



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 54386

(13) C2

(51) 7 A61K9/72, A61M15/00, B65D83/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ДОЗУЮЧИЙ ІНГАЛЯТОР ДЛЯ САЛМЕТЕРОЛУ ТА ДОЗУЮЧА ІНГАЛЯЦІЙНА СИСТЕМА

1

2

(21) 97104954

(22) 10 04 1996

(24) 17 03 2003

(86) PCT/US96/05005, 10 04 1996

(31) 08/422,370

(32) 14 04 1995

(33) US

(31) 08/583,332

(32) 05 01 1996

(33) US

(46) 17 03 2003, Бюл. № 3, 2003р

(72) Брітто Ігнатіус Лой, US

(73) СмітКлайн Бічам Корпорейшн, US

(56) EP, A, 0343015, 23 11 1989,

EP, A, 0465741, 15 01 1992,

WO, A, 92/08446, 29 05 1992,

WO, A, 92/20391, 26 11 1992,

US, A, 5176132, 05 01 1993,

WO, A, 93/11745, 24 06 1993,

EP, A, 0642992, 15 03 1995

(57) 1 Дозуючий інгалятор, в якому усі або частини його внутрішніх поверхонь мають покриття, який відрізняється тим, що вказані поверхні мають покриття з суміші полімерів, яка містить один або більше флуорокарбонівих полімерів у сполученні з одним чи більше карбонівих полімерами, що не містять флуору, і містить у інгаляційній лікувальній композиції салметерол або його фізіологічно придатну сіль, а також флуорокарбонівий пропелент

2 Інгалятор за п 1, який відрізняється тим, що лікувальна композиція містить щонайменш один інший фармакологічно активний агент чи щонайменш один ексципієнт

3 Інгалятор за п 2, який відрізняється тим, що вказана лікувальна композиція містить крім того поверхнево-активну речовину

4 Інгалятор за п 2 або 3, який відрізняється тим, що лікувальна композиція містить крім того полярний розчинник

5 Інгалятор за п 2, який відрізняється тим, що вказана лікувальна композиція містить крім того полярний розчинник з масовою часткою від загальної маси пропеленту від 0,01 до 5% і практично вільна від поверхнево-активних речовин

6 Інгалятор за будь-яким з пп 2 - 5, який відрізняється тим, що вказана лікувальна композиція містить салметерол або його фізіологічно придатну

сіль у сполученні з антизапальними стероїдами або антиалергічним засобом

7 Інгалятор за п 6, який відрізняється тим, що вказана лікувальна композиція містить ксинафоат салметеролу у сполученні з пропіонатом флутиказону

8 Інгалятор за п 2, який відрізняється тим, що вказана лікувальна композиція по суті складається з салметеролу або його фізіологічно придатної солі, а також флуорокарбонівий пропеленту з щонайменш одним іншим фармакологічно активним агентом

9 Інгалятор за п 8, який відрізняється тим, що вказана лікувальна композиція по суті складається з салметеролу або його фізіологічно придатної солі у сполученні з антизапальним стероїдом або антиалергічним засобом

10 Інгалятор за п 9, який відрізняється тим, що вказана лікувальна композиція по суті складається з салметеролу або його фізіологічно придатного сольовату у сполученні з пропіонатом флутиказону або його фізіологічно придатним сольоватом

11 Інгалятор за п 2, який відрізняється тим, що вказана лікувальна композиція по суті складається з салметеролу або його фізіологічно придатної солі і флуорокарбонівий пропеленту

12 Інгалятор за будь-яким з пп 2 - 11, який відрізняється тим, що салметерол має форму солі ксинафоату

13 Інгалятор за будь-яким з пп 2 - 12, який відрізняється тим, що флуорокарбонівий пропелентом є 1,1,1,2-тетрафлуоретан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуор-н-пропан, або їх суміш

14 Інгалятор за п 13, який відрізняється тим, що флуорокарбонівий пропелентом є 1,1,1,2-тетрафлуоретан

15 Інгалятор за будь-яким з пп 1 - 14, який відрізняється тим, що його корпус виконано з металу, а частина або усі внутрішні металеві поверхні мають покриття

16 Інгалятор за п 15, який відрізняється тим, що металом є алюміній або його сплав

17 Інгалятор за будь-яким з пп 1 - 16, який відрізняється тим, що вказаний флуорокарбонівий полімер є перфлуорокарбонівий полімером

18 Інгалятор за п 17, який відрізняється тим, що вказаний флуорокарбонівий полімер вибрано з політетрафлуоретилену, поліперфлуоралкоксіал-

(13) C2

(11) 54386

(19) UA

кану, полімеру, який має мономерні ланки з флуорованого етиленпропілену, або їх сумішей

19 Інгалатор за будь-яким з пп 1 - 18, який **відрізняється** тим, що вказаний флуорокарбоновий полімер є у комбінації з карбоновим полімером, що не містить флуору, вибраним з поліаміду, полііміду, поліамідоіміду, поліетерсульфону, поліфеніленсульфіду та аміноформальдегідних термореактивних смол

20 Інгалатор за будь-яким з пп 1 - 19, який **відрізняється** тим, що флуорокарбоновий полімер є у комбінації з карбоновим полімером, що не містить флуору, вибраним з поліамідоіміду та поліетерсульфону

21 Інгалатор за будь-яким з пп 1 - 20, який **відрізняється** тим, що суміш полімеру складається з політетрафлуоретилену та поліетерсульфону

22 Дозуюча інгаляційна система, яка **відрізняється** тим, що вона містить дозуючий інгалатор, в якому усі або частина його внутрішніх поверхонь покрита сумішшю полімерів з одним або більше флуорокарбовими полімерами у сполученні з одним чи більше карбовими полімерами, що не містять флуору для розпилення інгаляційних лікувальних композицій, що містять салметерол або його фізіологічно придатну сіль, а також флуорокарбоновий пропелент, та змонтована у відповідному каналі для оральної або назальної інгаляції лікувальної композиції

23 Дозуюча інгаляційна система за п 22, яка **відрізняється** тим, що лікувальна композиція містить щонайменше один інший фармакологічно активний агент або щонайменше один експіцієнт

Ліки для лікування респіраторних та назальних захворювань часто використовують у вигляді аерозольних рецептур через рот або ніс. Один з широко використовуваних способів складання таких аерозольних лікувальних рецептур включає виготовлення суспензії рецептури ліків у вигляді дуже подрібненого порошку, розподіленої у зрідженому газі - пропеленті. Суспензію зберігають у ізольованих резервуарах, здатних протистояти тиску, необхідному для того, щоб пропелент залишався рідиною. Суспензію диспергують їх активацією через дозуючий клапан, приєднаний до резервуара.

Дозуючий клапан може бути сконструйованим так, щоб забезпечити вивільнення фіксованих попередньо визначених мас лікувальної рецептури при кожній його активації. Оскільки суспензія залишає резервуар крізь дозуючий клапан під високим тиском пари пропелента, останній швидко випаровується з-утворенням хмаринки, що швидко рухається, з дуже дрібних часток лікувальної рецептури. Цю хмаринку спрямовують до роту чи носа пацієнта крізь такий спрямовуючий засіб, як циліндр або конус з відкритим кінцем. Разом з активацією дозуючого клапану пацієнт спрямовує потік часток ліків у порожнину носа чи легень. Засоби диспергування ліків у такий спосіб відомі як "дозуючі інгалатори" (ДІ) [Дивись Peter Byron, Respiratory Drug Delivery, CRC Press, Boca Raton, FL (1990)] для ознайомлення зі станом справ в цій області терапії.

Пацієнти часто використовують медикаменти засобами ДІ для швидкого лікування респіраторних розладів, що послаблюють організм, а в деяких випадках навіть загрожують життю. Таким чином, важливо, щоб попередньо визначені дози аерозольного препарату, що застосовує пацієнт, відповідали вимогам виробника та повністю - вимогам FDA та інших регулюючих документів. Таким чином, кожна доза повинна бути у межах допустимих відхилень.

Деякі аерозольні препарати виявляють здатність налипати на внутрішні поверхні, тобто стінки балона, клапана, капсуля ДІ. Це може призвести до того, що пацієнт отримає менше потрібної кіль-

кості ліків при кожній активації ДІ. Проблема стоїть особливо гостро при застосуванні як пропелентів поліфлуоралканів, наприклад, фреону-134а та фреону-227, з використанням в останні роки замість них таких поліфлуоралканів, як фреон-11, фреон-114 та фреон-12.

Так, відомий дозуючий інгалатор у вигляді ємності, що описаний у [WO 93/11743], призначений для застосування різних інгаляційних лікувальних рецептур, зокрема, дипропінату беклометазону. Вказана ємність виконана з металу, наприклад, алюмінію. Перед використанням ємності для подачі ліків у легені чи ніс пацієнта її з'єднують з насадкою, утворюючи інгаляційну систему.

Але такий дозуючий інгалатор не може забезпечити отримання пацієнтами потрібної кількості ліків з причин, що описані вище.

Тому задачею винаходу є створення такого дозуючого інгалатора, в якому конструктивні особливості забезпечували б отримання пацієнтами необхідної дозованої кількості ліків. Поставлена задача вирішується тим, що у дозуючому інгалаторі, згідно з винаходом, усі або частина його внутрішніх поверхонь покрита одним або більше флуоровмісними полімерами, по вибору у сполученні з одним чи більше безфлуорних полімерів, для застосування інгаляційних лікувальних рецептур, що містять салметерол або його фізіологічно придатну сіль, а також флуоровмісний пропелент, по вибору у комбінації з одним чи більше інших фармакологічно активних засобів або одним чи більше додатковими компонентами.

Рекомендовано, щоб інгалатор містив вказану лікувальну рецептуру. Доцільно, щоб вказана лікувальна рецептура містила крім того поверхнево-активну речовину.

Можливо, щоб вказана лікувальна рецептура містила крім того полярний розчинник.

Лікувальна рецептура може містити крім того полярний розчинник з масовою часткою від 0,01 до 5% і практично вільна від поверхнево-активних речовин.

Бажано, щоб вказана лікувальна рецептура містила салметерол або його фізіологічно придат-

ну сіль у сполученні з антизапальними стероїдами або антиалергічним засобом

Вказана лікувальна рецептура може містити ксинафат салметеролу у сполученні з пропіонатом флутиказону

Крім того, вказана лікувальна рецептура може містити в основному салметерол або його фізіологічно придатну сіль у сполученні з одним чи більше інших фармакологічно активних засобів, а також флуоромісним пропелентом

Лікувальна рецептура також може містити в основному салметерол або його фізіологічно придатну сіль у сполученні з антизапальними стероїдами або антиалергічним засобом

Лікувальна рецептура містить в основному салметерол або його фізіологічно придатну сіль у сполученні з пропіонатом флутиказону або його фізіологічно придатним сольватом

Рекомендовано, щоб вказана лікувальна рецептура містила салметерол або його фізіологічно придатну сіль і флуоромісний пропелент

Бажано, щоб салметерол застосовувався у формі ксинафата

Доцільно, щоб флуоромісним пропелентом був 1,1,1,2-тетрафлуоретан, або 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуор-н-пропан, чи їх суміш

Також доцільно, щоб флуоромісним пропелентом був 1,1,1,2-тетрафлуоретан

Інгалятор може включати зроблений з металу балон, в якому частина або усі внутрішні металеві поверхні є покритими

Металом є алюміній або його сплав

Можливо, щоб вказаним флуоромісним полімером був перфлуоруглецевий полімер

Вказаний перфлуоруглецевий полімер вибирають з ПТФЕ, ПФА, ФЕП або їх сумішей Вказаний флуоромісний полімер може бути застосований у комбінації з полімером, що не містить флуора, вибраним з поліамідоїмиду та поліетерсульфону

Рекомендовано, щоб інгалятор мав практично еліпсоїдальну основу

Задачею винаходу є також створення інгаляційної системи, яка має такі конструктивні особливості, що забезпечують отримання пацієнтами необхідної дозованої кількості ліків при лікуванні

Поставлена задача вирішується також тим, що інгаляційна система, згідно з винаходом, містить дозуючий інгалятор, в якому усі або частина його внутрішніх поверхонь покрита сумішшю полімерів з одним або більше флуоруглецевими полімерами у сполученні з одним чи більше безфлуорних полімерів, для розпилення інгаляційних лікувальних рецептур, що містять салметерол або його фізіологічно придатний сольват, а також флуоруглецевий пропелент, по вибору у комбінації з одним чи більше інших фармакологічно активних засобів або одним чи більше наповнювачами у насадці, для оральної або назальної інгаляції лікарського складу

Задачею винаходу є також використання інгаляційної системи, яка має такі особливості, що забезпечують отримання пацієнтами необхідної дозованої кількості ліків при лікуванні за допомогою неї

Поставлена задача вирішується також тим, що

використання інгаляційної системи, яка містить дозуючий інгалятор, в якому усі або частина його внутрішніх поверхонь покрита сумішшю полімерів з одним або більше флуоруглецевими полімерами у сполученні з одним чи більше безфлуоруглецевих полімерів, для застосування інгаляційних лікувальних рецептур, що містять салметерол або його фізіологічно придатний сольват, по вибору у комбінації з одним чи більше інших фармакологічно активних засобів або одним чи більше наповнювачами у насадці, для оральної або назальної інгаляції лікарського складу, згідно з винаходом, здійснюється для лікування респіраторних захворювань

Ми виявили, що покриття внутрішніх поверхонь балона ДІ флуоруглецевими полімерами значно зменшує або по суті виключає проблему налипання або осідання салметеролу на стінки балона і гарантує повну доставку медикаменту з ДІ у складі аерозолі

Дозуючий інгалятор, що має внутрішні поверхні частково або повністю покриті одним чи більше флуоруглецевими полімерами, за вибором у комбінації з одним чи більше нефлуоруглецевими полімерами, для розподілу інгаляційної лікувальної рецептури, яка містить салметерол або його фізіологічно придатну сіль, а також флуоруглецевий пропелент по вибору у комбінації з одним чи більше інших фармакологічно активних засобів та одним чи більше додаткових компонентів

Термін "дозуючий інгалятор" або ДІ означає виріб, що включає балон, запресований капсуль, з'єднаний з вихідним отвором балону, та дозуючий ліки клапан, розташований у балоні, а термін "система ДІ" означає ДІ з відповідним спрямовуючим пристроєм Під терміном "балон ДІ" мають на увазі резервуар без капсуля та клапану Термін "дозуючий ліки клапан" або "клапан ДІ" означає клапан та вбудовані у нього пристрої, що випускають з ДІ попередньо визначену кількість лікувальної рецептури при кожній активації Спрямовуючий пристрій може включати, наприклад, пристрій для відкриття клапану та циліндричну або конічну з відкритим кінцем насадку, через яку ліки можуть бути доставлені з балона ДІ через клапан ДІ до носа або рота пацієнта, наприклад, мундштучний пристрій для відкриття клапану Взаємозв'язок між частинами типового ДІ ілюстровано з посиланням на [Патент США 5 261 538]

Термін "флуоромісні полімери" означає полімери, в яких один чи більше водневих атомів вуглеводного ланцюга заміщені атомами флуору Таким чином, "флуоромісні полімери" включають перфлуоруглецеві, флуоровані вуглеводневі, хлорфлуоруглецеві, флуор-хлорвуглеводневі полімери та інші галогензаміщені їх похідні "Флуоромісні полімери" можуть бути розгалуженими, гомо- або співполімерами

Посилаючись на [Патент США 4 992 474], треба зауважити, що бронхолітична сполука, яку звичайно використовують при лікуванні астми та інших респіраторних захворювань, відома під хімічною назвою 4-гідроксі- α -[[[6-(4-фенілбутоксигексил)аміно]метил]-1,3-бензолдиметанол та звичайно використовуюваною назвою "салметерол" Салметерол як вільна осно-

ва та продукт приєднання до нього кислоти (особливо як сіль 1-гідрокси-2-нафталінкарбонової кислоти, відома також як гідроксинафтоат чи ксинафтоат), особливо в аерозольній формі визначається медичними колами як корисний при лікуванні астми та відомий під маркою "Серевент".

Термін "рецептура ліків" визначає салметерол або його фізіологічно придатну сіль (особливо, гідроксинафтоат) за вибором у комбінації з одним або більше таких інших фармакологічно активних засобів, як антизапальні засоби, знеболюючі або інші респіраторні лікувальні засоби, а також включає за вибором один чи більше додаткових компонентів. Використаний тут термін "додатковий компонент" означає хімічну речовину, що має невелику фармакологічну активність або взагалі її не має (у застосованій кількості), але яка посилює рецептуру ліків або експлуатаційні властивості системи ДІ. Наприклад, додаткові компоненти включають, але не обмежені ним, поверхнево активні речовини (ПАР), презервуючі, ароматизуючі, антиоксидантні, антиагрегуючі засоби, а також додаткові розчинники, наприклад, етанол чи діетиловий етер. Салметерол або його сіль можна використовувати у формі R-ізомеру.

Придатні ПАР, добре відомі фахівцям, розкрито, наприклад, у [Європейській заявці №0327777], ПАР бажано застосовувати з масовою часткою відносно лікуючого засобу від 0,0001 до 50%, зокрема - від 0,05 до 5%. Особливо придатним ПАР є 1,2-ди[7-(F-гексил)гексаноіл]-гліцеро-3-фосфо-N,N,N-триметилетаноламін, відомий також як 3,5,9-тріокса-4-фосфадокзан-1-амініум, 17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,22-тридекафлуор-7-[8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-тридекафлуор-1-оксотридецилокси]-4-гідрокси-N,N,N-триметил-10-оксо-, внутрішня сіль, 4-оксид.

Такий додатковий полярний розчинник, як C₂ еспирти або поліоли, наприклад, етанол, ізопропанол та пропіленгліколь, бажано етанол, можна включати у рецептуру ліків у бажаній кількості як єдиний додатковий компонент або на додаток до таких інших додаткових компонентів, як ПАР. Можливо, щоб рецептура містила масову частку додаткового полярного розчинника відносно пропеленту, наприклад, етанолу, від 0,01 до 5%, бажано - від 0,1 до 5%, наприклад, від 0,1 до 1%.

Фахівцям повинно бути зрозуміло, що рецептура ліків згідно з винаходом може за бажанням містити салметерол або його сіль у комбінації з одним чи більше інших фармакологічно активних засобів. Такі медикаменти можна вибрати з будь-яких ліків, придатних при інгаляційному лікуванні. Так, придатні медикаменти можна вибрати, наприклад, зі знеболюючих, наприклад, кодеїну, дигідроморфіну, ерготаміну, фентанілу або морфіну, стенокардичних препаратів, наприклад, дилтіазему, антиалергічних, наприклад, хромоглікату, кетотифену або недохромілу, антиінфекційних, наприклад, цефалоспоринов, пеніцилінів, стрептоміцину, сульфонамідів, тетрациклінів та пентамідину, антигістамінних, наприклад, метакрилену, антизапальовальних, наприклад, беклометазону (наприклад, у формі дипропінату), флунізоліду, будезоніду,

типредані або ацетоніду тріамхінолону, засобів проти кашлю, наприклад, носкаліну, бронхолітичних, наприклад, салбутамолу, ефедрину, адреналіну, фенотеролу, формотеролу, ізопреналіну, метапротеренолу, фенілефрину, фенілпропаноламіну, пірбутеролу, репротеролу, римітеролу, тербуталіну, ізоетаріну, тулобутеролу, орципреналіну або (-)-4-аміно-3,5-дихлор-α-[[[6-[2-(2-придиніл)етокси]-гексил]-аміно]-метил]-бензолметанолу, діуретиків, наприклад, амлориду, антихолінергічних, наприклад, іпратропіуму, атропіну, або окситропіуму, гормонів, наприклад, кортизону, гідрокортизону, або преднізолону, ксантинів, наприклад, амінофіліну, теофілілату хоїну, теофілілату лізіну або теофіліну, а також лікувальних білків та пептидів, наприклад, інсуліну або глюкагону. Фахівцям повинно бути зрозуміло, що, коли це можливо, медикаменти можна застосовувати у вигляді солей (наприклад, солей лужних металів чи амінів, або продуктів приєднання кислоти) або естерів (наприклад, естерів нижчих алкілів) чи сольватів (наприклад, гідратів) для оптимізації активності та/або стабільності медикаменту та/або мінімізації розчинності препарату у пропеленті.

Особливо бажані лікувальні рецептури містять салметерол або його фізіологічно придатну сіль у сполученні з такими антизапальними стероїдами, як пропіонат флутиказону, дипропіонат беклометазону або їх фізіологічне придатні сольвати.

Особливо бажаною лікувальною рецептурою є ксинафтоат салметеролу та пропіонат флутиказону.

Під використаними тут "пропелентами" розуміють фармакологічно інертні рідини з температурою кипіння приблизно від кімнатної (25°C) до -25°C, які поодиночі, або у комбінації забезпечують високий тиск пари при кімнатній температурі. Після активації системи ДІ високий тиск пари пропелента у ДІ викидає вимірювану кількість лікувальної рецептури крізь дозуючий клапан, після чого пропелент дуже швидко випаровується, диспергуючи частки рецептури. Використані згідно з винаходом пропеленти є низькокиплячими флуорувуглецевими сполуками, зокрема, 1,1,1,2-тетрафлуоретан, відомий під назвою фреон-134a та 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуор-н-пропан, відомий як фреон-227.

Лікувальні рецептури згідно з винаходом можуть бути вільними або практично вільними від додаткових компонентів, наприклад ПАР та додаткових розчинників. Такі лікувальні рецептури прийнятнішими, оскільки вони практично вільні від одорантів та смакових додатків, а тому менш подразливі та токсичні, ніж рецептури з додатковими компонентами. Так, прийнятна лікувальна рецептура в основному містить салметерол або його фізіологічно придатну сіль, наприклад, ксинафтоат у комбінації за вибором з одним чи більше інших фармакологічно активних засобів, особливо пропіонатом флутиказону (або його фізіологічно придатним сольватом), а також флуорувуглецевим пропелентом. Бажаними пропелентами є 1,1,1,2-тетрафлуоретан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуор-н-пропан або їх суміш, а особливо - 1,1,1,2-тетрафлуоретан.

Подальші лікувальні рецептури згідно з вина-

ходом можуть бути вільними або практично вільними від ПАР. Так, наступна прийнятна лікувальна рецептура в основному містить альбутерол (або його фізіологічно придатну сіль) у комбінації за вибором з одним чи більше інших фармакологічно активних засобів, флуоровуглецевим пропелентом з масовою часткою доданого полярного розчинника від 0,01 до 5% і практично вільна від ПАР. Бажаними пропелентами є 1,1,1,2-тетрафлуоретан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуор-н-пропан чи їх суміш, а особливо - 1,1,1,2-тетрафлуоретан чи 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуор-н-пропан.

Найчастіше балон та капсулу ДІ виготовляють з алюмінію або його сплавів, хоча можна використовувати і такі інші метали, що не взаємодіють з лікувальною рецептурою, як неіржавіюча сталь та тонколистові сплави міді або олова. Балон ДІ можна також виготовляти зі скла або пластмаси. Однак, бажано, щоб застосовані згідно з винаходом балони були виготовленими з алюмінію або його сплавів. Переважно можна використовувати балони з підсиленого алюмінію або його сплавів. Такі підсилені балони ДІ здатні протистояти особливо напруженим умовам при нанесенні та ствердженні покриття, наприклад, особливо високої температури, що може бути необхідною для деяких флуоровмісних полімерів. Зміцнені балони ДІ, що мають знижену схильність до деформації при високій температурі, включають балони ДІ, в яких бічні стінки та основа мають збільшену товщину, а основа має практично еліпсоїдальну форму зі збільшеним кутом між бічними стінками та основою балона, що краще, ніж півкульова форма основи стандартних балонів ДІ. Балони ДІ, що мають практично еліпсоїдальну форму основи, надають додаткову перевагу за рахунок зручності нанесення покриття.

Дозуючий ліки клапан включає деталі, що звичайно виготовляють з неіржавіючої сталі та таких фармакологічно інертних та стійких у пропелентах полімерів, як ацеталь, поліамід (наприклад, найлон), полікарбонати, поліестери, флуоровмісні полімери (наприклад, тефлон), або комбінації цих матеріалів. На додаток, прокладки та "О"-кільця з різних матеріалів (наприклад, нитрильних гум, поліуретану, ацетиленових смоли, флуоровмісних полімерів), або інших еластомерів можна використовувати всередині і зовні клапану.

Флуоровмісні полімери згідно з винаходом включають полімери, що складаються з великого числа однакових чи різних мономерних ланок тетрафлуоретилену (ПТФЕ), флуорований етилен-пропілен (ФЕП), перфлуоралкоксилан (ПФА), етилен-тетрафлуоретилен (ЕТФЕ), винілденфлуорид (ВДФ) та хлорований етилен-тетрафлуоретилен. Прийнятні такі флуоровані полімери, що мають відносно високе співвідношення флуору та вуглецю, як перфлуоровані, наприклад, ПТФЕ, ПФА та ФЕП.

Флуоровані полімери можуть бути змішаними з такими нефлуорованими полімерами, як поліаміди, поліетерсульфони, поліфенілсульфіди, та аміноформальдегідні термоотверджувані смоли. Ці додані полімери покращують адгезію полімерного покриття до стінок балона. Бажаними полімерними сумішами є

ПТФЕ/ФЕП/поліамідоїмід, ПТФЕ/поліетерсульфон (ПЕС), а також ФЕП/бензогуанамін.

Особливо бажаними покриттями є чисті ПФА та ФЕП, а також суміш ПТФЕ та ПЕС.

Флуоровмісні полімери мають такі торгові марки, як Teflon, Tefzel, Halar, Hostafion, Poliflon та Neoflon. Сорти полімерів включають ФЕП DuPont 856-200, ПФА DuPont 857-200, ПТФЕ-ПЕС DuPont 3200-100, ПТФЕ-ФЕП-поліамідоїмід DuPont 856P23485, порошок ФЕП DuPont 532, а також ПФА Hoechst 6900n. Товщина покриття в межах від 1 μm до 1mm. Придатна товщина - від 1 μm до 100 μm, наприклад, від 1 μm до 25 μm. Покриття може бути одно-чи багат шаровим.

Прийнятні флуоровмісні полімери згідно з винаходом наносять на балони ДІ, зроблені з металу, особливо, балони ДІ, зроблені з алюмінію чи його сплавів.

Розмір часток піків (наприклад, мікронізованих) повинен бути таким, щоб забезпечити доставку практично усіх ліків до легенів при застосуванні аерозольної рецептури, тобто меншим за 100 мікрон, бажано менше за 20 мікрон, зокрема в межах 1 - 10 мікрон, наприклад 1 - 5 мікрон.

Кінцева масова частка ліків в загальній масі складає від 0,005 до 10%, зокрема від 0,005 до 5%, головним чином від 0,01 до 1%.

Подальшим аспектом винаходу є дозуючий інгалятор, усі внутрішні поверхні якого або їх частина покриті одним чи більше флуоровмісними полімерами, скомбінованими за вибором з одним чи більше полімерами, що не містять флуор, для диспергування та інгаляції лікуючої рецептури, що містить салметерол або його сіль та флуоровуглецевий пропелент у комбінації за вибором з одним чи більше інших фармакологічно активних засобів та одним чи більше додатковими компонентами.

Згідно з частковим аспектом винаходу частина або практично усі внутрішні поверхні ДІ для застосування лікувальної рецептури, як описано вище, покриті ПФА чи ФЕП, або такими змішаними флуорополімерними системами, як ПТФЕ-ПЕС з праймерним покриттям поліамідоїдами чи поліетерсульфонами, або без нього для застосування лікувальної рецептури, як описано вище. Прийнятна рецептура ліків для використання у ДІ в основному складається з салметеролу (або його солі, наприклад, ксинафоату) у комбінації за вибором з одним чи більше інших фармакологічно активних засобів, особливо, пропіонатом флутиказону (або його фізіологічно придатним сольватом), а також флуоровуглецевим пропелентом, особливо 1,1,1,2-тетрафлуоретаном, 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуор-н-пропаном або їх сумішшю, а найкраще - 1,1,1,2-тетрафлуоретаном. Бажано, щоб ДІ було виготовлено з алюмінію або його сплавів.

ДІ може бути покритим способами, відомими фахівцям по нанесенню покриттів на метали. Наприклад, такі метали, як алюміній або неіржавіюча сталь можуть попередньо бути ґрунтовані як рулонний прокат з отвердженням покриття перед тим, як штампувати чи витягувати з них балон. Цей спосіб добре придатний для продукції великого об'єму з двох причин. По-перше, практика покриття рулонного прокату добре відпрацьована і

декілька виробників можуть виготовити на замовлення покриття металевого рулонного прокату, що відповідає високим стандартам по однорідності і в широких межах товщини. По-друге, попередньо покритий рулон можна штампувати або витягувати з високою швидкістю та точністю по суті тими ж засобами, що використовують для витягування або штампування непокритих рулонів.

Інші способи отримання покритих балонів включають електростатичне нанесення сухого порошкового покриття або розприскування композиції суміші флуоровмісних полімерів на внутрішню, поверхню попередньо виготовлених балонів ДІ та отвердженням отриманого покриття. Попередньо виготовлені балони ДІ можуть також бути занурені у суміш флуоровмісних полімерів з наступним отвердженням отриманого покриття, так що покритими стають і внутрішня, і зовнішня поверхні. Суміш флуоровмісних полімерів можна також заливати всередину балонів ДІ, потім випливати, залишаючи внутрішню поверхню покритою полімером. Звичайно, при кожному способі виробництва попередньо виготовлені балони ДІ покривають розприскуванням суміші флуоровмісних полімерів.

Суміш флуоровмісних полімерів можна також формувати безпосередньо на стінках балонів полімеризацією флуоровмісних мономерів у плазмі. Флуоровмісні полімерні плівки можна видуті всередині балона з утворенням лантуха. Як сировина для виготовлення плівки придатні такі полімери, як ЕТФЕ, ФЕП та ПТФЕ.

Придатна температура отвердження залежить від складу суміші флуоровмісних полімерів, обраної для покриття, та застосованого способу покриття. Однак, для покриття рулонів та покриття розпилюванням температури залежать від точки плавлення і звичайно повинні бути на приблизно 50°C вище температури плавлення протягом близько 20хв, наприклад від 5 до 10хв, біля 8хв або скільки потрібно. Для вищевведених бажаних та особливо бажаних сумішей флуоровмісних полімерів придатна температура отвердження знаходиться в межах від 300 до 400°C, наприклад, від 350 до 380°C. При полімеризації у плазмі звичайно можна застосовувати температуру від 20 до 100°C.

Досліджені тут ДІ можна виготовити у відомі способи [наприклад, дивись вище Вугон та Патент США 5 345 980], виготовляючи замість звичайних балонів такі, що покриті сумішшю полімерів та флуоровмісних полімерів. Балони, покриті сумішшю полімерів та флуоровмісних полімерів, заповнюють салметеролом або його сіллю та іншими компонентами рецептури. Балон має запресовану голівку. Суспензія ліків у флуоровмісному пропеленті у рідкому стані може бути введена крізь дозуючий клапан, як це описано у посиланні - США 5 345 980.

Покриті зсередини сумішшю полімерів з флуоровмісними полімерами ДІ, запропоновані згідно з винаходом, можуть бути використані у медичній практиці у аналогічний спосіб, як і непокриті ДІ, що використовують зараз. Однак, ДІ, запропоновані згідно з винаходом, особливо корисні при збереженні та застосуванні інгаляційних рецептур з такими флуоровмісними пропелентами, як фре-

он-134а з невеликим або практично відсутнім вмістом додаткового компоненту і який має тенденцію до осідання або прилипання до внутрішніх стінок та деталей системи ДІ. У деяких випадках бажано застосовувати інгаляційну рецептуру зовсім без додаткового компоненту, наприклад, коли додатковий компонент викликає алергію у пацієнта, або коли ліки реагують з ним.

ДІ, що містять вищеописані рецептури, системи ДІ та використання таких систем ДІ для лікування респіраторних розладів, наприклад, астми, складають наступний аспект винаходу.

Фахівцям повинно бути очевидно, що описаний винахід може бути модифіковано не виходячи за його межі. Захист відноситься до усіх описаних тут матеріальних об'єктів, включаючи будь-які такі модифікації.

Нижченаведені нелімітуючі приклади допомагають ілюструвати винахід.

Приклад 1

Стандартний 12,5мл балон ДІ(Presspart Inc, Cary, NC) за допомогою розпилювання(Livingstone Coating, Charlotte, NC) покритий праймером(DuPont 851 - 204) і отверджений у стандартний спосіб продавця, покривали далі за допомогою розпилювання ФЕП, або ПФА(DuPont 856 - 200 та 857 - 200, відповідно) і отверджували у стандартний спосіб продавця. Товщина покриття складала приблизно 10 - 50µm. Ці балони далі продували повітрям [дивись заявку PCT № WO94/22722(PCT/EP94/00921)], запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан біля 4µg ксинафоату салметеролу(гідроксинафоату) і приблизно 12г фреону-134а.

Приклад 2

Стандартний 0,46мм лист алюмінію(United Aluminium) за допомогою розпилювання(DuPont, Wilmington, DE) покривали ФЕП(DuPont 856 - 200) та отверджували. Цей лист далі за допомогою глибокого витягування перетворювали у балони(Presspart Inc, Cary, NC). Товщина покриття складала приблизно 10 - 50µm. Ці балони далі продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 2,5µg ксинафоату салметеролу(гідроксинафоату) у приблизно 7,5г фреону-134а.

Приклад 3

Стандартний 12,5мл балон ДІ(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою розпилювання покривали сумішшю ПТФЕ-ПЕС(DuPont) в один шар, і отверджували. У стандартний спосіб продавця. Товщина покриття складала приблизно 1 - 20µm. Ці балони далі продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 6,1µg ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 12г фреону-134а.

Приклад 4

Стандартний 12,5мл балон ДІ(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою розпилювання покривали сумішшю ПТФЕ-ФЕП-поліамідіміда(DuPont) в один шар, і отверджували у стандартний спосіб продавця. Товщина покриття складала приблизно 1 - 20µm. Ці балони далі продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 6,1µg ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 12г фреону-134а.

ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 8г фреону-134а

Приклад 5

Стандартний 12,5мл балон ДК(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою пістолета для електростатичного розпилювання покривали порошком ФЕП(DuPont FEP 532) Товщина покриття складала приблизно 1 - 20µm Ці балони дали продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 6,1µg ксинафату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 12г фреону-134а

Приклад 6

Стандартний 0,46мм лист алюмінію(United Aluminium) за допомогою розпилювання покривали ФЕП-бензогуанаміном та отверджували Цей лист дали за допомогою глибокого витягування перетворювали у балони(Presspart Inc , Cary, NC) Товщина покриття складала приблизно 10 - 50µm Ці балони дали продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 6,1µg ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 12g фреону-134а

Приклад 7

Стандартний 12,5мл балон ДІ(Presspart Inc, Сагу, МС), за допомогою розпилювання покривали водною суспензією ПФА(Hoechst PFA 8900n) та отверджували Товщина покриття складала приблизно 1 - 20μm Ці балони далі продували повт-рям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 6,1μг ксинафату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 12г фреону-134а

Приклад 8

Стандартний 12,5мл балон DI(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою розпилювання покривали сумішшю ПТФЕ-ПЕС(DuPont) в один шар, і отверджували у стандартний спосіб продавця Товщина покриття складала приблизно 1 - 20µm Ці балони дали продували повтрян, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 4,25µg ксинафату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 8g фреону-134a

Приклад 9

Стандартний 12,5мл балон ДК(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою розпилювання покривали сумішшю ПТФЕ-ФЕП-поліамідіміда(DuPont), і отверджували у стандартний спосіб продавця Товщина покриття складала приблизно 1 - 20μm Ці балони далі продували повтрян, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 4,25μg ксинафоату, салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 8g фреону-134a

Приклад 10

Стандартний 12,5мл балон ДК(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою пістолета для електро-статичного розпилювання покривали порошком ФЕП (DuPont FEP 532) Товщина покриття складала приблизно 1 – 20µm Ці балони дали продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 4,25µl

Приклад 11

Стандартний 0,46мм лист алюмінію за допомогою розпилювання покривали ФЕП-бензогуанаміном та отверджували покриття. Потім цей лист глибоким витягуванням перетворювали у балони. Ці балони продували повтрян, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією для 4,25 μ г ксинафату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 8г фреону-134а

Приклад 12

Стандартний 12,5мл балон DI(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою розпилювання покривали водною суспензією ПФА(Hoechst PFA 6900n) та отверджували Товщина покриття складала приблизно 1 – 20µm Ці балони далі продували повт-рям, запресовували клапани та заповнювали кож-ний балон через клапан суспензією біля 4,25µg ксинафату салметеролу, подрібненого до мікрон-ного розміру, у приблизно 8г фреону-134a

Приклад 13

Стандартний 12,5мл балон DI(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою розпилювання покривали сумішшю ПТФЕ-ПЕС(DuPont) в один шар, і отверджували у стандартний спосіб продавця. Товщина покриття складала приблизно 1 – 20µm. Ці балони продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 6,4µg ксинафату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, з приблизно 8,8, 22 або 44µg пропіонату флутиказону, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 12г фреон γ-134a.

Приклад 14

Стандартний 12,5мл балон DI(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою розпилювання покривали сумішшю ПТФЕ-ФЕП-поліамідіміда(DuPont), і отверджували у стандартний спосіб продавця Товщина покриття складала приблизно 1 – 20µm. Ці балони далі продували повітрям, запересовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією 6,4µg ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, з приблизно 8,8, 22 або 44µg пропіонату флутиказону, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 12г фреону-134a

Приклад 15

Стандартний 12,5мл балон Ді(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою пістолета для електростатичного розпилювання покривали порошком ФЕП(DuPont FEP 532) Товщина покриття складала приблизно 1 – 20μm Ці балони дали продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 6,4μg ксинафату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, з приблизно 8,8, 22 або 44μg пропіонату флутиказону, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 12g фреону-134a

Приклад 16

Стандартний 0,48мм лист алюмінію(United Aluminium) за допомогою розпилювання покривали ФЕП-бензогуанаміном та отверджували Цей лист далі за допомогою глибокого витягування перетворювали у балони Ці балони далі продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали

кожний балон через клапан суспензією біля 6,4μг ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, з приблизно 8,8, 22 або 44μг пропіонату флутиказону, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 12г фреону-134a

Приклад 17

Стандартний 12,5мл балон ДІ(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою розпилювання покривали водною суспензією ПФА(Hoechst PFA 8900n) та отверджували. Товщина покриття складала приблизно 1 – 20μm. Ці балони далі продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 6,4μг ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, з приблизно 8,8, 22 або 44μг пропіонату флутиказону, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 12г фреону-134a

Приклад 18

Стандартний 12,5мл балон ДІ(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою розпилювання покривали сумішшю ПТФЕ-ПЕС(DuPont) в один шар, і отверджували у стандартний спосіб продавця. Товщина покриття складала приблизно 1 – 20μm. Ці балони продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 4μг ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, з приблизно 5,5, 13,8 або 27,5μг пропіонату флутиказону у приблизно 8г фреону-134a

Приклад 19

Стандартний 12,5мл балон ДІ(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою розпилювання покривали сумішшю ПТФЕ-ФЕП-поліамідіміда(DuPont), і отверджували у стандартний спосіб продавця. Товщина покриття складала приблизно 1 – 20μm. Ці балони далі продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 4μг ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, з приблизно 5,5, 13,8 або 27,5μг пропіонату флутиказону у приблизно 8г фреону-134a

Приклад 20

Стандартний 12,5мл балон ДІ(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою пістолета для електростатичного розпилювання покривали порошком ФЕП(DuPont FEP 532). Товщина покриття складала приблизно 1 – 20μm. Ці балони далі продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали

кожний балон через клапан суспензією біля 4μг ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, з приблизно 5,5, 13,8 або 27,5μг пропіонату флутиказону у приблизно 8г фреону-134a

Приклад 21

Стандартний 0,46мм лист алюмінію(United Aluminium) за допомогою розпилювання покривали ФЕП-бензогуанаміном та отверджували. Цей лист далі за допомогою глибокого витягування перетворювали у балони. Ці балони далі продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 4μг ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, з приблизно 5,5, 13,8 або 27,5μг пропіонату флутиказону у приблизно 8г фреону-134a

Приклад 22

Стандартний 12,5мл балон ДІ(Presspart Inc, Cary, NC), за допомогою розпилювання покривали водною суспензією ПФА(Hoechst PFA 6900n) та отверджували. Товщина покриття складала приблизно 1 – 20μm. Ці балони далі продували повітрям, запресовували клапани та заповнювали кожний балон через клапан суспензією біля 4μг ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, з приблизно 5,5, 13,8 або 27,5μг пропіонату флутиказону у приблизно 8г фреону-134a

Приклади 23 - 28

Ці приклади повторюють приклади 3 - 7 за винятком того, що кожний балон через клапан заповнювали суспензією біля 9,6μг ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 21,4г фреону-227

Приклади 28 - 33

Ці приклади повторюють приклади 3 - 7 за винятком того, що кожний балон через клапан заповнювали суспензією біля 9,6μг ксинафоату салметеролу, подрібненого до мікронного розміру, у приблизно 182мг етанолу та 18,2г фреону-134a

Приклади 34 - 64

Ці приклади повторюють приклади 3 - 33 за винятком того, що були використані 12,5мл балони ДІ з практично еліпсоїдальною основою(Presspart Inc, Cary, NC)

Було визначено, що доза, отримана з ДІ в умовах, однакових з умовами використання, є постійною, на відміну від контрольних непокритих ДІ, доза, отримана з яких, значно зменшувалася у процесі використання