кожний раз, коли до аерозольовального пристрою поміщається новий резервуар, цей пристрій одержує новий пороговий клапан. Така конструкція є особливо ефективною, коли пороговий клапан містить мембрану, розраховану на розрив при досягненні або перевищенні порогового вакууму.

Після відкриття вдихуваному газу шляху для руху в легені в деяких випадках може потребуватися керування потоком вдихуваного газу або регулювання його таким чином, щоб під час постачання фармацевтичного препарату в легені не перевищувалась максимальна швидкість цього потоку. У такому випадку швидкість потоку вдихуваного газу може регулюватися так, щоб бути менше, ніж приблизно 15л/хв, протягом часу приблизно від 0,5с до 5с, що відповідає вдихуваному об'єму в межах приблизно від 125мл до 1,25л, і таким чином дозволити проходження аерозольованого препарату по повітроводу пацієнта в легені. Як було показано при розгляді Фіг.1, деякі пацієнти мають природну швидкість вдихання, яка перевищує бажану максимальну швидкість потоку.

Для користувачів, природна швидкість вдихання яких перевищує максимальну бажану швидкість потоку, винаходом передбачається сповільнення швидкості потоку протягом часу, коли аерозольований препарат постачається в легені. Графічно це ілюстровано на Фіг.2. У момент часу  $T_1$  пацієнт робить вдих, змушуючи вдихуваний газ текти в його легені. У момент часу  $T_1$  швидкість потоку суттєво перевищує початкову швидкість потоку  $Q_{start}$ , бажану для початкового видобування фармацевтичного препарату із резервуара, як описано вище. Отже для таких користувачів застосовувати пороговий клапан чи інший запобіжний механізм не потребується. Невдовзі після моменту часу  $T_1$  настає момент  $T_2$ , де швидкість потоку регулюється так, щоб бути нижче величини  $Q_{delivery}$  (швидкості потоку постачання). Швидкість потоку підтримується на рівні нижче  $Q_{delivery}$  на відтинку часу від  $T_2$  до  $T_3$  протягом якого аерозольований препарат постачається в легені пацієнта. Після моменту часу  $T_3$  регулювання потоку газу припиняється, і пацієнту надається можливість вдихати зі звичайною для нього швидкістю потоку і заповнювати легені вдихуванним газом, за допомогою якого продовжується постачання фармацевтичного препарату в глибинні ділянки легень.

На Фіг.3 графічно ілюстрований приклад, де пацієнт має природну швидкість вдихуваного потоку нижче  $Q_{delivery}$ . Як звідси видно, завдяки запобіганню потоку вдихуваного газу на початковому етапі інгаляції і наступному різкому відкриванню шляху для потоку вдихуваного газу, початкова швидкість потоку в момент часу  $T_1$  складає  $Q_{start}$ . Таким чином забезпечується енергія, достатня для видобування препарату із резервуара. Далі, з продовженням процесу вдихання швидкість потоку різко падає нижче рівня  $Q_{delivery}$ , оскільки природна швидкість вдихуваного потоку пацієнта є меншою швидкістю потоку  $Q_{delivery}$ . Отже після часу  $T_1$  швидкість вдихуваного потоку пацієнта не потребує регулювання, і пацієнтові надається можливість робити вдих з вигідною для нього швидкістю.

Для регулювання швидкості вдихуваного потоку на рівень нижче  $Q_{delivery}$  на відтинку часу від  $T_2$  до  $T_3$  можуть застосовуватися найрізноманітніші технічні прийоми і засоби. Наприклад, пацієнт може бути

забезпечений зворотним зв'язком, що дозволяє здійснювати самостійне регулювання швидкості вдихуваного потоку. Такий зворотний зв'язок може здійснюватися, наприклад, за допомогою свистка, що подає звуковий сигнал, коли швидкість потоку пацієнта перевищує рівень  $Q_{\text{delivery}}$ .

Застосовувати тут можна також візуальні, дотикальні, слухові та інші засоби зворотного зв'язку. В оптимальному варіанті керувальний пристрій може бути обладнаний чаговим механізмом, який би показував закінчення часу  $T_3$ , а користувач за допомогою цієї індикації міг закінчувати вдихання на вигідному рівні.

Вдихуваний потік може також регулюватися шляхом обмеження або затримання вдихуваного газу. Наприклад, регулювання потоку вдихуваного газу може здійснюватися шляхом зміни розміру повітроводу. Виконувати таке регулювання можна вручну, напівавтоматичним або автоматичним шляхом. Наприклад, користувач може вручну встановлювати розмір повітроводу або поміщати обмежувальний засіб у повітровід, керуючи, таким чином, швидкістю потоку. В альтернативному варіанті розмір повітроводу може регулюватися за допомогою власного вдихання пацієнта, як це докладніше описане нижче. Для регулювання розміру повітроводу і разом з ним - потоку вдихуваного газу може застосовуватися також, наприклад, автоматичний пристрій з одним і більше датчиками потоку.

Однією з переваг обмеження потоку вдихуваного газу для регулювання його швидкості є те, що при цьому можна створювати відносно високі перепади тиску. Оскільки потужність у загальному випадку є пропорційною як перепаду тиску, так і швидкості потоку, остання може витримуватися на низькому рівні, забезпечуючи при цьому достатню енергію для аерозольовання препарату і постачання його в легені пацієнта.

В іншому варіанті потік вдихуваного газу можна регулювати за допомогою отвору або іншого обмежувального елемента у повітроводі, виконаного для застосування конкретним пацієнтом. Це дозволяє пристосувати аерозольовальний пристрій під конкретного пацієнта просто шляхом зміни розміру отвору відповідно до природної швидкості вдихуваного потоку пацієнта.

Пристрої за даним винаходом можуть містити послідовні або паралельні шляхи потоку. І в тому і в іншому випадках на практиці може бути необхідним підтримувати постійну задану швидкість потоку в широкій групі пацієнтів. У послідовних конструкціях, як показано на Фіг.4, краще, якщо співвідношення між опором потоку і вакуумом є практично лінійним. У паралельних конструкціях, як показано, наприклад, на Фіг.70, бажано забезпечувати високонелінійне співвідношення між опором потоку і вакуумом.

На Фіг.4 показаний пристрій послідовної конструкції для видобування порошкового медикаменту із резервуара 12 за допомогою вдихуваного пацієнтом газу. Пристрій 10 містить пороговий клапан 14, який може бути розрахований так, щоб відкриватися, коли вакуум в лінії 16 нижче за потоком від порогового клапана 14 знаходиться в межах 20-60см  $H_2O$ , і краще, якщо більше ніж приблизно 40см  $H_2O$ . Лінія 16 сполучається також з регульовальними пристроєм 18, котрий регулює потік вдихуваного газу крізь пристрій 10. Пристрій 18 може містити, наприклад, обмежувальний механізм для керування внутрішнім розміром лінії 16 і тим самим для регулювання потоку вдихуваного газу, що проходить по цій лінії. Регульовальний пристрій 18 може містити керувальний пристрій для підгонки обмежувального механізму. Цей керувальний пристрій може бути як ручної, так і автоматичної дії, в останньому випадку керований від контролера. Для визначення швидкості потоку вдихуваного газу крізь пристрій 10 можуть використовуватися розміщені в ньому датчики потоку, з'єднані з цим контролером. По даних, отримуваних від датчиків потоку, контролер у цьому випадку керує ступенем обмеження лінії 16. В даній конфігурації регульовальний пристрій 18 встановлений вище за потоком від резервуара 12. Але зрозуміло, що для нього може бути вибране будь-яке інше положення, в тому числі нижче за потоком від резервуара 12 і вище за потоком від порогового клапана 14.

Регульовальний пристрій 18 сполучений з резервуаром 12 лінією 20. Із резервуара 12 виходить лінія 22, якою він сполучений з дезагломерувальним механізмом 24. Таким чином, порошок, видобутий із резервуара 12, може дезагломеруватися перед тим, як вийти із пристрою 10 і спрямовуватися з потоком далі в легені пацієнта. Лінія 26, що виходить із дезагломерувального механізму 24, може бути з'єднана з мундштуком (не показаний), крізь який пацієнт робить вдих. Таким чином, за допомогою пристрою 10 пацієнт може вдиханням крізь мундштук отримувати дозу регульованого медикаменту до тих пір, поки ним створюється вакуум, достатній для відкривання порогового клапана 14. Коли пороговий клапан 14 відкритий, порошковий медикамент видобувається із резервуара 12 і проходить крізь дезагломерувальний механізм 24. Одночасно з цим регульовальний пристрій 18 керує потоком вдихуваного газу, надаючи йому потрібної швидкості так, що аерозольований медикамент може належним чином проходити в легені пацієнта. По закінченні певного відтинку часу регульовальний пристрій 18 може бути переведений у стан, у якому він припиняє свою дію, і пацієнт може вдихати з вигідною для нього швидкістю для заповнення легень вдихуваним газом і постачання медикаменту в глибинні ділянки легень.

На Фіг.5 показаний типовий варіант здійснення аерозольовального пристрою 28. Пристрій 28 має звичайно циліндричний корпус 30 з мундштуком 32 на одному його кінці. Корпус 30 також має отвори 34, 36 і 38, які створюють шляхи проходження потоку вдихуваного газу, як докладніше описано нижче. Між отворами 36 і 38 розміщений роздільник 40, який служить для того, щоб забезпечувати потоку вдихуваного газу можливість тимчасово проходити назовні корпусу 30. Подібним чином, для полегшення введення вдихуваного газу в корпус 30 крізь отвір 34 (Фіг.6) передбачений роздільник 42.

З корпусом 30 шарнірно зв'язаний резервуарний тримач 44. Шарнірне з'єднання тримача 44 з корпусом 30 здійснюється за допомогою штифта 46. Таким чином, тримач 44 може встановлюватися у відкрите положення, як показано на Фіг.6, для завантажування резервуара в пристрій 28. Після цього тримач 44 може встановлюватися у закрите або робоче положення, як показано на Фіг.7. Як видно на Фіг.6 і 7, тримач



44 має отвір 48, який співпадає з отвором 34, коли тримач 44 встановлюється у закрите положення. Тримач 44 має також інший отвір 50, що підводиться під два проникних виступи 52 на корпусі 30.

Як краще показано на Фіг.8, коли тримач 44 встановлений у відкрите положення, резервуар 54 може бути введений у пристрій 28. Резервуар 54 має тіло 56 резервуара з камерою 58 (показаною пунктирною лінією), в котрій утримується порошковий медикамент. Тіло 56 резервуара конфігуроване так, що частина над камерою 58 може пробиватися виступами 52, як докладно описано нижче. В тілі 56 резервуара розміщений пороговий клапан 60, який містить мембрану, розраховану на те, щоб розриватися при заданому пороговому вакуумі.

Резервуар 54 уводиться у пристрій 28 таким чином, що пороговий клапан 60 співпадає з отвором 36. При цьому камера 58 входить в отвір 50. Коли резервуар 54 уведений у тримач 44, останній встановлюється в закрите або робоче положення, показане на Фіг.9. У закритому положенні пороговий клапан 60 співпадає з отвором 34. В цьому положенні виступи 52 пробивають тіло 56 над камерою 58 і порушують кришку, створюючи два отвори, крізь які забезпечується доступ до порошку, що міститься в камері 58. Коли тримач 44 встановлений у закрите положення, користувач може, помістивши мундштук 32 в рот, зробити крізь цей мундштук вдих. Шлях потоку вдихуваного газу крізь пристрій 28 утримується закритим до тих пір, поки користувач не створить достатній вакуум для відкриття порогового клапана 60. У цей момент шлях вдихуваному газу різко відкривається і його потік починає швидко текти крізь отвір 34, отвір 36, камеру 58, отвір 38 і мундштук 32 назовні, як показано стрілками.

На Фіг.10 і 11 у якості прикладу показаний технічний засіб, який може використовуватися для регулювання потоку вдихуваного газу крізь аерозолювальний пристрій, яким є, наприклад, пристрій 28. На Фіг.10 зображений резервуар 62 з камерою 64, зазвичай заповненою фармацевтичним препаратом (не показаний). У положенні, зображеному на Фіг.10, проникна трубка 66 вже пробила кришку над камерою 64 і її дальній кінець 68 знаходиться усередині камери 64. На Фіг.10 дальній кінець 68 трубки 66 розміщений у безпосередній близькості від дна камери 64. У такому стані повітровід між дальнім кінцем 68 і дном камери 64 має зменшений розмір і обмежує потік вдихуваного газу в камеру 64 із проникної трубки 66. У положенні, зображеному на Фіг.11, дальній кінець 68 зміщений вертикально угору і знаходиться на більшій відстані від дна камери 64. У цьому положенні швидкість потоку вдихуваного газу може бути збільшена.

Для регулювання відстані між дальнім кінцем 68 і дном камери 64 можуть застосовуватися різноманітні способи. Наприклад, в одному з них використовується сила усмоктування, створювана вдихом пацієнта. Більш конкретно, цей спосіб полягає в тому, що коли пацієнт починає робити вдих, вакуум, створюваний вдихом в трубці 68, працює на притягання дна камери 64 до дальнього кінця 68. При цьому для регулювання відстані між дальнім кінцем 68 і дном камери 64 можуть застосовуватися різноманітні механізми. Наприклад, можуть застосовуватися різноманітні механізми нахилу, що регулюють відносний рух між резервуаром 62 і проникливою трубкою 66. Можуть застосовуватися також автоматизовані механізми такі, як соленоїди, поршні і под. Крім того, можуть також використовуватися різноманітні засоби ручного регулювання руками або пальцями користувача.

Однією з особливостей проникної трубки 66 є те, що вона утворює звукуване сопло, яке діє як дезагломератор порошку, що міститься в камері 64. Зокрема, коли пацієнт робить вдих для видобування порошку із камери 64, звукуваний шлях потоку, створений проникною трубкою 66, працює на дезагломерування цього порошку, полегшуючи його аерозолювання і перенесення в легені.

На Фіг.12 зображений варіант здійснення аерозолювального пристрою 70, який ілюструє один із способів регулювання потоку вдихуваного газу крізь цей пристрій. Для ясності ілюстрації тут зображена лише частина пристрою 70, що, тим не менше, не виключає доповнення цього пристрою іншими потрібними компонентами. Аерозолювальний пристрій 70 має корпус 72 і тримач 74 резервуара. Тримач 74 резервуара може бути сконфігурований таким чином, щоб мати змогу переміщуватися відносно корпусу 72 для зручного завантажування і розвантажування резервуара 76. Резервуар 76 має камеру 78 і пороговий клапан 80, які можуть мати конструкції, аналогічні іншим розглянутим тут варіантам здійснення винаходу. Тримач 74 резервуара має отвір 82, який співпадає з клапаном 80 для забезпечення можливості вдихуваному газу текти крізь клапан 80, коли той відкритий. Корпус 72 з'єднаний з проникною трубкою 84, яка проникає в резервуар 76 для забезпечення доступу в камеру 78 так само, як це описано в інших варіантах здійснення винаходу. Таким чином, коли пацієнт робить вдих крізь пристрій 70, пороговий клапан 80 відкривається за перевищення вакуумом порогового рівня. При цьому вдихуваний газ починає текти крізь камеру 78 і проникну трубку 84 назовні, як показано стрілкою.

Пристрій 70 також містить пружину 86, розташовану між корпусом 72 і резервуарним тримачем 74. Коли клапан 80 відкривається, вакуум у проникній трубці 84 змушує дно камери 78 притягатися до проникної трубки 84. Пружна стала пружини 86 може бути вибрана таким чином, щоб регулювати відстань між дном камери 78 і проникною трубкою 84, а отже і потік газу крізь даний пристрій. У деяких випадках може потребуватися робити вибір пружної сталі пружини 86, виходячи із середньої швидкості вдихуваного потоку для даного пацієнта. Якщо так, то пристрій 70 може бути пристосований для конкретного пацієнта. Пристрій 70 містить також штифт 88, який підтримує задану відстань між дном камери 78 і проникною трубкою 84. Завдяки цьому камера 78 не притягується повністю до проникної трубки 84.

На Фіг.13 зображений аерозолювальний пристрій 90. Пристрій 90 може бути сконструйований із елементів, подібних тим, із яких складається вищеописаний аерозолювальний пристрій 70. Отже для зручності опису подібні елементи, застосовані в аерозолювальному пристрою 90, позначаються такими ж позиціями, що й в описі пристрою 70, і далі більше не згадуються. Аерозолювальний пристрій 90 відрізняється від аерозолювального пристрою 70 тим, що в ньому використовується електронний

контролер 92 для регулювання відстані між проникною трубкою 84 і дном камери 78. Контролер 92 електрично зв'язаний з соленоїдом 94, який може витягуватися або втягуватися для регулювання відстані між проникною трубкою 84 і камерою 78. У разі потреби у повітроводі пристрою 90 може бути розміщений датчик 96 регулювання потоку для визначення швидкості потоку крізь пристрій Коли контролер 92 отримує сигнал від датчика 96, він може надсилати сигнал на соленоїд 94 для регулювання даної відстані, а отже для регулювання швидкості потоку. Однією з переваг використання контролера 92 є те, що він дозволяє включити також схему задання часу, що дозволяє по закінченні певного відтинку часу встановлювати соленоїд 94 у повністю витягнуте положення. Таким чином, коли аерозольований препарат досягає легень пацієнта, соленоїд 94 може бути повністю витягнений, дозволивши користувачеві робити вдих у вигідних умовах, не чинячи опору заповнюванню його легень вдихуванням газом.

На Фіг.14 зображений ще один варіант виконання сопла 98, яке може бути розміщене нижче за потоком від резервуара. Сопло 98 має трубчасту конструкцію 100 з похилою ділянкою 102 і звуженою ділянкою 104. Видобутий із резервуара фармацевтичний препарат проходить крізь трубчасту конструкцію 100 у напрямку, показаному стрілками. Зміна напрямку, зумовлена нахилою ділянкою 102, змушує агрегований порошок зіштовхуватися зі стінками конструкції 100, сприяючи тим самим його дезагломеруванню. Досягнувши звуженої ділянки 104, порошок надається ще більший рух, а потік його збільшується, сприяючи подальшому його дезагломеруванню. Розглянута тут конструкція, що містить нахилу ділянку і звужену ділянку, не є обов'язковою і може бути замінена будь-якою іншою трубчастою конструкцією з іншою зміною напрямку руху та іншим звуженням, ще полегшують дезагломерування порошку.

На Фіг.15-26 показані різноманітні варіанти виконання аерозольовального пристрою. Хоча і не показано, але зображені на Фіг.15-26 аерозольовальні пристрої, зазвичай, містять проникну трубку з одною і більше проникними конструкціями для пробивання кришки резервуара аналогічно варіантам здійснення, розглянутим вище. Ці пристрої можуть також містити порогові клапани і регулювальні пристрої для регулювання потоку вдихуваного газу в легені пацієнта аналогічно варіантам здійснення, розглянутим вище. Зрозуміло, що компоненти пристроїв, показаних на Фіг.15-26, можуть поділяти свої функції, замінюватися і/або взаємозамінятися.

На Фіг.15 показаний варіант здійснення аерозольовального пристрою 106. Пристрій 106 має корпус 108 з кришкою 110. Кришка 110 може займати відкрите положення для поміщення в пристрій пластини 112 з резервуарами 114. Кришка 110 має кнопки 116, при натисненні на які перед інгальцією пробивається відповідний резервуар 114. Кришка 110 має також вікно 118, крізь яке видно, чи завантажена в аерозольовальний пристрій пластина 112, і яке також дозволяє контролювати дату і тип лікування, надруковані на пластині 112. Корпус 108 має також мундштук 120 і ковзний ковпачок 122, який може насуватися на мундштук 120 на той час, коли пристрій не використовується.

Перед тим, як проводити сеанс лікування, пацієнт знімає ковпачок 122 і відкриває мундштук 120. Далі він натискає на одну з кнопок 116 і робить вдих крізь мундштук 120. Коли натиснені всі кнопки 116, пластина 112 може бути замінена новою пластиною з резервуарами.

На Фіг.16 показаний аерозольовальний пристрій 124, який містить ковпачок 126 (див. також Фіг.16А) і висувний тримач 128, який рухається ковзанням під ковпачком 126, як показано стрілкою. Висувний тримач 128 сконструйований так, щоб утримувати резервуар 130. Як показано на Фіг.16А, коли тримач 128 закритий, резервуар 130 утримується під ковпачком 126. Камера резервуара 130 може бути конфігурована таким чином, щоб пробиватися, коли висувний тримач 128 закритий. Для відведення тримача 128 назад після користування пристроєм можуть бути передбачені натискні кнопки 132, які можуть мати різноманітну конструкцію. Ковпачок 126 включає у себе також мундштук 134 і має вікно, яке дозволяє контролювати наявність резервуара 130 в аерозольовальному пристрої, а також дату і тип лікування. У разі потреби пристрій може бути обладнаний лічильником 138, який дозволяє підраховувати кількість проведених сеансів лікування.

На Фіг.17 показаний аерозольовальний пристрій 140, який має корпус 142 з мундштуком 144 і кришкою 146. Кришка 146 може рухатися між відкритим і закритим положеннями, як показано пунктирною лінією. Коли кришка 146 відкрита, резервуар 148 може бути поміщений в корпус 142. Коли кришка 146 закрита, резервуар 148 пробивається, і пристрій 140 стає готовим до користування. Кришка 146 може містити вікно 150, що піднімається, з кулькою 152. Ділянка за вікном 150 може приводитися у сполучення з повітроводом, внаслідок чого кулька 152 буде приводитися в рух, пересуваючись у межах ділянки залежно від швидкості потоку вдихуваного газу крізь пристрій 140. При цьому для візуального спостереження за швидкістю потоку крізь пристрій можуть використовуватися знаки "плюс" і "мінус". Таким чином, пацієнт за допомогою такого візуального зворотного зв'язку може регулювати швидкість свого вдихання. У разі потреби пристрій 140 може мати відділ 154 для зберігання запасних резервуарів 148.

На Фіг.18 показаний пристрій 156, який має корпус 158 з мундштуком 160 і кришкою 162. Для шарнірного кріплення кришки 162 до корпусу 158 використовується навіска 164. Кришка 162 може рухатися між відкритим і закритим положеннями. У відкритому її положенні резервуар 166 може поміщатися в корпус 158. Після цього кришка 162 закривається, а резервуар 166 можна бачити крізь вікно 168. Кришка 162 має натискну кнопку 170, за допомогою якої резервуар 166 перед вживанням пробивається.

На Фіг.19 зображений аерозольовальний пристрій 172, який має корпус 174 і дверцята 176, котрі утримуються на корпусі 174 навіскою 178. У пристрій 172 може вкладатися диск 180 з численними резервуарами 182, як показано на Фіг.19А. Кожний із резервуарів може бути пронумерований так, як показано на Фіг.19А. Дверцята 176 обладнані обертанним циферблатом 184 для обертання диску 180 у пристрої 172. Дверцята 176 також мають вікно 186 для спостереження за резервуаром, пробитим

обертанням циферблату 184. Для проведення сеансу інгаляції користувач вкладає носик 187 пристрою 172 у рот і починає вдих. При цьому під дією вдиху пацієнта кришка 188 відкривається, дозволяючи проходженню аерозольованого препарату в легені пацієнта. Для проведення наступного сеансу інгаляції користувач просто повертає циферблат 184 на наступний резервуар, який пробивається, приводячи пристрій 172 у стан готовності до користування.

На Фіг.20 і 20А показаний альтернативний варіант аерозольовального пристрою 190. Пристрій 190 має корпус 192 і кришку 194, яка закріплена на корпусі 192 за допомогою навіски 196. Пристрій 190 має також мундштук 198, крізь який здійснюється інгаляція. Як показано на Фіг.20А, пристрій 190 знаходиться у відкритому положенні, в якому у нього поміщається резервуар 200. Після цього кришка 194 може закриватися, займаючи положення, показане на Фіг.20. Кришка 194 має натискну кнопку 202, за допомогою якої пробивається резервуар 200, надаючи можливість видобування з нього фармацевтичного препарату. Кришка 194 обладнана також таймером 204, який встановлюється вручну користувачем перемішуванням його у напрямку кнопки 202 перед інгаляцією. Після цього користувач робить вдих крізь мундштук 198, приводячи фармацевтичний препарат в аерозольований стан. При цьому вдих бажано робити до тих пір, поки таймер 204 не зупиниться. Як показано на Фіг.20А, кришка 194 може мати також численні відділи для зберігання запасних резервуарів 200.

На Фіг.21 показаний аерозольовальний пристрій 206, який має корпус 208 з щілиною 210 для вкладання резервуара 212. Пристрій 206 має, крім того, звідний пристрій 214, який зводиться для пробивання резервуара 212. Пристрій 206 має також дверцята 216 люка і висувний мундштук 218 (показаний пунктиром). Коли звідний пристрій 214 зведений для пробивання резервуара 212, дверцята 216 люка також відкриваються, і мундштук 218 висувається назовні.

На Фіг.22 показаний ще один аерозольовальний пристрій 220. Пристрій 220 має корпус 222 і затискач 224, який може бути з'єднаний з корпусом 222. Як краще показано на Фіг.22А, затискач 224 має відділ зберігання 226 і відділ відходів 228. Відділ зберігання 226 містить множину резервуарів 230, які можуть завантажуватися в корпус 222, як описано нижче. Після використання резервуара він викидається у відділ відходів 228. На відділ зберігання 226 може накладатися знімне ущільнення 232. Конструкція з затискачем 224 має ту перевагу, що вона дозволяє легко замінити затискачі на заряджені свіжими резервуарами простим сполученням їх з корпусом 222. Таким чином, пристрій 220 стає пристроєм багатократного користування.

Як показано на Фіг.22, корпусний пристрій 220 має також циферблат 234, який обертається, переміщуючи один із резервуарів 230 із відділу зберігання 226 у корпус 222. Опинившись у корпусі 222, резервуар 230 пробивається. Крім того, корпус 222 містить також лічильник 236, який дозволяє визначати кількість непробитих резервуарів. Прив'язний ковпачок 238 мундштука з'єднаний з корпусом 222 і перед інгаляцією знімається.

Отже для користування пристроєм 220 треба просто повернути циферблат 234, продвинувши вперед і пробивши наступний резервуар. Зняти ковпачок 238 і зробити вдих для аерозольовання фармацевтичного препарату і введення його в легені. Для одержання наступної дози циферблат 234 треба знову повернути, внаслідок чого використаний резервуар викидається в ділянку відходів 228, а наступний, свіжий резервуар просувається вперед. Після використання всіх резервуарів затискач 224 видаляють і замінюють його новим.

На Фіг.23 показаний аерозольовальний пристрій 240, який має корпус 242 і шарнірно зв'язану з ним кришку 244. Передбачена також знімна кришка 246 мундштука (див. також. Фіг.23А). Ковпачок 246 перед сеансом інгаляції знімають.

Пристрій 240 розрахований на утримання пластинки 248 з резервуарами 250 (Фіг.24). Коли пластинка 248 знаходиться усередині корпуса 242, переміщенням каретки 252 можна визначати потрібний для пробивання резервуар. Для пробивання вибраного резервуара нажимають на каретку 252. Каретка 252 може бути з'єднана з пробійником у пристрої 240 так, що цей пробійник переміщується до відповідного резервуара разом з кареткою 252. Пристрій 240 може також бути обладнаний свистком 254, що подає звуковий сигнал, коли користувач робить вдих зі швидкістю, що перевищує максимальну швидкість вдихуваного потоку. При цьому користувачеві для запобігання такому звуковому сигналу достатньо просто зменшити силу вдиху.

На Фіг.25 показаний аерозольовальний пристрій 256, який має корпус 258 і ковпачок 260 мундштука, прив'язаний до корпуса 258. Ковпачок 260 перед користуванням пристроєм знімають. Корпус 258 має також щілину 262, яка проходить крізь цей корпус. Через щілину 262 подається безперервна стрічка 264 з резервуарами 266. В альтернативному варіанті стрічка 264 може бути поділена на сегменти, так що в щілину 262 будуть подаватися відокремлені резервуари. Корпус 258 обладнаний кнопкою 268, яку нажимають для пробивання завантаженого резервуара.

Коли пацієнт робить вдих, швидкість створюваного ним потоку контролюється газовим манометром 270. Користуючись цим засобом візуального зворотного зв'язку, пацієнт робить вдих з відповідною швидкістю потоку. У разі необхідності корпус 258 може бути обладнаний затискачем 272 для утримання пристрою 258 в кишені подібно кульковій ручці.

На Фіг.26 показаний аерозольовальний пристрій 274, який має корпус 276 з мундштуком 278 і обертаним тілом 280, яке обертається відносно корпуса 276. Пристрій 274 розрахований на поміщення в нього упакування 282 з резервуарами, яке вводиться в нього з заднього кінця. Упакування 282 містить множину резервуарів 284, що перед користуванням пристроєм пробиваються. Упакування 282 з резервуарами може мати будь-яку (не обов'язково циліндричну) форму і, у тому числі, квадратну.

Таким чином, для користування пристроєм користувач вкладає упакування 282 з резервуарами у

пристрій 274, повертає обертане тіло 280 для встановлення одного з резервуарів у положення користування, де цей резервуар пробивається. Крім того, корпус 276 обладнаний лічильником 286 для індикації кількості резервуарів, що залишилися. Якщо користувач робить вдих з надмірною швидкістю потоку, корпус 276 починає вібрувати, подаючи користувачеві сигнал знизити швидкість вдихуваного потоку.

Для запобігання вдиху потоку газу в легені пацієнта до тих пір, поки пацієнт не створить вакуум, достатній для видобування порошку із резервуара, можуть застосовуватися найрізноманітніші порогові клапани. Такі клапани можуть бути розраховані на те, щоб запобігати виникненню будь-якого потоку газу, поки створюваний вдихом пацієнта вакуум не досягне або не перевищить порогового рівня спрацьовування клапана. Як тільки клапан відкривається, ним забезпечується мінімальний опір потоку. Коли потік припиняється, клапан повертається у свій вихідний стан.

На Фіг.27 схематично зображений клапанний пристрій 300, який містить пороговий клапан 302, розрахований на розірвання його тиском у межах приблизно від 20см H<sub>2</sub>O до 60см H<sub>2</sub>O і краще, якщо принаймні 50см H<sub>2</sub>O, відкриваючи шлях потоку газу крізь аерозольовальний пристрій у напрямку, позначеному стрілками. Таким чином, це дозволяє за короткий проміжок часу досягти відносно високої швидкості потоку на початку інгаляції і створити порошок умови для диспергування на виході із резервуара.

У разі потреби пристрій 300 може містити контрольний клапан 304 для запобігання продуванню пристрою користувачем. Такий контрольний клапан може бути розміщений у будь-якому місці аерозольовального пристрою і для зручності інтегрований з пороговим клапаном. Пристрій 300 може бути розрахований на те, щоб мати малий опір потоку газу при відкритому клапані 302. В деяких випадках пристрій 300 може бути сконструйований так, щоб при необхідності повертати клапан 302 у вихідний стан. Якщо потрібно, то пристрій 300 може мати регульовальний механізм для встановлення потрібного порогового тиску спрацьовування, зниження величини рівня вихідного вакууму і/або підвищення тиску опору зворотному потоку.

У якості порогового клапана застосовувати можна, наприклад, клапан із силіконової гуми, розрахований на забезпечення початкового потоку при бажаному пороговому тиску і на гальмування потоку в зворотному напрямку. Такий клапан є таким, що повертається у вихідне положення і не потребує прикладання механічного опору. У якості прикладів таких клапанів можна назвати пристрої, описані в патентах США №№4991745, 5033655, 5213236, 5339995, 5377877, 5409144 і 5439143, повні описи яких включені тут шляхом посилання.

На Фіг.28-40 у якості прикладів показані порогові клапани різноманітних типів, які можуть вбудовуватися в аерозольовальний пристрій. На Фіг.28 показаний проштовхний пороговий клапан 306, який має корпус 308 з вхідним отвором 310 і вихідним отвором 312. Усередині корпуса 308 розміщена поперечна, наприклад, еластомерна мембрана 314 з центральним отвором 316. Крім того, в корпусі 308 щільно розміщена кулька 318, яка при створенні достатнього вакууму проштовхується крізь отвір 316 у положення, показане пунктирною лінією. Коли кулька 318 проходить крізь мембрану 314, відкривається шлях потоку газу крізь корпус 308 по каналах 320. Для повертання клапана у вихідний стан і, таким чином, надання можливості наступного користування пристроєм може застосовуватися проштовхувач 322, що повертається у вихідне положення, для проштовхування кульки 318 назад, на інший бік мембрани 314.

На Фіг.29 показаний проштовхний клапан 324 зонтичного типу. Клапан 324 має корпус 326 з опорним елементом 328 для підтримання зонтичного елемента 330. Корпус 326 також має виступи 332, які запобігають осьовому руху зонтичного елемента 330 до тих пір, поки користувачем не буде створений достатній вакуум. Як тільки такий вакуум створюється, зонтичний елемент 330 прогинається і проходить за межі виступів 332, як показано пунктиром. В результаті цього відкривається шлях потоку газу крізь отвори 334 в опорі 328. Для повернення зонтичного елемента 330 в його вихідне становище за виступи 332 перед наступним користуванням може застосовуватися проштовхувач 336, що повертається у вихідне положення.

На Фіг.30 показаний пороговий клапан 338, який має трубчастий корпус 340, усередині котрого на осі обертання розміщений поперечний клапанний елемент 342. Елемент нахилання 344 нахиляє клапанний елемент 342 до виступу 346. Таким чином, шлях потоку газу крізь корпус 340 відкривається, коли створюється вакуум, достатній для перевищення сили нахилання, а отже для відкривання клапанного елемента 342, як показано пунктиром.

На Фіг.31А показаний стулковий клапан 348, який може застосовуватися у трубчастому корпусі. Клапан 348 має два клапанних елементи 350, які обертаються навколо осі 352. Пружина (не показана) нахиляє елементи 350 в положення, показане на Фіг.31 А. При створенні вакууму достатньої сили, що перевищує силу пружини, елементи 350 переміщуються у відкрите положення, показане на Фіг.31В, відкриваючи шлях потоку газу.

На Фіг.32 показаний клапан 354 шпindelного типу, який має трубчастий корпус 356 зі шпindelем 358, котрий утримується між виступами 360 і 361. Прохід крізь канал 362 виконаний таким чином, що шлях газу крізь канали 362 і навколо шпинделя 358 відкривається, коли вакуум, створений користувачем, переміщує шпindel до виступів 361. Сила тертя між шпindelем 358 і корпусом 356 може змінюватися залежно від бажаної порогової сили, потрібної для відкривання клапана.

На Фіг.33 показаний інший клапан 364 шпindelного типу, який має трубчастий корпус 366 зі стопором 368. Шпindel 370 розміщений в корпусі 366 так, щоб прилягати до стопора 368, запобігаючи тим самим протіканню потоку газу крізь корпус 366. Коли пацієнтом створюється достатній вакуум, шпindel 370 зміщується ковзанням в корпусі 366, віддаляючись від стопора 368. В результаті цього відкривається шлях потоку газу крізь корпус 366.

На Фіг.34А показаний пороговий клапан 372, який має трубчастий корпус 374 з опорою 376, на котрій утримується виворотний зонтичний елемент 378 з кулькою 380. Кулька 380 служить для утримання елемента 378 на опорі 376 при створенні вакууму користувачем. Як показано на Фіг.34В, елемент 378 сконструйований таким чином, щоб вивертатися, коли створюваний користувачем вакуум досягає достатньої величини. У вивернутому положенні цього елемента відкривається шлях потоку газу крізь отвори 382 в опорі 376. Перед наступним користуванням елемент 378 повертають у вихідне положення, показане на Фіг.34А.

Пороговий клапан може бути сконструйований так, щоб займати відкрите або закрите положення під дією попередньо-заданої напруженості магнітного поля. Наприклад, на Фіг.35 показаний пороговий клапан 384, який має корпус 386 з утримуваною в ньому сталюю кулькою 388. В корпусі 386 розміщений також магніт 390 і еластомерна прокладка 392 з центральним отвором 394, діаметр якого є меншим за діаметр кульки 388. У цій конструкції магніт 390 утримує кульку 388 на отворі 394, закриваючи шлях потоку газу крізь корпус 386. Коли користувачем створюється достатній вакуум, кулька 388 переміщується до стопора 396, як показано пунктирною лінією. В результаті цього відкривається шлях потоку газу крізь отвір 394 і навколо кульки 388. При цьому сила магнітного поля є достатньою, щоб кулька поверталась у вихідне положення для зупинення потоку повітря, коли користувач припиняє вдихання.

На Фіг.36А показаний пороговий клапан 398, який має трубчастий корпус 400 з обмежувальним елементом 402, в якому є центральний отвір 404. Поперек порожнини корпусу 400 розміщений куполоподібний елемент 406 з двома стійкими положеннями, з'єднаний з опорою 407, і у положенні, показаному на Фіг.36А, він закриває отвір 404. Коли користувачем створюється достатній вакуум, куполоподібний елемент 406 переміщується в інше своє стійке положення, показане на Фіг.36В. У цьому положенні відкривається шлях потоку газу крізь отвір 404 і далі крізь отвори 408 в опорі 407, як показано стрілками.

На Фіг.37А показаний пороговий клапан 410, який містить трубчастий корпус 412 з гнучкою діафрагмою 414, щільно прикріпленою до корпусу 412. Коли тиск є нижче порогового рівня, діафрагма 414 має форму, показану на Фіг.37А. У цьому стані кулька 416 закриває прохід крізь діафрагму 414, запобігаючи цим проходженню потоку газу крізь корпус 412. З порожниною діафрагми 414 сполучені канали 418, завдяки яким при створенні пацієнтом вакууму величиною більше порогового тиску діафрагма 414 займає положення, показане на Фіг.37В, і відкриває шлях потоку газу крізь корпус 412.

На Фіг.38 показаний пороговий клапан 420, який має трубчастий корпус 422 з розривною діафрагмою 424. Діафрагма 424 виконана так, щоб розриватися при прикладенні користувачем порогового вакууму, як показано пунктиром.

На Фіг.39 показаний пороговий клапан 426, який має трубчастий корпус 428 і клапанний елемент 430, обернений навколо осі, з'єднаної з корпусом 428. Клапанний елемент 430 у закритому положенні, показаному на Фіг.39, запобігає протіканню потоку газу крізь корпус 428. Стопор 432 запобігає відкриванню клапанного елемента 430 до тих пір, поки користувачем не буде створений пороговий вакуум. Стопор 432 з'єднаний з мембраною 434, що знаходиться в камері 436. Камера 436 сполучається з порожниною корпусу 428 каналом 438. Таким чином, коли створюється достатній вакуум, стопор 432 піднімається і дає змогу клапанному елементу 430 відкритися. Показаний тут отвір 440 може бути передбачений для того, щоб забезпечити шлях повітря в камеру 436, коли мембрана 434 піднімається. Для переміщення клапанного елемента 430 у відкрите положення, коли стопор 432 піднятий, може застосовуватися пружина 442.

На Фіг.40 показаний пороговий клапан 444 проштовхного типу, який має корпус 446 і розміщений усередині корпусу 446 клапанний елемент 448. Стопор 450 утримує клапанний елемент 448 на місці, поки пацієнтом не буде створений пороговий тиск. При досягненні порогового тиску клапанний елемент 448 складається, як показано пунктирними лініями, що дозволяє йому проходити, обминаючи стопор 450.

Для обмеження потоку газу крізь аерозольований пристрій і далі в легені користувача після того, як порошок видобутий із резервуара і аерозольований, можуть застосовуватися найрізноманітніші регулятори потоку. Такі регулятори передбачаються для обмеження швидкості потоку крізь даний пристрій протягом певного відтинку часу для встановлення достатньо повільного потоку, який забезпечує перенесення аерозолу крізь повітроводи і далі за анатомічно мертвий об'єм.

На Фіг.41 схематично показаний один із варіантів виконання регуляторів потоку 460. Регулятор 460 може бути сконструйований так, щоб обмежувати потік газу до рівня менше, ніж приблизно 15л/хв., а краще, якщо менше приблизно 10л/хв. Регулятор 460 може бути конфігурований так, щоб опір потоку був малим за низького вакууму і зростав з ростом вакууму, створюваного користувачем. Регулятор 460 може поміщатися на шляху потоку, паралельному резервуару, що містить фармацевтичний порошок. У такому випадку регулятор потоку може забезпечувати опір R регулятора потоку у межах приблизно від  $0,1 \text{ (см H}_2\text{O)}^{-1/2}$  стандартні літри за хвилину (SLM) до опору з боку шляху потоку крізь резервуар. В альтернативному варіанті послідовно з резервуаром може бути розміщений контролер потоку. У цьому випадку опір R регулятора може варіювати залежно від величини опору з боку шляху потоку крізь резервуар до опору більше  $1,0 \text{ (см H}_2\text{O)}^{-1/2}$ /SLM.

На Фіг.42 - 59 показані різноманітні типи регуляторів потоку, які можуть застосовуватися в аерозольовальних пристроях для регулювання потоку газу після того, як відкривається резервуар. Наприклад, на Фіг.42А зображений регулятор потоку 462, який містить L-подібний корпус 464 з каналом 466 потоку. Усередині корпусу 464 ковзанням переміщується човник 468 з юбковими ущільненнями 470. Зворотна пружина 472 зміщує човник 468 у положення, показане на Фіг.42А. Зі зростанням швидкості потоку крізь корпус 464 човник 468 рухається в корпусі 464 у напрямку стискання пружини 472 і перекидання каналу потоку 466. Таким чином швидкість потоку обмежується до певної величини. Якщо

швидкість потоку є занадто великою, канал 466 перекривається, а човник 468 упирається в стопори 464, як показано на Фіг.42В. Коли потік зупиняється, пружина 472 вертає човник 468 у його вихідне положення.

На Фіг.43 показаний регулятор потоку 476, який містить також пороговий клапан, за своєю конструкцією подібний описаному вище, на Фіг.28. Регулятор 476 має корпус 478 з конусоподібним каналом потоку 480 і мембраною 482, яка служить у якості порогового клапана подібно тому, як описано вище. У регуляторі, зображеному на Фіг.43, кулька 484 під дією створеного користувачем вакууму проходить крізь мембрану 482 і тисне на пружину 486. Зі зростанням вакууму у міру просування кульки 484 далі в канал 480, як показано пунктиром, пружина 486 стискається. У результаті цього прохід потоку обмежується, обмежуючи цим потік газу. Пружина стала пружини 486 може бути відрегульована так, щоб забезпечувати бажані характеристики керування потоком.

На Фіг.44А і 44В показаний регулятор потоку 488, який має трубчастий корпус 490, у котрому розміщений сиффон 492. Сиффон 492 може бути виконаний із еластомеру і розрахований так, щоб стискатися, коли потік крізь корпус 490 зростає, як показано на Фіг.44А. При стисканні сиффона 492 прохід потоку 494 крізь сиффон зменшується, обмежуючи швидкість потоку.

На Фіг.45 показаний регулятор потоку 496, який має трубчастий корпус 498, у котрому розміщений переміщуваний ковзанням конусний елемент 500 з отворами 501. Під корпусом 498 розміщений також обмежувальний елемент 502 з каналом 504 потоку. Між конусним елементом 500 і обмежувальним елементом 502 встановлена пружина 506. Коли швидкість потоку крізь отвори і канал 504 потоку зростає, пружина 506 стискається, і конусний елемент 500 переміщується далі, в канал 504 потоку, обмежуючи тим потік газу крізь корпус 498.

На Фіг.46 показаний регулятор потоку 508, який має трубчастий корпус 510 з закритим кінцем 512 і каналами 514 потоку, що дозволяє газу протікати в корпус 510 із іншого корпусу 516 з каналами потоку 518. Пружина 520 зміщує корпус 510 вліво, як показано на Фіг.46. Коли швидкість потоку зростає, пружина 520 розтягується і переміщує корпус 510 вправо на зображенні Фіг.46. Таким чином, канали 514 потоку обмежуються корпусом 516, обмежуючи цим потік газу.

На Фіг.47 показаний регулятор потоку 520, який має трубчастий корпус 522 з відсіком 524, заповненим піною 526 з відкритими порами. Така піна обмежує і регулює потік газу крізь корпус 522 під дією вакууму, що стискає піну і пористі канали потоку.

На Фіг.48 показаний регулятор потоку 528, який має трубчастий корпус 530, в котрому розміщена опора 532 з численними отворами 534. Опорою 532 утримується зонтичний елемент 536, який обмежує потік газу крізь корпус 530. Зонтичний елемент 536 може бути виворотним подібно аналогічному елементу, розглянутому на Фіг.43А і 43В, і також виконувати функцію порогового клапана.

На Фіг.49 показаний регулятор потоку 538, який має корпус 540 з вхідною трубкою 542 і вихідною трубкою 544. У порожнині корпусу 540 знаходиться рідина 546. Коли крізь корпус 540 протікає газ, він барботує крізь рідину 546, яка, таким чином, регулює потік газу крізь корпус 540.

На Фіг.50 показаний регулятор потоку 548, який має трубчастий корпус 550 зі звуженою шийкоподібною ділянкою 552. У середині корпусу 550 розміщений човник 554, який під дією зростаючого вакууму переміщується у звужену ділянку 552. Сила, потрібна для переміщення човника 554, регулюється пружиною 556. Таким чином, коли вакуум зростає, шлях потоку обмежується, обмежуючи швидкість потоку крізь корпус 550.

На Фіг.51 показаний регулятор потоку 556, який має трубчастий корпус 558 з шпинделем 560, що може рухатися ковзанням у корпусі 558. Пружина 562 зміщує шпиндель 560 вправо, як показано на Фіг.51, так, що прохід 564 потоку в шпинделі 560 співпадає з проходами 566 потоку в корпусі 558. Таким чином, у положенні, показаному на Фіг.51, газ може протікати крізь корпус 558 по проходах потоку 564 і проході потоку 568 у шпинделі 560. Проте, коли вакуум зростає, шпиндель 560 переміщується вліво і обмежує проходи 566 потоку, обмежуючи цим потік газу крізь корпус 558.

На Фіг.52 показаний регулятор потоку 570, який має трубчастий корпус 572 з розширюваним конусом 574. Конус 574 має отвір 576 і виконаний так, щоб потік газу міг проходити крізь отвір 576, а також навколо конуса 574, коли швидкість потоку є малою, як показано на Фіг.52. Зі зростанням швидкості потоку конус 574 розширюється, утворюючи ущільнення між ним і корпусом 572 так, що потік газу може проходити тільки крізь отвір 576.

На Фіг.53А і 53В показаний регулятор потоку 580, який має ірисовий клапан 582. Один кінець 584 регулятора може бути зафіксований нерухомо, а інший кінець 586 може обертатися, переводячи ірисовий клапан 582 у положення, показане на Фіг.53В. У цей спосіб може регулюватися швидкість потоку крізь клапан 582.

На Фіг.54 показаний регулятор потоку 588, який має корпус 590 з гребним колесом 592, котре обертається лише в одному напрямку, показаному стрілками. Гребне колесо 592 зв'язане з корпусом 590 віссю обертання фрикційним з'єднанням, регулювання якого дозволяє регулювати кількість потоку газу крізь корпус 590. Завдяки обертанню лише в одному напрямку гребне колесо 592 служить також у якості контрольного клапана.

На Фіг.55А і 55В показаний регулятор потоку 594, який містить трубчастий корпус 596 з закріпленими на вісях обертання стулками 598. Стулки 598 закриваються під дією сильного потоку газу, як показано на Фіг.55В, зменшуючи швидкість потоку крізь корпус 596.

Регулятори потоку іншого типу містять клапан із пластичного матеріалу, наприклад, м'якого еластомеру і, зокрема, силіконової гуми, що обмежує потік до певної швидкості, запобігаючи при цьому протіканню потоку у протилежному напрямку. Такий клапан є, крім того, таким, що повертається у вихідне положення, і не потребує допоміжного механічного засобу. Клапани такого типу мають отвір, крізь який

встановлюється шлях потоку повітря через клапан при прикладанні вакууму, і одну чи більше складаних стінок, які оточують цей отвір таким чином, що зростаючий рівень тиску вакууму приводить до зменшення площі отвору і до відповідного збільшення опору потоку. Однією з особливостей таких клапанів є те, що вони є відносно дешевими у виготовленні. Один з прикладів таких клапанів описаний в патенті США № 5,655,520, повний опис якого включений тут шляхом посилання.

На Фіг.56A і 56B показаний один із варіантів здійснення регулятора потоку 600 такого типу. Цей регулятор має еластомерне тіло 602 з клапаном 604 у формі качиноного дзьобу, в якому є отвір 606. У положенні, зображеному на Фіг.56A, швидкість потоку є низькою, і отвір 606 повністю відкритий. Коли швидкість потоку зростає, клапан 604 починає закриватися так, як показано на Фіг.56B, обмежуючи потік.

На Фіг.57 - 59 ілюстровані інші приклади регуляторів потоку такого типу. На Фіг.57 показаний регулятор потоку 608, який має клапан 610 типу качиноного дзьобу з верхнім отвором 612. На Фіг.58 показаний регулятор потоку 614, який має клапан 616 типу качиноного дзьобу з отвором 618, що проходить збоку, зверху вниз. На Фіг.59 показаний регулятор потоку 620, який має клапан 622 типу качиноного дзьобу з відокремленими верхнім отвором 624 і бічним отвором 626.

Регульований пристрій може бути сконструйований таким чином, щоб пропускати потік з підвищеною швидкістю після того, як швидкість потоку крізь аерозольований пристрій регулювалася протягом певного періоду часу. У такому разі користувач може заповнювати свої легені достатнім об'ємом повітря, потрібним для перенесення аерозолу в глибинні ділянки легень. Наприклад, після регулювання швидкості потоку пристрій може бути виконаний таким чином, щоб дозволити користувачеві у вигідних умовах заповнювати свої легені при подальшому вдиханні крізь пристрій. Як правило, користувач може заповнювати легені крізь цей пристрій з вигідною для нього швидкістю потоку після того, як до них вдиханням з регульованою швидкістю потоку потрапив початковий об'єм приблизно 500мл. При цьому вважається, що з початковим об'ємом приблизно 500мл вдиханого повітря, ліки проходять за межі анатомічно мертвого простору.

Для здійснення цієї особливості в аерозольовальні пристрої за даним винаходом у разі необхідності можуть вбудовуватися різноманітні таймери або інтегратори потоку. Такі інтегратори потоку мають один і більше рухомих елементів, рух яких залежить від об'єму потоку крізь пристрій. Таким чином, після вдихання початкового (регульованого) об'єму даний елемент робить переміщення, достатнє для відкриття іншого каналу газу, щоб таким чином збільшити його потік. Наприклад, інтегратор потоку може мати форму аеродинамічно профільованої стулки, виконаної, наприклад, із полімерної плівки завтовшки від 0,005 до 0,020 дюйма з пружно-в'язкими або іншими характеристиками залежними від часу. Повітряний потік над профільованою стулкою викликає аеродинамічне піднімання. Аеродинамічно профільована стулка може бути конфігурована таким чином, щоб відкривати шлях паралельному потоку після проходження над нею певного об'єму повітря.

На Фіг.60 схематично зображений інтегратор потоку 630 прохідного типу, конфігурований таким чином, щоб переміщуватися залежно від швидкості потоку в умовах низького перепаду тиску. Інтегратор 630 рухається залежно від різниці величин тиску між атмосферним і вхідним тиском, який може варіювати в значних межах навіть при постійній швидкості потоку при застосуванні описаного вище регулятора потоку. Однією з переваг інтегратора 630 є те, що він забезпечує точне вимірювання об'єму.

На Фіг.61 схематично зображений інтегратор 632 обхідного типу, паралельний головному шляху потоку. У разі потреби інтегратор 632 може включати перемикач у кінці шляху для відкриття паралельного шляху потоку з низьким опором.

На Фіг.62A і 62B показаний інтегратор потоку 634 прохідного човникового типу, який має трубчастий корпус 636 і човник 638, що рухається ковзанням в корпусі 636. Юбкові ущільнення 640 забезпечують герметичність між корпусом 636 і човником 638, не позбавляючи при цьому човник 638 можливості рухатися. В інтеграторі передбачені також стопори 642 і 644, які обмежують хід човника 638. На Фіг.62A човник 638 знаходиться в закритому положенні, в якому головний потік крізь аерозольований пристрій протікає крізь отвір 646 у човнику 638, який при цьому запобігає проходженню паралельного потоку крізь канал 648. Реагуючи на швидкість газу, що тече крізь корпус 636, човник 638 переміщується по корпусу 636. Тяглова сила, а отже швидкість, з якою рухається човник 638, є пропорційною швидкості потоку. Як показано на Фіг.62B, човник 638 проходить за межі каналу 648 за певний час, надаючи можливість збільшеному потоку протікати крізь корпус 636.

На Фіг.66A і 66B показаний інтегратор потоку 666, який має трубчастий корпус 668 з паралельним шляхом потоку 670. З корпусом 668 сполучений головний шлях потоку 672. Корпус 668 і шлях 672 потоку сполучаються між собою крізь отвір 674. У корпусі 668 розміщений човник 676 з юбковими ущільненнями 678, які забезпечують герметичність між човником і корпусом 668. Між корпусом 668 і човником 676 розміщена пружина 680, а крізь корпус 668 простягається зонтичний клапан 682 з випускним отвором 684.

Як показано на Фіг.66B, човник 676 запобігає проходженню паралельного потоку газу по шляху 670, коли користувач починає робити вдих. Човник 676 рухається під дією сили пружини 680, демпфованої випускним отвором 684 (або регульованим витіканням навколо човника 676). Човник 676 рухається швидше, коли різниця величин тиску між входом (з випускним отвором 684) і виходом (з отвором 674) зростає завдяки вакууму, утвореному користувачем. Коли човник 676 досягає кінця свого ходу, паралельний шлях потоку 670 відкривається для пропускання обхідного повітря. Для вертання човника 676 у положення, показане на Фіг.66B, може застосовуватися прототхувач 686, що повертається у вихідне положення.

На Фіг.67 показаний інтегратор потоку 690, який має трубчастий корпус 692, котрий служить у якості головного шляху потоку. В корпус 692 проходить гальмівний пристрій 694 з шарнірним гальмівним плечем 696. З гальмівним плечем 696 з'єднана гальмівна лапа 698, показана також на Фіг.68. Інтегратор 690

містить також колесо 700, яке проходить крізь трубчастий корпус 702, що виконує роль паралельного шляху потоку для обхідного повітря. Колесо 700 має отвір 703, який співпадає з корпусом 702, коли колесо 700 повертається на певний кут. Гальмівне плече 696 притиснене пружиною 701 до колеса 700. З колесом 700 з'єднаний також пусковий гачок 704, який заходить в канавку 706 гальмівного плеча 696.

При користуванні інтегратором 690 пацієнт накручує пружину (не показано), яка приводить в обертання колесо 700 з постійною швидкістю. Коли пацієнт створює головний потік крізь корпус 692, гальмівне плече 696 повертається, звільнює пусковий гачок 704 і гальмівну лапу 698. Далі колесо 700 обертається з постійною швидкістю до тих пір, поки отвір 703 не співпаде з корпусом 702, відкривши тим самим паралельний шлях потоку для обхідного повітря.

Порогові клапани, регулятори потоку і, якщо потрібно, інтегратори потоку за даним винаходом можуть складатися у різноманітні конфігурації в межах аерозолювального пристрою. Наприклад, на Фіг.69 показаний аерозолювальний пристрій 710, де різноманітні компоненти складені послідовно. Пристрій 710 містить, послідовно, вхідний отвір 711, пороговий клапан 712, регулятор потоку 714, інтегратор потоку 716 прохідного типу, резервуар 718 для утримання порошкового медикаменту і вихідний отвір 720. Загальний опір резервуара 718 може бути зроблений менше або таким, що дорівнює опору решти пристрою у період часу, поки не буде відкритий інтегратор 716. Якщо потрібно, то послідовність ланцюга із порогового клапана 712, регулятора потоку 714 й інтегратора потоку 716 (якщо це інтегратор прохідного типу) може бути змінена. В альтернативному варіанті інтегратор потоку 716 може бути інтегратором обхідного типу і може бути паралельний резервуару 718. Резервуар 718 може стояти останнім в послідовному ланцюзі для запобігання осадженню ліків на інші компоненти. Якщо вигідно, то пороговий клапан 712, регулятор потоку 714 й інтегратор потоку 716 можуть бути об'єднані в один механізм.

На Фіг.70 показаний аерозолювальний пристрій 722, який містить вхідний отвір 724, пороговий клапан 726, регулятор потоку 728, резервуар 730, інтегратор потоку 732 обхідного типу і вихідний отвір 734. Тут інтегратор 732 включений паралельно пороговому клапану 726 і регулятору 728. Максимальний загальний опір пристрою 722 може бути меншим або таким, що дорівнює опору резервуара 730. З таким пристроєм деякі користувачі можуть досягати швидкостей потоку вище 10л/хв. Інтегратор 732 працює від різниці величин тиску між атмосферним і наявним на виході 734. Якщо потрібно, то пороговий клапан 726 і регулятор потоку 728 можуть бути об'єднані один з одним.

На Фіг.71 показаний аерозолювальний пристрій 736, який містить вхідний отвір 738, пороговий клапан 740, інтегратор потоку 742 прохідного типу, регулятор потоку 744, резервуар 746 і вихідний отвір 748. У пристрої 736 послідовність включення порогового клапана 740 й інтегратора потоку 742 може бути змінена. Максимальний опір з боку пристрою може бути меншим або таким, що дорівнює опору, що чинить резервуар 746. Застосування інтегратора потоку прохідного типу дає можливість більш точно вимірювати об'єм завдяки тому, що він працює від швидкості потоку крізь нього. Пристрій 736 дозволяє також об'єднувати один з одним пороговий клапан 740 і регулятор потоку 744 або інтегратор потоку 742 і регулятор потоку 744. Відповідно до одного з аспектів винаходу пристрій 736 може бути конфігурований таким чином, щоб інтегратор потоку 742 не обмежував сплески потоку, що виникають після відкриття порогового клапана 740, і таким чином, щоб крізь резервуар 746 проходив увесь високошвидкісний потік для диспергування порошку.

На Фіг.72 - 78 ілюстрований один з конкретних варіантів здійснення аерозолювального пристрою 750, який включає у себе пороговий клапан, регулятор потоку і інтегратор потоку. Пристрій 750 має корпус 752, дверцята 754, шарнірно зв'язані з корпусом 752 віссю 756, і закріплені на осі обертання мундштук 758. Як видно на Фіг.73, дверцята 754, відкриваючись, дозволяють помістити у пристрій 750 резервуар 760 (показаний вже відкритим). Пристрій 750 містить також екстрагувальну трубку 762, суміщену з мундштуком 758, до дозволяє видобутому із резервуара 760 препарату проходити в мундштук 758. Мундштук 758 обладнаний дезагломератором 764, який роздрібнює агломерований порошок, видобутий із резервуара 760. Крім того, дезагломератор 764 служить також у якості осі, навколо котрої обертається мундштук 758. З екстрагувальною трубкою 762 сполучений різець 766, який пробиває резервуар 760, коли дверцята 754 закриті, відкриваючи вихід для медикаменту.

Пороговий клапан 768 вбудований у дверцята 754 і містить мембрану 770 з отвором 772. Клапанний елемент 774 має кульку 776, котра має можливість проходити крізь отвір 772, коли користувачем створюється вакуум не нижче порогового рівня або перевищує його. При користуванні пристроєм пацієнт робить вдих через мундштук 758, створюючи вакуум у трубці 762 і в проході 778, який сполучається з правою стороною мембрани 770. Коли вакуум досягає порогового рівня або його перевищує, кулька 776 проштовхується крізь отвір 772, відкриваючи шлях зовнішньому повітрю в ділянку 780 дверцят 754 крізь отвір (не показаний). Таким чином, повітря тече крізь резервуар 760, видобуваючи із нього порошковий медикамент, який далі постачається в мундштук 758. Пристрій 750 містить також кулачок 782, який вертає кульку 780 назад, крізь отвір 772, коли дверцята 754 відкриваються і закриваються для повернення клапана у вихідний стан.

Пристрій 750 містить також регулятор потоку 784, який служить для обмеження потоку повітря крізь трубку 762 до певної швидкості. Регулятор 784 має конічний отвір 786, в який затягується кулька 780, коли створюваний користувачем вакуум зростає. Пружина 785 регулює кількість вакууму, потрібну для того, щоб кулька 776 закривала отвір. Отже, якщо швидкість потоку стає надто великою, паралельний шлях потоку 788, що веде назад у трубку 762, закривається кулькою 780. Таким чином, як описано вище, крізь резервуар 760 повинно проходити лише те повітря, що проходить через трубку 762. Цей шлях потоку має достатній опір, котрий обмежує швидкість потоку до бажаного рівня. Якщо користувач не створює вакууму, достатнього для того, щоб закрити шлях потоку 788, потоку повітря відкриваються два паралельних шляхи.



Пристрій 750 також включає у себе інтегратор потоку 790, який дозволяє збільшити швидкість потоку по закінченні певного часу і, таким чином, надати користувачеві можливість заповнювати свої легені у вигідних умовах вдихання після того, як потік газу був регульованим протягом заданого часу. Інтегратор потоку 790 містить складану мембрану 792, на котрій знаходиться шпуля 794. Шпуля 794 зміщена так, щоб приводитися в обертання торсіонною пружиною 796. Таким чином, коли мембрана 792 відділена від шпулі 794, шпуля 794 обертається, аж поки отвір в ній (не показаний) не співпадає з отвором 798 (див. Фіг.76) у трубці 762. У цей момент атмосферне повітря отримує змогу проходити по паралельному шляху потоку в трубку 762 і, таким чином, надає користувачеві можливість наповнювати свої легені у вигідних умовах вдихання.

Мембрана 792 конфігурована таким чином, щоб під дією вакууму, створюваного в шляху 788 потоку, коли користувач робить вдих крізь мундштук 758, як описано вище, знижуватися і звільнювати шпулю 794. Швидкість обертання шпулі (а отже і час, що потребується для відкривання паралельного шляху потоку) визначається демпфівним резервуаром 800, в якому міститься демпфівне мастило. Нерухомий елемент 802 входить в резервуар 800 і через фрикційний контакт з демпфівним мастилом регулює швидкість обертання шпулі. Пристрій 750 може містити важель для повернення шпулі 794 у вихідне положення після користування пристроєм.

На Фіг.79 - 83 ілюстрований інший варіант здійснення аерозольовального пристрою 850, який має нижній корпус 852, верхній корпус 854 і обернений мундштук 856. Як видно на Фіг.80, нижній корпус 852 може відділятися від верхнього корпуса 854 для поміщення у пристрій 850 резервуара 858 з медикаментами. Для обмеження ходу корпуса 852 відносно верхнього корпуса 854 передбачений захват 855 нижнього корпуса. З мундштуком 856 з'єднана трубка 860 з різцевим механізмом 862 для відкривання резервуара 858, коли цей резервуар уведений у пристрій, і нижній корпус 852 прилягає до верхнього корпуса 854.

Поперек нижнього корпуса 852 розміщена мембрана 862 з отвором 864. Крізь отвір 864 проходить засувка 866 з кулькою 868. Під засувкою 866 знаходиться отвір 890 у нижньому корпусі 852. Ця конструкція утворює пороговий клапан для пристрою 850. Таким чином, коли користувач робить вдих крізь мундштук 856, у трубці 860 і просторі над мембраною 862 створюється вакуум. Коли цей вакуум досягає достатнього рівня, кулька 868 проштовхується крізь отвір 864 у мембрані 862 і відкриває шлях зовнішньому повітрю крізь отвір 890, отвір 864, резервуар 858, трубку 860 і далі з аерозольованим медикаментом на вихід крізь мундштук 856.

Коли медикамент переведений в аерозольований стан, потік повітря крізь пристрій 850 регулюється таким чином, щоб бути меншим певної швидкості частково за допомогою еластомерного клапана 892 типу качинового дзьобу. Під час цієї операції повітря відкривається доступ у два шляхи потоку - крізь клапан 892 і крізь резервуар 858 за умови, що швидкість потоку менше заданого рівня. Коли швидкість потоку зростає, клапан 892 починає закриватися, перешкоджаючи потоку повітря цим шляхом. Єдиний доступний шлях повітрю у цьому випадку встановлюється лише крізь резервуар 858, де створюється достатній опір для обмеження потоку до певної швидкості.

З кулачком 893 засувки 866 з'єднаний обхідний роздільник потоку 894, який взаємодіє зі стопором 896. Роздільник потоку 894 з'єднаний з пружиною 897 і може також переміщуватись ковзанням в обхідному клапані 898 типу качинового дзьобу. Як тільки користувач починає вдихати крізь мундштук 856, кулачок 893 захватить 866 відводить роздільник 894 від стопора 896. Це зумовлює розтягання пружини 897 так, як показано на Фіг.82, яка стискає сильфон 900 і розкриває клапан 898, нормальний стан якого закритий. Таким чином, по закінченні певного відтинку часу клапан 898 відкривається, утворюючи інший шлях потоку і надаючи можливість більшій кількості повітря проходити крізь пристрій 850 через отвір 890. Це дозволяє користувачеві заповнювати свої легені у вигідних умовах вдихання після початкового постачання медикаменту. Швидкість стиснення сильфона 900 контролюється заповненням його відомим об'ємом повітря крізь малий отвір у цьому сильфоні. Таким чином, швидкість стиснення сильфона визначається часом, потрібним для виведення із нього повітря назовні крізь цей отвір, коли роздільник 894 відведений від стопора 896.

На Фіг.84 - 87 ілюстрований інший варіант здійснення аерозольовального пристрою 910, який має нижній корпус 912, середній корпус 914, верхній корпус 916 і мундштук 918. Нижній корпус 912 може переміщуватися відносно середнього корпуса 914 для введення в пристрій резервуара 920 з медикаментом, як показано на Фіг.85. З мундштуком 918 з'єднана трубка 922, виконана таким чином, щоб пробивати резервуар 920 для забезпечення доступу до медикаменту.

Середній корпус 914 містить мембрану 924 з отвором 926. Усередину нижнього корпуса 912 поміщений клапанний елемент 928 з кулькою 930, який виконує функцію порогового клапана, створюючи умови для досягнення достатнього вакууму на початку процесу вдихання. При користуванні пристроєм пацієнт робить вдих крізь мундштук 918, створюючи вакуум у трубці 922 і у просторі над мембраною 924. Коли цей вакуум досягає достатнього рівня, кулька 930 проштовхується крізь отвір 926, відкриваючи шлях потоку навколишнього повітря в нижній корпус 912 крізь отвір 932, отвір 926, резервуар 920, трубку 922 і далі в мундштук 918. Таким чином, медикамент, видобутий із резервуара 920, постачається в організм користувача.

Пристрій 910, крім того, сконструйований таким чином, щоб регулювати швидкість потоку повітря крізь нього, після того як кулька 930 проштовхується крізь мембрану 924. Це здійснюється частково за допомогою еластомерного клапана 934 типу качинового дзьобу у верхньому корпусі 916. При продовженні користувачем вдихання навколишнє повітря, що входить крізь отвір 932, проходить також крізь отвір 926 і за ним крізь клапан 934. Далі потік повітря проходить крізь отвір 936, отвір 938 і назовні крізь мундштук

918. Проте, якщо швидкість потоку стає занадто великою, клапан 934 закривається, припиняючи потік повітря цим шляхом. Таким чином, повітря може проходити лише крізь резервуар 920 і трубку 922, яка завдяки її обмеженим розмірам встановлює для швидкості потоку межі, які дозволяють аерозольованому медикаменту досягати легень користувача.

По закінченні певного відтинку часу пристрій 910 дає змогу збільшити потік повітря крізь нього, чим надає користувачеві можливість заповнювати свої легені повітрям у вигідних умовах вдихання. Це здійснюється за допомогою поршня 940, з'єднаного з верхнім корпусом 916 парою обернутих ущільнень 942 і 944. Поршень 940 має також отвір 946, який по закінченні певного відтинку часу рухається між ущільненнями 942 і 944. При досягненні цього положення навколишнє повітря, що проходить крізь отвір 932, проходить також крізь отвір 946, отвір 936 і далі назовні крізь мундштук 918. Таким чином забезпечується додатковий шлях потоку, який дозволяє користувачеві після початкового постачання медикаменту заповнювати свої легені у вигідних умовах вдихання.

Рух поршня 940 здійснюється за рахунок перепаду тиску між ділянкою 950 над поршнем 940 і ділянкою 952 під поршнем 940. Цей перепад виникає через вакуум, створюваний на ділянці 950, коли користувач починає робити вдих, завдяки випускному отвору 954, який сполучається з ділянкою 950. Розмір випускного отвору 954 зроблений таким, щоб контролювати створюваний вакуум на ділянці 950, а отже і потрібну швидкість руху вгору поршня 940.

Винаходом передбачені також різноманітні технічні способи і засоби для забезпечення належного положення мундштука в роті користувача в процесі користування аерозольовальним пристроєм. Наприклад, мундштук може бути обладнаний засобом належного положення губ, який би забезпечував щільне прилягання губ користувача до нього. Крім того, мундштук може мати мітки захвату його зубами і под. В альтернативному варіанті на стінках мундштука можуть бути передбачені один і більше отворів, охоплення яких губами забезпечувало б вакуум, достатній для функціонування пристрою. Мундштук може мати змінну форму поперечного перерізу від круглої до еліпсоїдальної. Еліпсоїдальна частина мундштука повинна поміщатися в рот пацієнта для того, щоб створювати вакуум, достатній для приведення пристрою в дію. У разі потреби може бути застосований також засіб для опускання язика під час вдихання крізь мундштук.

На Фіг.88 зображений один із варіантів виконання мундштука 1000. Мундштук 1000 має трубчастий елемент 1002, дальній кінець 1004 якого виконаний так, щоб з'єднуватися з аерозольовальним пристроєм, а близький кінець 1006 є відкритим. Дальній кінець 1004 має круглу форму поперечного розрізу, а близький кінець 1006 має вигнуту або еліптичну форму поперечного розрізу. При користуванні мундштуком 1000 поміщати його в рот треба до досягнення губами круглої частини його, щоб забезпечити створення вакууму, потрібного для функціонування аерозольовального пристрою. Іншим засобом позиціонування мундштука 1000 є пара отворів 1008, які для забезпечення потрібного вакууму повинні бути покриті губами. Мундштук 1000 може мати також позиціонувальні мітки 1010 для передніх зубів. Аналогічні мітки можуть бути передбачені також для нижніх зубів.

На Фіг.89 показаний інший варіант виконання мундштука 1012, який має трубчастий елемент 1014, дальній кінець 1016 якого може переміщатися ковзанням по видовженій трубці 1018, яка у свою чергу з'єднується з аерозольовальним пристроєм. Таким чином, користувач має змогу регулювати відстань між близьким кінцем 1020 трубного елемента 1014 і аерозольовальним пристроєм. В одному з варіантів виконання аерозольовальний пристрій приводиться в дію, коли видовжена трубка 1018 знаходиться в роті пацієнта, і пацієнт прикладає до видовженої трубки 1018 зусилля, проштовхуючи її вперед, у напрямку пристрою і приводячи тим пристрій у дію. Трубний елемент 1014 має також засіб 1022 для опускання язика пацієнта під час інгаляції, що потребується для полегшення проходження аерозольованого порошку в глибину ротової порожнини і далі в легені.

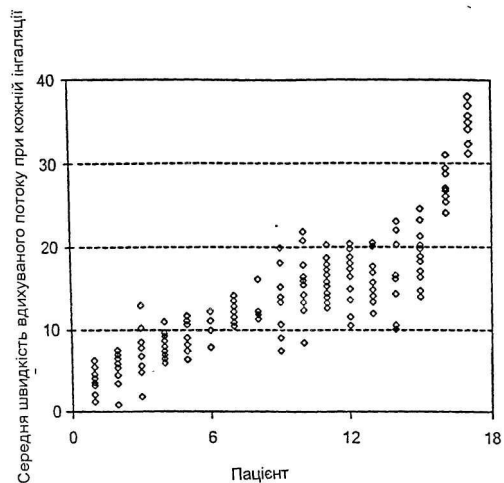
Пристрої і способи за даним винаходом можуть використовуватися як з рідкими, так і з порошковими фармацевтичними препаратами. Кількість активної речовини в препараті повинна бути такою, яка необхідна для постачання терапевтично ефективної кількості активної речовини, якою досягається бажаний результат. На практиці кількість активної речовини може варіювати в широких межах залежно від конкретної речовини, тяжкості стану пацієнта і бажаного терапевтичного ефекту. У кращому варіанті здійснення винаходу у випадку введення порошкових препаратів легеневого постачання, як правило, виправдовує себе, якщо активна речовина повинна постачатися в дозах від 0,001мг/день до 100мг/день, краще - від 0,01мг/день до 50мг/день.

В число порошкових препаратів, підходящих для використання у даному винаході, входять сухі порошки і суспендовані або розчинені в носії частки. Порошкові препарати мають розмір часток, вибраний у розрахунок на забезпечення проникнення їх в альвеоли легень, тобто їх середньомасовий діаметр (MMD) повинен складати менше 10мкм, краще, якщо менше 7,5мкм і найкраще, якщо менше 5мкм. Зазвичай, діаметр їх знаходиться в межах від 0,1мкм до 5мкм. Емітована доза (ED) цих порошків складає >30%, зазвичай >40%, переважно >50% і часто >60%, а гранулометричний склад часток аерозолю знаходиться в межах приблизно 1,0 - 5,0мкм середньомасового аеродинамічного діаметра (MMAD), зазвичай, 1,5 - 4,5мкм MMAD і переважно 1,5 - 4,0мкм MMAD. Вміст вологи таких сухих порошків складає менше приблизно 10% (мас), зазвичай менше приблизно 5% (мас.) і переважно менше приблизно 3% (мас). Такі порошки описані в заявках WO 95/24183, WO 96/32149 і WO 99/16419, включених тут шляхом посилання.

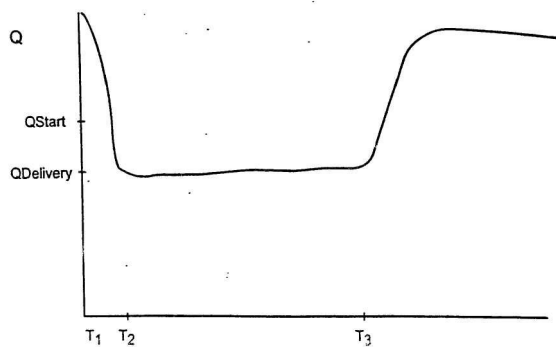
Резервуари згідно з даним винаходом можуть виконуватися таким чином, щоб мати проникну кришку, крізь яку під час функціонування аерозольовального пристрою можна проникати усередину резервуара за допомогою засобів з одним або більше різцями. Приклади таких резервуарів описані в патентах США №№ 5,740,754 і 5,785,049, повні описи яких включені тут шляхом посилання.

У даному винаході можуть використовуватися різноманітні дезагломераційні механізми для дезагломерування фармацевтичних препаратів, видобутих із резервуара. Наприклад, можуть застосовуватися зміни напрямку шляху потоку газу для приведення фармацевтичного препарату у механічну взаємодію зі стінками шляху потоку для дезагломерування препарату. Шлях потоку може містити також різноманітні звуження або обмежувальні засоби, що викликають механічну взаємодію фармацевтичного препарату зі стінками шляху потоку для дезагломерування препарату. Шлях потоку може містити також різноманітні перешкоди для механічної взаємодії з фармацевтичним препаратом під час його проходження крізь цей шлях потоку. У кращому варіанті здійснення діаметр дезагломераційного механізму є більшим діаметра шляху потоку.

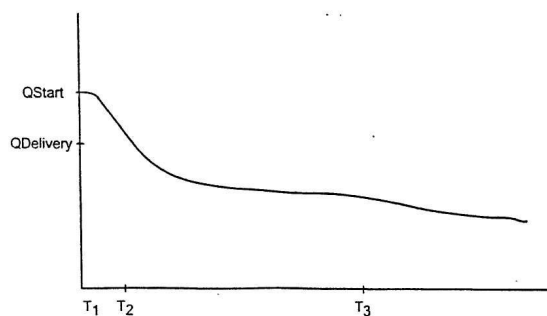
Поданий тут докладний опис даного винаходу має на меті роз'яснення його сутності. Зрозуміло, що це не виключає певних змін і модифікацій, які не виходять за рамки, окреслені наведеною нижче формулою винаходу.



ФІГ. 1



ФІГ. 2



ФІГ. 3

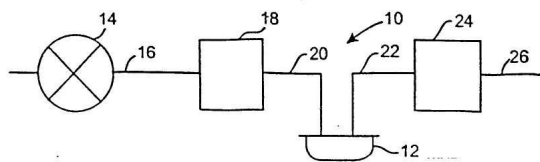


FIG. 4

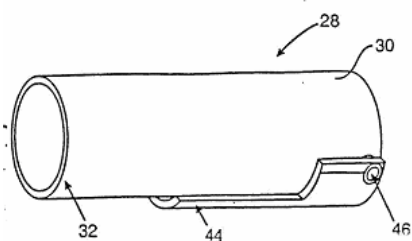


FIG. 5

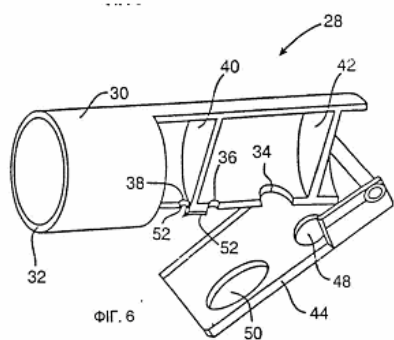


FIG. 6

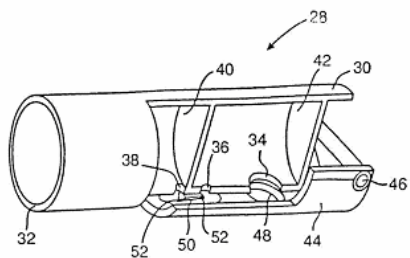


FIG. 7

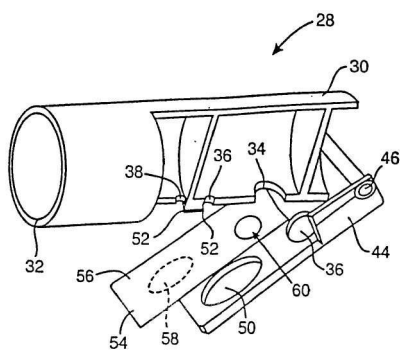


FIG. 8

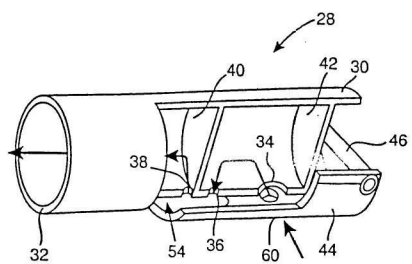


FIG. 9

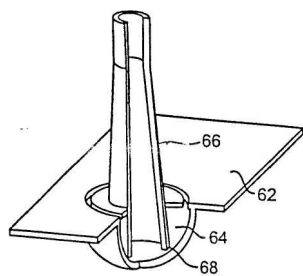


FIG. 10

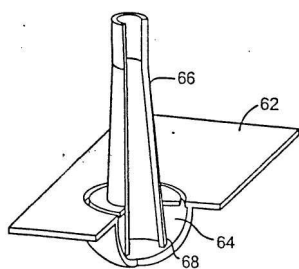


FIG. 11

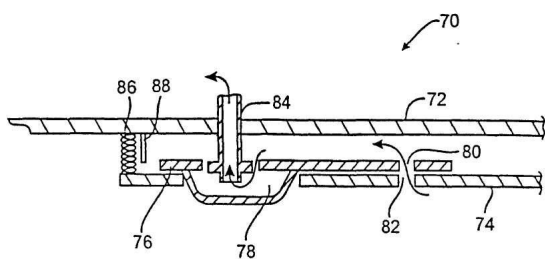


FIG. 12

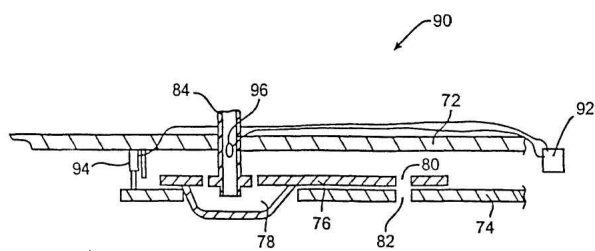


FIG. 13

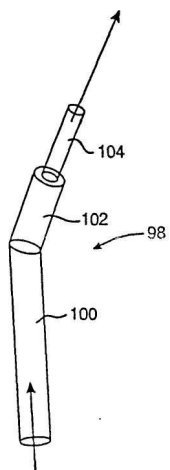


FIG. 14

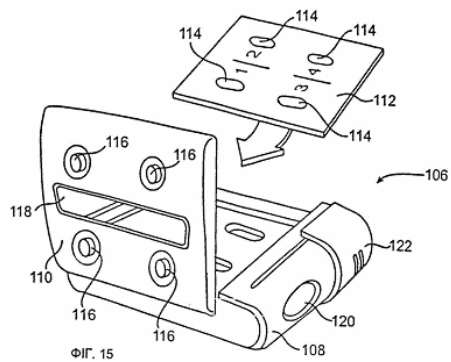


FIG. 15

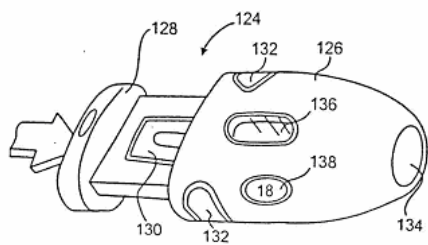


FIG. 16

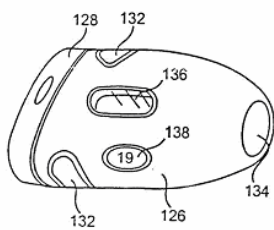
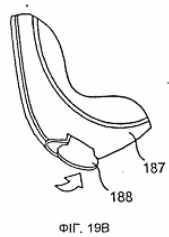
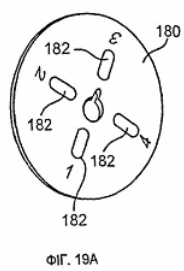
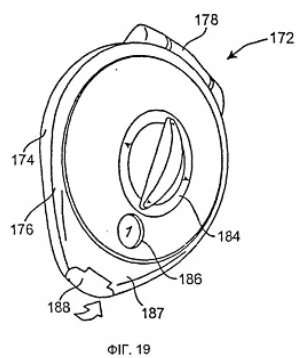
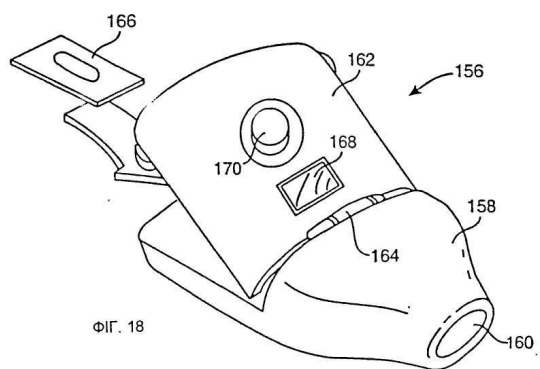
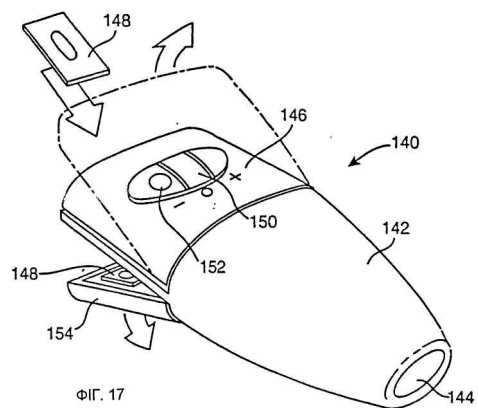
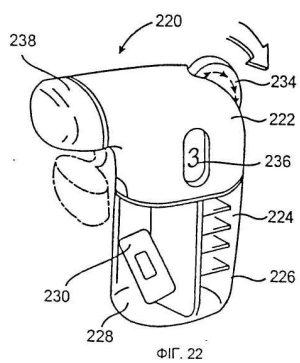
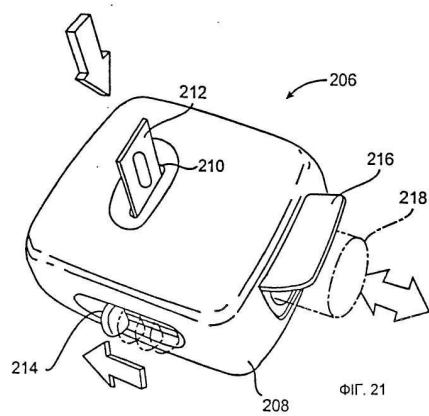
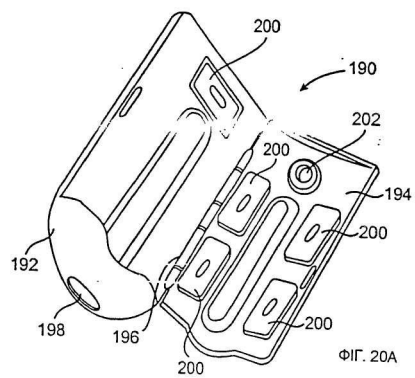
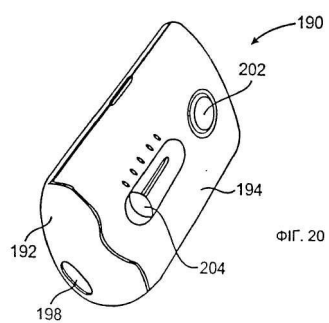


FIG. 16A







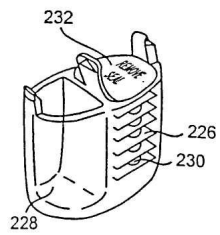


FIG. 22A

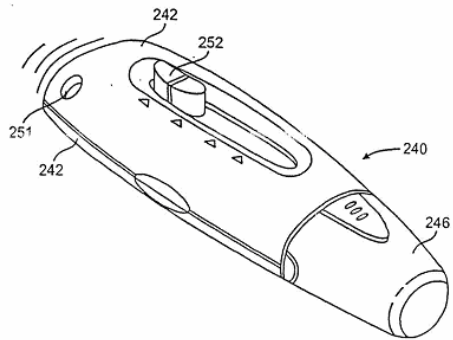


FIG. 23

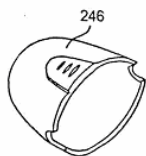


FIG. 23A

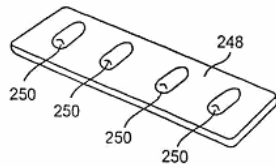


FIG. 24

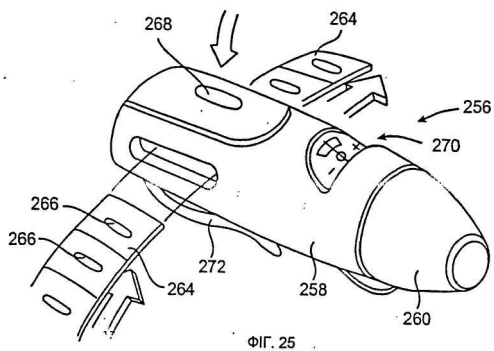
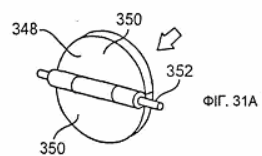
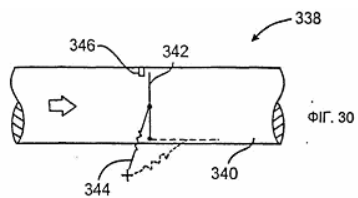
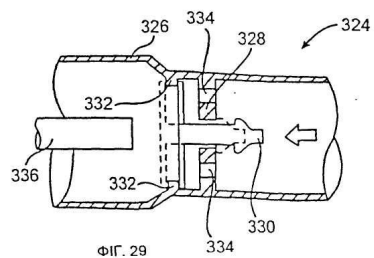
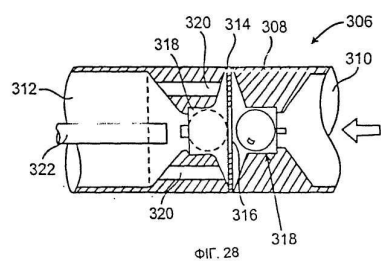
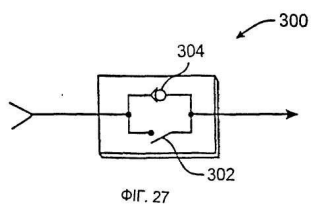
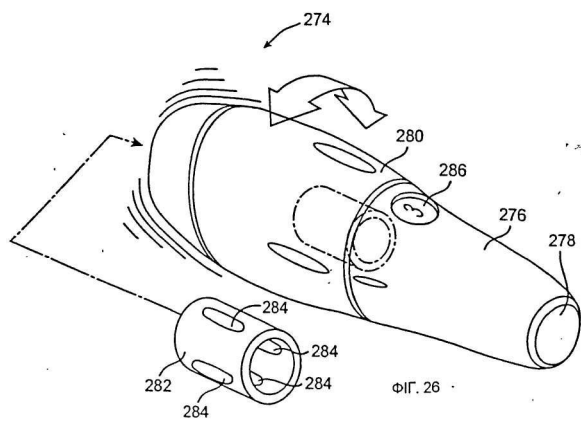


FIG. 25



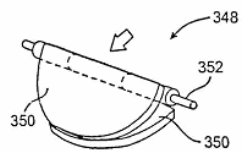


FIG. 31B

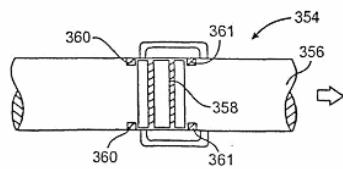


FIG. 32

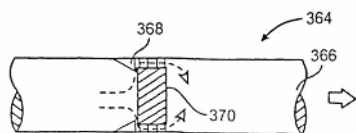


FIG. 33

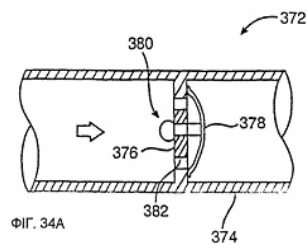


FIG. 34A

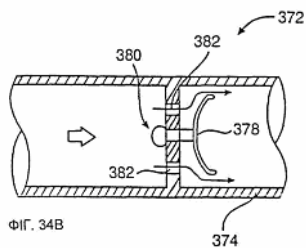


FIG. 34B

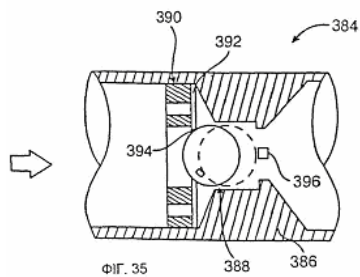


FIG. 35

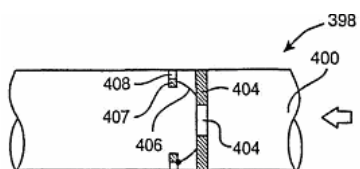


FIG. 36A

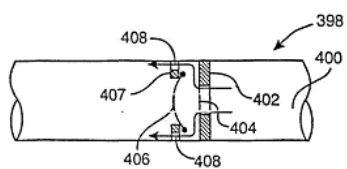


FIG. 36B

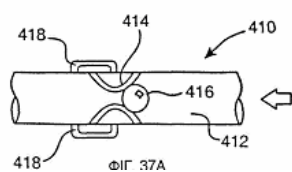


FIG. 37A

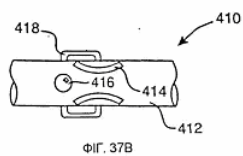


FIG. 37B

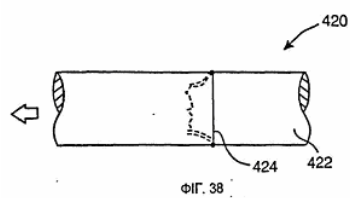


FIG. 38

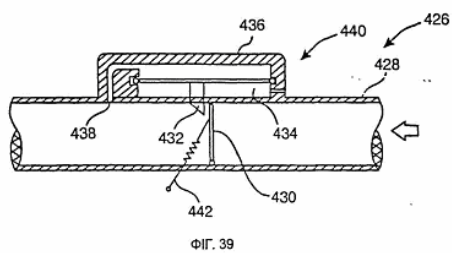


FIG. 39

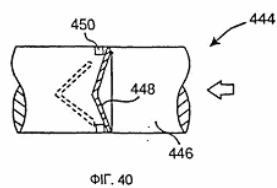
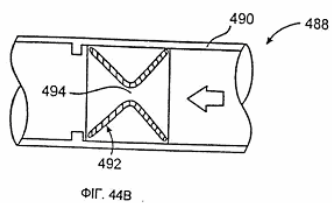
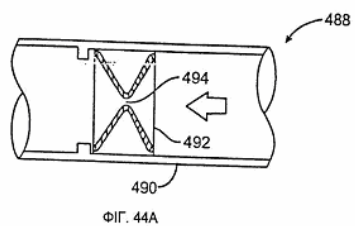
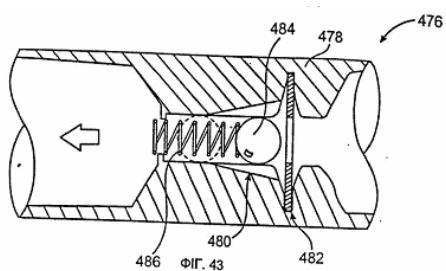
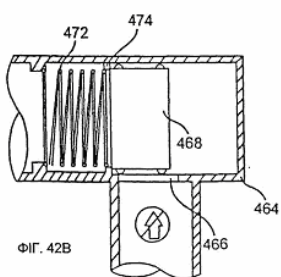
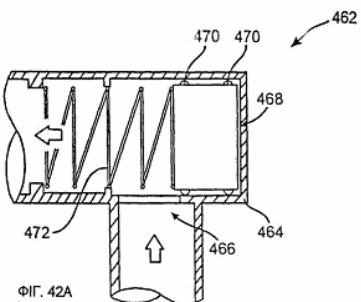
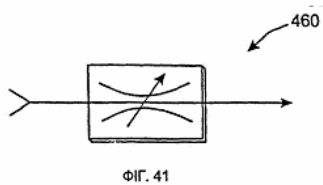


FIG. 40



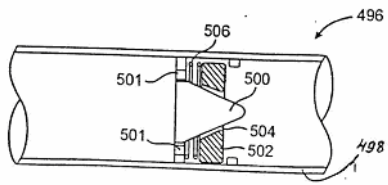


FIG. 45

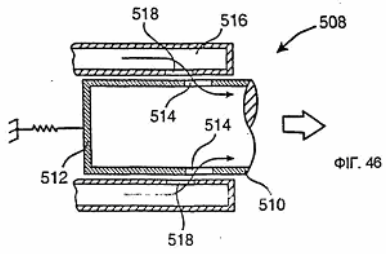


FIG. 46

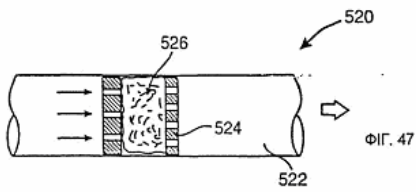


FIG. 47

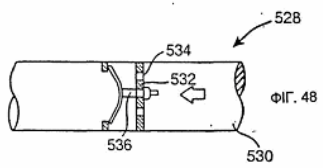


FIG. 48

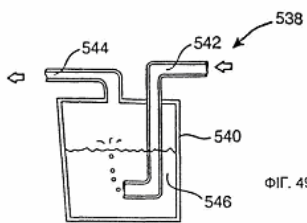


FIG. 49

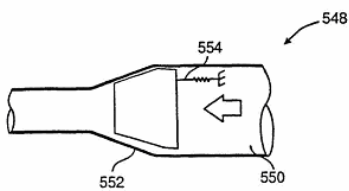
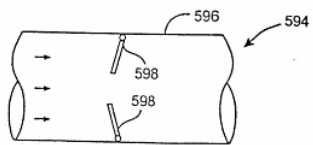
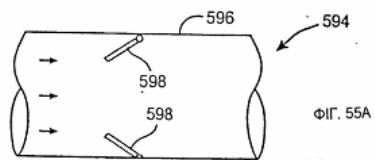
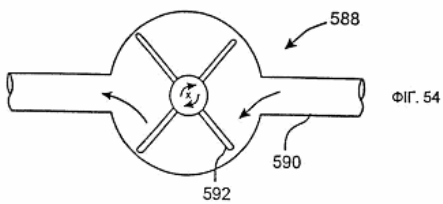
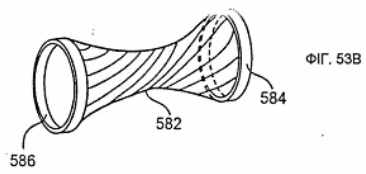
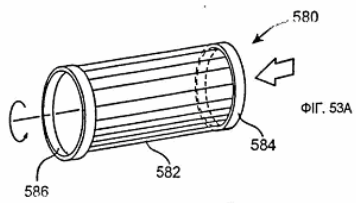
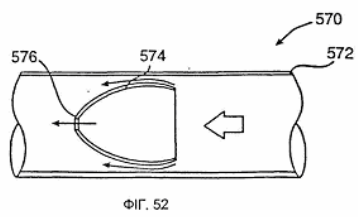
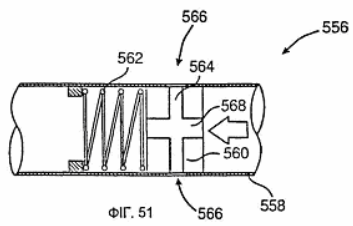
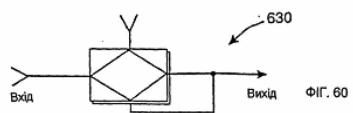
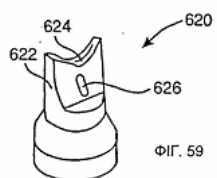
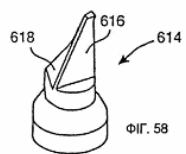
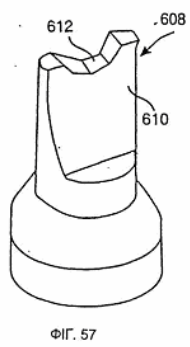
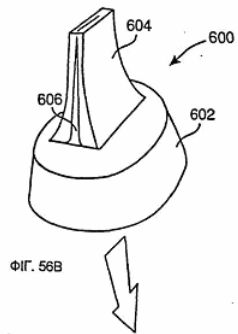
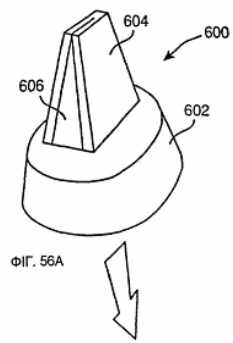
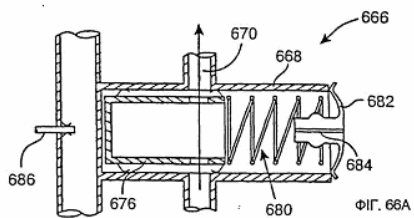
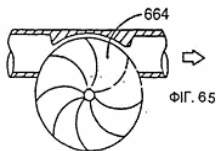
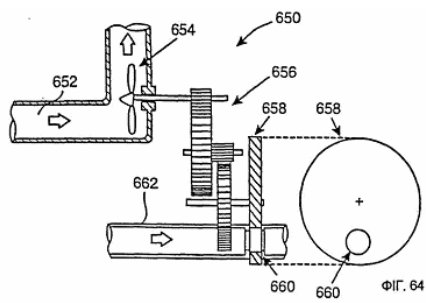
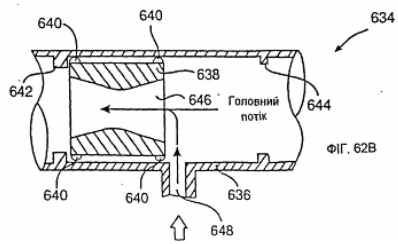
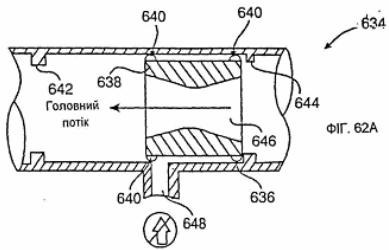
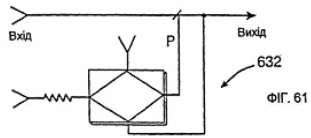


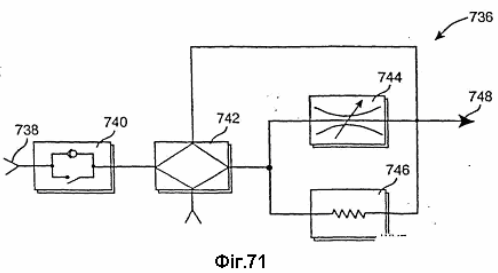
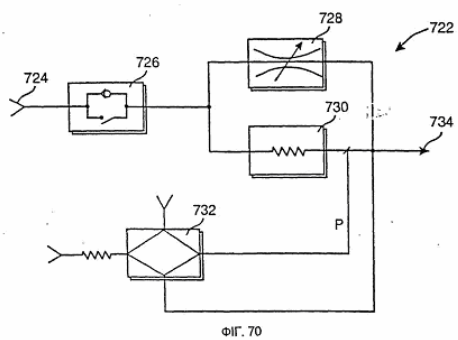
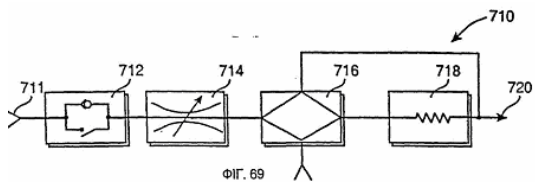
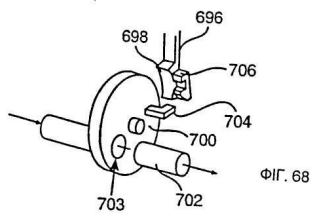
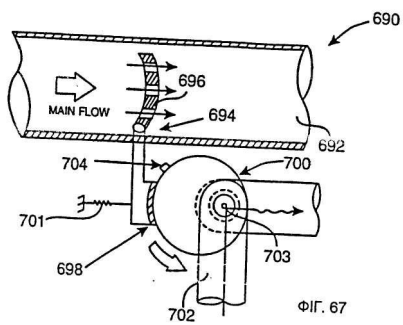
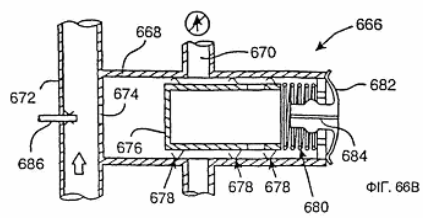
FIG. 50

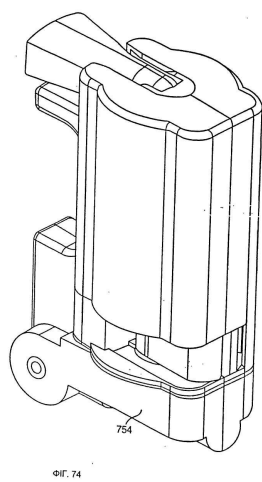
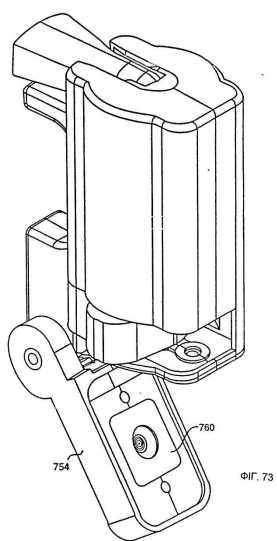
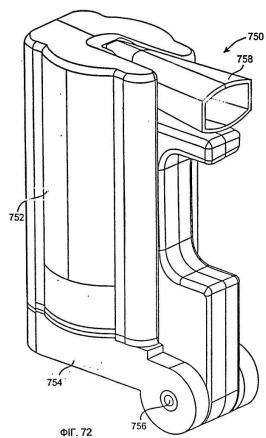


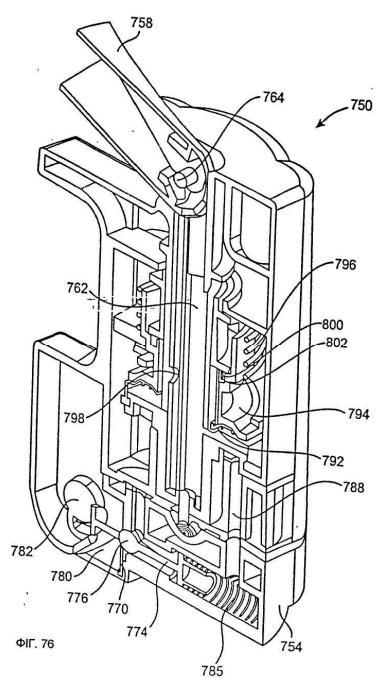
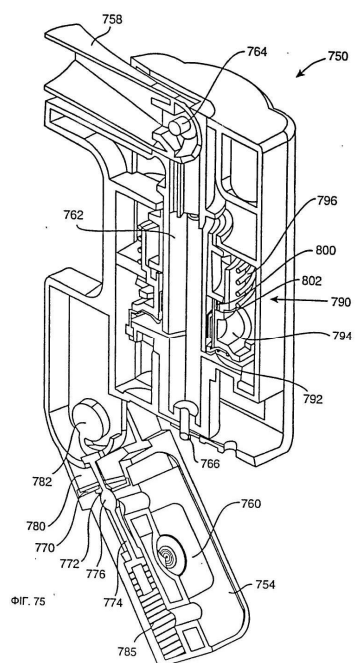


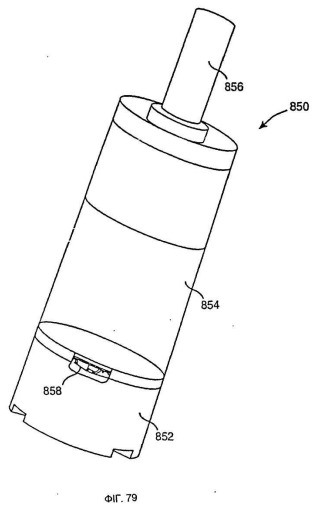
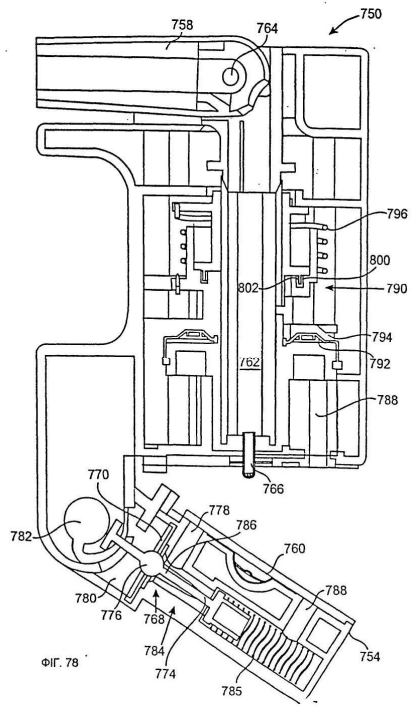
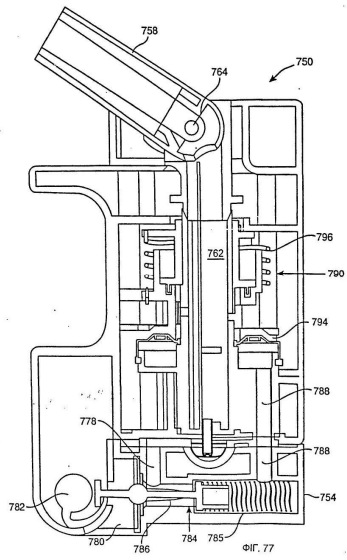












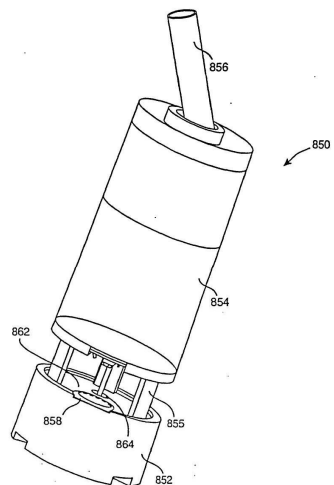


FIG. 80

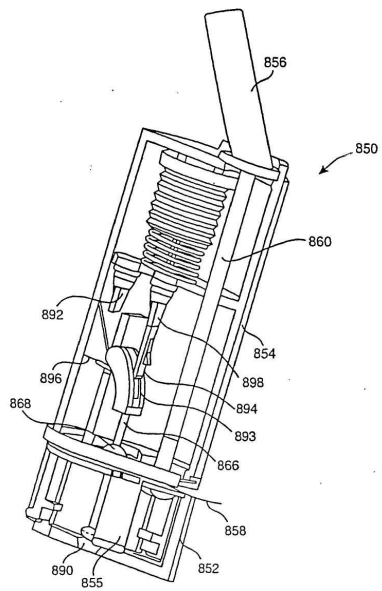
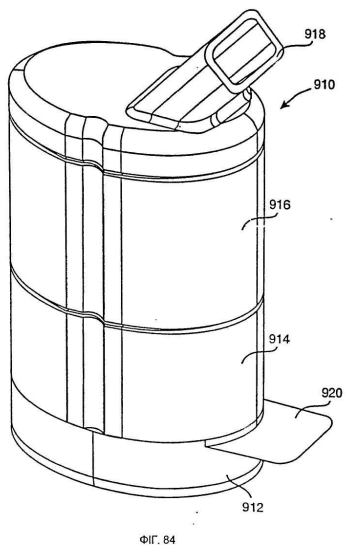
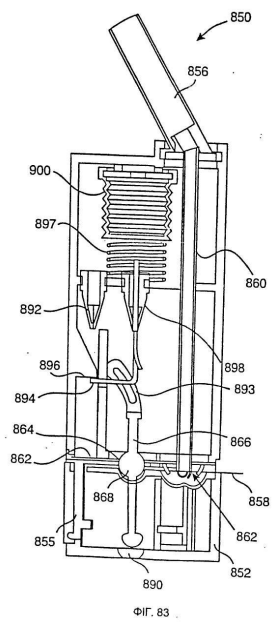
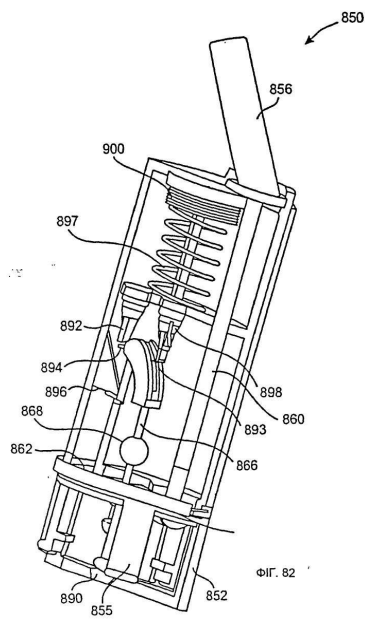
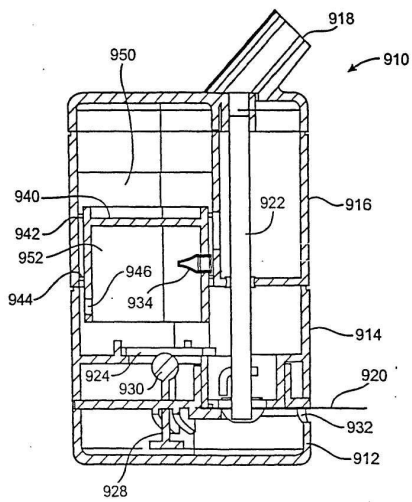
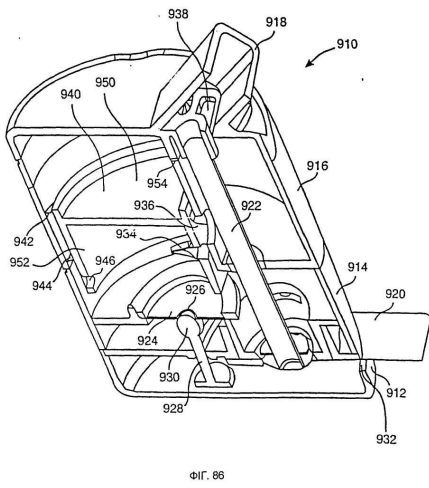
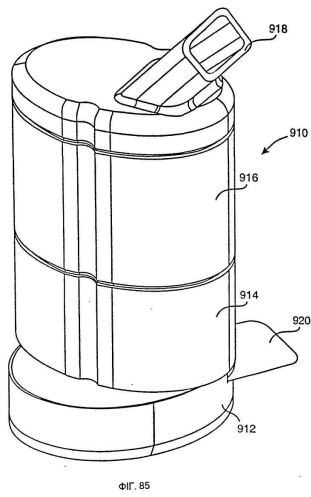


FIG. 81







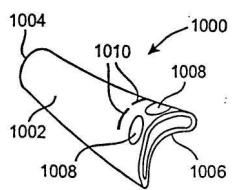


FIG. 88

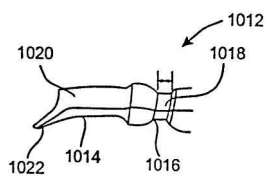


FIG. 89