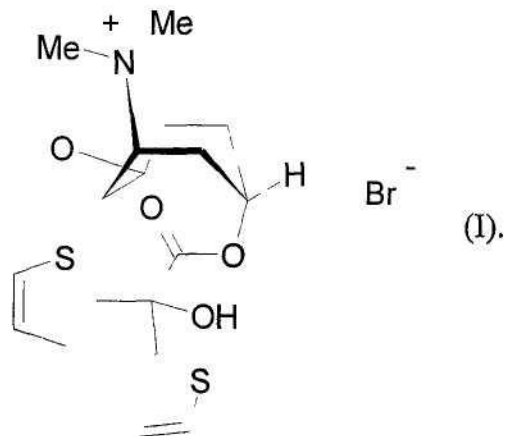


Даний винахід відноситься до аерозольної композиції без пропеленту, що містить розчинену у воді фармацевтично прийнятну сіль тіотропію. Запропонована у винаході композиція найбільш придатна для інгаляційного введення діючої речовини за рахунок його розпилення за допомогою відповідного розпилювача. Основними показаннями для застосування пропонованої у винаході лікарської композиції є астма і/або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Тіотропій, хімічна назва якого звучить як (1а,2(3,4р,5а,7р)-7-[(гідроксиди-2-тієнілацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азоніятрицикло[3.3.1.0]нонан, відомий у вигляді тіотропійброміду з [заявки EP 418716 A1]. Бромідна сіль тіотропію має наступну хімічну структуру:



Ця сполука має цінні фармакологічними властивостями і відома під назвою тіотропійбромід. Тіотропій і його солі являють собою високоефективні антихолінергічні засоби і тому можуть виявляти ефективну терапевтичну дію при лікуванні астми або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Інтерес з фармакологічної точки зору представляє також моногідрат тіотропійброміду. Обидві ці сполуки є кращими згідно даного винаходу.

Даний винахід відноситься до рідких композицій, що вводяться в організм шляхом інгаляції, які містять такі сполуки як діючу речовину, при цьому пропоновані у винаході рідкі композиції повинні задовольняти високим стандартам якості.

Діючі речовини для їх оптимального розподілу в легенях доцільно вводити в організм у вигляді рідкої, що не містить пропелентів композиції за допомогою придатних для цієї мети інгаляторів. Найбільш придатні для застосування в зазначених цілях такі інгалятори, що дозволяють протягом декількох секунд розпиляти невелику кількість рідкої композиції в терапевтично необхідному дозуванні у вигляді аерозолі, що вводиться в організм шляхом інгаляції в терапевтичних цілях. Згідно даного винаходу кращі такі інгалятори, що в оптимальному випадку вже при однократному або дворазовому приведенні їх у дію (за один або два ходи поршня) дозволяють видавати розпилений у вигляді аерозолі із середнім розміром крапельок менш ніж 20мкм, краще менш ніж 10мкм, розчин діючої речовини порцією менш ніж 100мкл, краще менш ніж 50мкл, найбільш краще менш ніж 20мкл, таким чином, щоб частина аерозолі, яка інгалюється, тобто безпосередньо попадає в дихальні шляхи, вже відповідала терапевтично ефективній кількості діючої речовини. Подібний пристрій, призначений для інгаляційного введення в організм рідкого лікарського засобу, що розпилюється в дозованих кількостях у вигляді аерозолі без допомоги пропеленту, докладно розглянуто, наприклад, у заявці [WO 91/14468], озаглавленої як "Atomizing Device and Methods", а також у заявці [WO 97/12687], зокрема представлено на Фіг.6а і 6б цієї заявки і розглянуто в частині опису, що стосується цих креслень. У такому аерозольному інгаляторі лікарський розчин за рахунок створення високого тиску, що досягає 500 бар, переводиться в аерозоль, що здатний досить глибоко проникати в дихальні шляхи, і розпилюється. Зазначені вище публікації в повному обсязі включені в даний опис як посилання. У таких інгаляторах представлені у вигляді розчину композиції містяться у відповідній ємності. При цьому композиції діючих речовин, що використовуються, повинні мати досить високу стабільність при зберіганні та одночасно повинні мати такі властивості, що дозволяли б безпосередньо застосовувати їх відповідно до медичного призначення по можливості без необхідності виконувати з ними які-небудь додаткові дії. Крім цього такі композиції не повинні містити яких-небудь компонентів, взаємодія яких з матеріалом, з якого виготовлені деталі інгалятора, могла б привести до його ушкодження або до погіршення фармацевтичної якості розчину, відповідно утвореного з нього аерозолі.

Для розпилення розчину, відповідно для його перетворення в аерозоль використовується спеціальне сопло, описане, наприклад, у заявці [WO 94/07607] або [WO 99/16530]. Обидві ці заявки в повному обсязі включено в даний опис як посилання.

У заявці [WO 98/27959] описані лікарські композиції у вигляді розчинів, що призначені для введення в організм за допомогою зазначеного вище інгалятора й які містять як добавку динатрієву сіль едетинової кислоти (відповідно дигідрат динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти або едетат натрію). Відповідно до цієї публікації з метою зменшити імовірність виникнення яких-небудь відхилень від норми при розпиленні лікарського препарату мінімальна концентрація едетату натрію в представлених у вигляді водного розчину лікарських композиціях, призначених для розпилення у вигляді аерозолі, що інгалюється, за допомогою описаного вище інгалятора, бажано повинна складати 50мг на 100мл розчину. В одному з представлених у зазначеній заявці прикладів описана композиція, що містить тіотропійбромід з рН 3,2, відповідно 3,4. У цій композиції діюча речовина розчинена у воді. При цьому концентрація в ній едетату натрію також складає 50мг на 100мл розчину.

Однак у даний час несподівано було встановлено, що особливо високою стабільністю володіють ті композиції на основі солей тіотропію у вигляді їх розчину у воді, значення рН яких лежить нижче ніж 3,2, краще ніж 3,1.

Крім цього було встановлено, що при розпиленні подібних композицій за допомогою інгалятора типу RespiMat® за умови, що концентрація едетату натрію, що використовується в них як добавка, складає від 5 до 20мг на 100мл розчину, спостерігається менший у порівнянні з відомими з рівня техніки композиціями з тіотропіїбромідом розкид у кількості лікарського препарату, що видається однією порцією при однократному приведенні в дію інгалятора. Крім цього досягається висока якість розпилення пропонованої у винаході композиції. Одержуваний у результаті аерозоль має гарні властивості, які є необхідними для інгаляційного застосування лікарського препарату. Пропонована у винаході композиція володіє, крім того, більш високою стабільністю, а також дозволяє зменшити навантаження на організм пацієнта, пов'язане з потраплянням до нього едетату натрію.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу була покладено завдання розробити таку водну композицію на основі фармацевтично прийнятної солі тіотропію як діючої речовини, яка задовольняла б високим стандартам, дотримання яких забезпечує можливість оптимального розпилення розчину за допомогою описаних вище інгаляторів. При цьому пропоновані у винаході композиції на основі подібної діючої речовини повинні володіти також досить високою фармацевтичною якістю, тобто вони повинні залишатися фармацевтично стабільними протягом тривалого терміну зберігання, що складає кілька років, бажано щонайменше один рік, найбільш бажано два роки.

Ще одне завдання винаходу полягало в розробці представлених у вигляді розчину, що не містять пропелент, композицій на основі солей тіотропію, що розпилюються під тиском за допомогою інгалятора, при цьому кількість лікарського препарату, що видається однією порцією у вигляді аерозолі, повинна лежати у визначених, постійно відтворюваних межах.

Ще одне завдання винаходу полягало в розробці призначеної для введення в організм шляхом інгаляції композиції, що містить сіль тіотропію, у вигляді рідкого препарату з водою як розчинник, що володіє високою стабільністю і дозволяє до мінімуму знизити навантаження на організм пацієнта, пов'язане з потраплянням до нього хімічних речовин.

Відповідно до винаходу в складі пропонованих у ньому композицій можуть використовуватися усі фармацевтично прийнятні солі тіотропію. Під використанням у контексті даного винаходу поняттям "сіль тіотропію" мається на увазі також власне тіотропій. При згадуванні в даному описі тіотропію мається на увазі вільний катіон амонію. Як протиіон сіль тіотропію містить відповідно аніон. Під застосовуваними згідно з даним винаходом солями тіотропію кращими є сполуки, що поряд з тіотропієм містять як протиіон (аніон) хлорид, бромід, йодид, метансульфонат, шря-толуолсульфонат і/або метилсульфат.

Відповідно до винаходу кращою сіллю тіотропію є тіотропіїбромід. При цьому під тіотропіїбромідом у контексті даного винаходу у всіх випадках маються на увазі всі можливі аморфні і кристалічні модифікації тіотропіїброміду. Кристалічні структури таких кристалічних модифікацій можуть, наприклад, включати молекули розчинника. Серед усіх кристалічних модифікацій тіотропіїброміду кращі відповідно до винаходу ті з них, що містять молекули води (гідрати). Найбільш краще застосовувати відповідно до даного винаходу моногідрат тіотропіїброміду. До складу запропонованої у винаході композиції переважно не входить ніяка інша діюча речовина, що не містить тіотропій або не є його фармацевтично прийнятною сіллю.

У пропонованих у винаході композиціях сіль (солі) тіотропію є присутня(-і) у розчиненому у воді виді. Ніякий інший розчинник у пропонованих у винаході композиціях не використовується. Особливою відмінною рисою пропонованої у винаході композиції є відсутність у її складі пропелентів.

Відповідно до винаходу запропонована в ньому композиція переважно містить тільки одну єдину сіль тіотропію, краще тіотропіїбромід або моногідрат тіотропіїброміду. Разом з тим до складу композиції може входити також суміш різних солей тіотропію і сольватів.

Концентрація солі тіотропію в перерахунку на частку тіотропію у готовому лікарському препараті залежить від цільового терапевтичного ефекту. Для більшості захворювань, при яких показано застосування тіотропію, його концентрація складає від 0,01 до 0,06г на 100г композиції. Оскільки густина композиції дорівнює 1,00г/см³, 100 грамам композиції відповідає її об'єм, що дорівнює 100 мілілітрам. У контексті даного винаходу вираження "на 100мл" або позначення "/100мл" у кожному випадку, якщо не зазначене інше, відповідає концентрації діючої речовини в перерахунку на 100мл композиції. Тіотропій у композиції, що запропонована у винаході, краще використовувати в концентрації від 0,015г/100мл до 0,055г/100мл, більш краще в концентрації від 0,02г/100мл до 0,05 г/100мл. У найкращому варіанті концентрація тіотропію в пропонованій у винаході композиції складає від 0,023±0,001 г на 100мл композиції аж до 0,045±0,001 г на 100мл композиції.

Значення рН запропонованої у винаході композиції складає від 2,7 до 3,1, краще від 2,8 до 3,05, більш краще від 2,80 до 3,0, найкраще 2,9.

Значення рН встановлюють на необхідне додаванням фармакологічно прийнятних кислот. Як приклад кращих у цьому відношенні неорганічних кислот можна назвати соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту і/або фосфорну кислоту. Як приклад найбільш придатних для застосування в зазначених цілях органічних кислот можна назвати аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту і/або пропіонову кислоту, а також інші кислоти. Кращими неорганічними кислотами є соляна кислота і сірчана кислота. Можливо також використання кислот, що вже утворюють з діючою речовиною кислотно-адитивну сіль. Серед органічних кислот кращі аскорбінова кислота, фумарова кислота і лимонна кислота, насамперед лимонна кислота. За певних умов припустимо використання і сумішей зазначених кислот, насамперед у випадку тих кислот, що поряд з їх властивостями підвищувати кислотність володіють і іншими властивостями, наприклад, як смакові речовини або антиоксиданти, як, наприклад, лимонна кислота або аскорбінова кислота. З числа перерахованих вище кислот як особливо кращі варто виділити насамперед соляну кислоту і лимонну кислоту.

За певних умов для точного відтитрування значення рН можна також використовувати фармакологічно прийнятні основи. Як приклад придатних для застосування для цих цілей основ можна назвати гідроксиди і карбонати лужних металів. Кращим іоном лужного металу є натрій. При застосуванні подібних основ їх варто вибирати з таким розрахунком, щоб і утворені з них солі, що у цьому випадку будуть присутні в готовому лікарському препараті, були фармакологічно сумісні з відповідною кислотою з числа зазначених вище.

Відповідно до винаходу пропонується в ньому композиція містить як стабілізатор або комплексоутворювач едитинову кислоту (ЕДТК) або одну з її відомих солей, наприклад натрієву сіль ЕДТК, відповідно дигідрат динатрієвої солі ЕДТК (едетат натрію). Краще використовувати едетат натрію.

Концентрація едетату натрію в запропонованій у винаході композиції складає при цьому від 5мг/100мл композиції до 20мг/100мл композиції, краще від 5мг/100мл композиції до 15мг/100мл композиції, більш краще від 8мг/100мл композиції до 12мг/100мл композиції, найкраще 10мг/100мл композиції.

При застосуванні іншої солі едитинової кислоти або самої цієї кислоти подібний комплексоутворювач використовують в аналогічних кількостях.

Сказане вище у відношенні едетату натрію справедливо також і у відношенні інших можливих, порівнянних з ним, хоча й у меншому ступені кращих у порівнянні з ЕДТК або її солями добавок, які володіють комплексоутворюючими властивостями і які можна використовувати замість нього, як, наприклад, нітрилтриоцтова кислота та її солі.

Під комплексоутворювачами в контексті даного винаходу переважно маються на увазі молекули, що здатні утворювати комплексні (координаційні) зв'язки. Такі сполуки краще повинні утворювати комплекси з катіонами, найбільш краще з катіонами металів.

До запропонованої у винаході композиції можна додавати й інші фармакологічно прийнятні допоміжні речовини.

Під допоміжними речовинами і добавками в даному контексті мається на увазі будь-яка фармакологічно прийнятна речовина, застосування якої доцільно з терапевтичної точки зору і яка не є діючою речовиною, але яку можна включати до складу композиції разом з діючою речовиною у фармакологічно прийнятному розчиннику для поліпшення якісних характеристик такої композиції. Ці речовини бажано не повинні виявляти будь-яку або з врахуванням цільового терапевтичного ефекту будь-яку більш-менш значну або, щонайменше, небажану фармакологічну дію. До подібних допоміжних речовин і добавок відносяться, наприклад, інші стабілізатори, комплексоутворювачі, антиоксиданти і/або консерванти, що дозволяють продовжити термін придатності готового лікарського препарату, смакові речовини, вітаміни і/або інші відомі з рівня техніки добавки. До таких добавок відносяться також фармакологічно нешкідливі солі, такі, наприклад, як хлорид натрію.

До числа кращих допоміжних речовин відносяться антиоксиданти, такі, наприклад, як аскорбінова кислота, якщо тільки вона вже не використовується для регулювання значення рН, вітамін А, вітамін Е, токоферол і аналогічні вітаміни, що зустрічаються в організмі людини або провітаміни.

Консерванти можуть використовуватися для захисту композиції від зараження патогенними мікроорганізмами. Як подібні консерванти можуть використовуватися відомі з рівня техніки речовини, насамперед бензалконійхлорид або бензойна кислота, відповідно бензоати, такі як бензоат натрію, у відомих з рівня техніки концентраціях. До складу запропонованої у винаході композиції краще включати бензалконійхлорид. У цьому випадку концентрація бензалконійхлориду повинна складати від 5мг/100мл композиції до 20мг/100мл композиції, краще від 5мг/100мл композиції до 15мг/100мл композиції, більш краще від 8мг/100мл композиції до 12мг/100мл композиції, найкраще 10мг/100мл композиції.

Кращі композиції крім розчинника, яким є вода, і солі тіотропію містять також тільки бензалконійхлорид і едетат натрію і необхідну для регулювання значення рН кислоту, переважно соляну кислоту.

Як вже згадувалося вище, тіотропійбромід описано в заявці [EP 418716 A1].

Кристалічний моногідрат тіотропійброміду можна одержувати способом, що докладно описаний нижче. Для одержання кристалічного моногідрату відповідно до даного винаходу тіотропійбромід, одержаний, наприклад, за методом, описаним в EP 418716 A1, необхідно розчинити у воді, нагріти одержаний розчин, піддати його очищенню з використанням активованого вугілля і після відділення активованого вугілля повільно кристалізувати моногідрат тіотропійброміду при повільному охолодженні. Відповідно до винаходу краще працювати наступним чином. Спочатку в реакторі відповідних розмірів тіотропійбромід, одержаний, наприклад, за описаним в EP 418716 A1 методом, змішують з розчинником. Як такий розчинник використовують воду в кількості від 0,4 до 1,5кг, краще від 0,6 до 1кг, найбільш краще приблизно 0,8кг на моль використовованого тіотропійброміду. Одержану суміш нагрівають при перемішуванні, краще до температури вище ніж 50°C, найбільш краще до температури вище ніж 60°C. Вибір максимального значення температури визначається температурою кипіння використовованого розчинника, тобто води. Суміш при цьому бажано нагрівати до температури порядку 80-90°C. Потім у цей розчин додають сухе або зволожене водою активоване вугілля. Активоване вугілля краще використовувати в кількості від 10 до 50г, більш краще від 15 до 35г, найкраще приблизно 25г, на моль використовованого тіотропійброміду. При необхідності активоване вугілля до його додавання до розчину, що містить тіотропійбромід, змулюють у воді. Для подібного змулювання активованого вугілля, воду використовують у кількості від 70 до 200г, краще від 100 до 160г, найбільш краще приблизно 135г на моль використовованого тіотропійброміду. Якщо активоване вугілля до його додавання до розчину, що містить тіотропійбромід, спочатку змулюють у воді, то його доцільно потім промивати такою ж кількістю води. Після додавання активованого вугілля розчин продовжують перемішувати при постійній температурі протягом 5-60хв, краще протягом 10-30хв, найкраще протягом приблизно 15хв, після чого одержану суміш фільтрують для відділення від неї активованого вугілля. Потім фільтр додатково промивають водою. З цієї метою воду використовують у кількості від 140 до 400г, краще від 200 до 320г, найбільш краще приблизно 270 г на моль використовованого тіотропійброміду. Далі фільтрат повільно охолоджують, переважно до температури 20-25°C. Охолодження краще проводити із швидкістю, що складає від 1 до 10°C кожні 1-30хв, краще від 2 до 8°C кожні 10-30хв, більш краще від 3 до 5°C кожні 10-20хв, особливо

краще від 3 до 5°C приблизно кожні 20хв. Після охолодження до температури 20-25°C фільтрат при необхідності можна додатково охолодити до температури нижче 20°C, найбільш краще до температури приблизно 10-15°C. Після охолодження суміш для повного завершення процесу кристалізації перемішують протягом проміжку часу, що складає від 20хв до 3год., краще від 40хв до 2год., найкраще приблизно одну годину. Кристали, що утворилися, потім відокремлюють від розчинника шляхом звичайної фільтрації або вакуум-фільтрації. Якщо отримані кристали потрібно піддати додатковому промиванню, то як промивний розчинник доцільно використовувати воду або ацетон. Такий розчинник для промивання одержаних кристалів моногідрату тіотропійброміду можна використовувати в кількості від 0,1 до 1,0л, краще від 0,2 до 0,5л, найбільш краще приблизно 0,3л, на моль використаного тіотропійброміду. При необхідності таку стадію промивання можна провести повторно. На завершення одержаний продукт сушать у вакуумі або в струмі нагрітого циркулюючого повітря до залишкового вмісту води, що дорівнює 2,5-4,0%.

Відповідно до цього ще одним об'єктом даного винаходу є також представлені у вигляді розчину композиції описаного вище типу, у яких використовується кристалічний моногідрат тіотропійброміду, який одержують за описаною вище методикою.

Для застосування пропонується у винаході лікарських композицій або препаратів на основі солей тіотропію краще використовувати інгалятор описаного вище типу, що дозволяє без використання пропеленту одержувати з таких композицій пропонується у винаході аерозолі. У цьому відношенні слід ще раз послатися на зазначені на початку опису патентні документи, що включені до даного опису як посилання.

Як вже вказувалося на початку опису, у заявці [WO 97/12687] і на доданих до неї Фіг.6 розглянута удосконалена конструкція інгалятора, використання якого є кращим згідно з даним винаходом. Саме подібний інгалятор (RespiMat®) найбільш доцільно використовувати для одержання пропонується у винаході аерозолів, що інгалюються, із сіллю тіотропію - діючою речовиною. Пацієнт завжди може мати при собі подібний пристрій, що завдяки його близькій до циліндричної формі і підібраним по руці розмірам, що складають від менш 9 до 15см у довжину і від 2 до 4см у ширину, зручно тримати в руці і який не займає багато місця. Подібний інгалятор дозволяє за рахунок створення високого тиску розпилювати через дрібні сопла строго визначений обсяг лікарського препарату з утворенням аерозолів, що інгалюються.

У кращому варіанті такий інгалятор складається в основному з верхньої корпусної деталі, корпуса насоса, розпилювальної голівки із соплом, стопорно-затискного механізму, корпусної деталі для розміщення пружини, пружини і витратної ємності і відрізняється наявністю

- корпуса насоса, який (корпус) закріплений у верхній корпусній деталі і на одному кінці якого розташована розпилювальна голівка із соплом, відповідно системою сопел,
- порожнього поршня з клапанним елементом,
- веденого фланця, у якому закріплений порожній поршень і який розташований у верхній корпусній деталі,
- стопорно-затискного механізму, розташованого у верхній корпусній деталі,
- корпусної деталі з розміщеною в ній пружиною, яка (корпусна деталь) змонтована на верхній корпусній деталі в поворотній опорі з можливістю повороту щодо цієї верхньої корпусної деталі, і
- нижньої корпусної деталі, насадженої в осьовому напрямку на корпусну деталь для розміщення пружини.

Зазначений вище порожній поршень із клапанним елементом відповідає описаному в заявці WO 97/12687 пристрою. Цей порожній поршень частково виступає в циліндр корпуса насоса і може переміщуватися в цьому циліндрі в осьовому напрямку. У цьому відношенні слід насамперед послатися на Фіг.1-4 зазначеної заявки, зокрема на Фіг.3, і на відповідні розділи опису цієї заявки. У момент звільнення або спуска пружини порожній поршень із клапанним елементом створює на стороні його високого тиску прикладений до рідини, тобто до розчину, що дозують, діючої речовини, тиск величиною від 5 до 60МПа (приблизно від 50 до 600 бар), краще від 10 до 60МПа (приблизно від 100 до 600 бар). При цьому об'єм однієї порції лікарського препарату, що видається за один хід поршня, переважно складає від 10 до 50мкл, найкраще від 10 до 15мкл.

Клапанний елемент переважно розташований на тім кінці порожнього поршня, що звернений до розпилювальної головки.

Сопло в розпилювальній голівці повинно у кращому випадку бути виконане мікроструктурованим, тобто виготовлено методами мікротехніки. Мікроструктуровані розпилювальні головки описані, наприклад, у заявці [WO 99/16530], яка тим самим у повному обсязі включена в даний опис як посилання, що відноситься насамперед до Фіг.1 доданих до цієї заявки креслень і до опису цієї Фіг.1.

Розпилювальна голівка складається, наприклад, із двох міцно з'єднаних між собою пластин із скла і/або кременію, з яких щонайменше в одній пластині є один або кілька мікроструктурованих каналів, що з'єднують вхідну сторону сопла з його вихідною стороною. На вихідній стороні сопла розташований щонайменше один круглий або не круглий отвір глибиною від 2 до 10мкм і шириною від 5 до 15мкм, при цьому кращі значення глибини такого отвору лежать у діапазоні від 4,5 до 6,5мкм, а довжини - від 7 до 9мкм. При використанні декількох, переважно двох, розпилювальних отворів вони можуть проходити в розпилювальній голівці паралельно один одному і тим самим формувати паралельні між собою струмені або ж вони можуть під нахилом один до одного сходитися в напрямку вихідної сторони сопла. У розпилювальній голівці щонайменше з двома розпилювальними отворами на вихідній стороні кут, що утворений між формованими ними і нахиленими один до одного струменями, може складати від 20 до 160°, краще від 60 до 150°, насамперед від 80 до 100°. Розпилювальні отвори краще розташовувати на відстані від 10 до 200мкм один від одного, більш краще на відстані від 10 до 100мкм один від одного, особливо краще на відстані від 30 до 70мкм один від одного. Найкраще, щоб відстань між розпилювальними отворами складала 50мкм. Відповідно до цього струмені, що формуються такими розпилювальними отворами, перетинаються безпосередньо поблизу них.

Як вже вказувалося вище, рідкий лікарський склад (препарат) нагнітається до розпилювальної головки під тиском, що досягає на вході до неї 600 бар, що переважно складає від 200 до 300 бар, і потім розпилюється через розпилювальний отвір у вигляді аерозолі, що інгалюється. Розмір крапельок такого аерозолі

переважно складає до 20мм, краще від 3 до 10мм.

Стопорно-затискний механізм містить як акумулятор механічної енергії пружину, краще циліндричну гвинтову пружину стиснення. Подібна пружина впливає на ведений фланець, що являє собою елемент, який стрибкоподібно виштовхується, переміщення якого визначається положенням стопора. Хід веденого фланця точно обмежений верхнім і нижнім упорами. Стиснення (взведення) пружини переважно забезпечується передаточним механізмом у вигляді перетворювача сили, наприклад гвинтовою передачею, що забезпечує поступальне переміщення ланок, під дією зовнішнього крутного моменту, створюваного при повороті верхньої корпусної деталі щодо корпусної деталі, яка знаходиться в нижній корпусній деталі, для розміщення пружини. У цьому випадку верхня корпусна деталь і відомий фланець містять одно- або багатозахідний клиновий механізм.

Стопор разом з його запірними поверхнями кільцем охоплює ведений фланець. Такий стопор являє собою, наприклад, кільце з пластмаси або металу, яке пружно деформується в радіальному напрямку. Це кільце розташоване в площині, перпендикулярної подовжньої осі інгальатора. Після стиснення або взведення пружини стопорні поверхні стопора зміщуються в сторону і з'являються на шляху переміщення відомого фланця, перешкоджаючи тим самим пружині розтиснутися. Стопор деблокується за допомогою спускової кнопки. Така спускова кнопка ¹ з'єднана або зв'язана із стопором. Для спуска стопорно-затискного механізму необхідно натиснути на спускову кнопку, змістивши її паралельно площини розташування зазначеного вище кільця, переважно усередину розпилювача, що супроводжується деформуванням такого деформівного кільця, в площині його розташування. Конструктивні особливості подібного стопорно-затискного механізму більш докладно описані в заявці [WO 97/20590].

Нижня корпусна деталь насаджується в осьовому напрямку на корпусну деталь для розміщення пружини і закриває елементи кріплення, відповідно опорні елементи, привід шпинделя і витратну ємність з рідиною.

При приведенні інгальатора в дію верхню корпусну деталь повертають відносно нижньої корпусної деталі, разом з якою одночасно повертається і корпусна деталь для розміщення пружини. При цьому пружина стискується і зводиться за допомогою гвинтової передачі, і стопорний механізм автоматично фіксується в застопореному положенні. Краще, щоб кут повороту верхньої корпусної деталі відносно нижньої корпусної деталі був у ціле число раз менше 360°, наприклад дорівнював 180°. Одночасно із стискуванням пружини ведена деталь (ведений фланець) переміщується у верхній корпусній деталі на задану відстань, а порожній поршень відводиться назад усередину циліндра в корпусі насоса, у результаті чого в порожнину високого тиску, розташовану перед соплом, з витратної ємності всмоктується визначена порція рідини.

В інгальтор при необхідності можна послідовно вставляти і використовувати декілька змінних витратних ємностей (змінних балончиків), які містять рідину що розпилюється. Витратна ємність при цьому заповнена запропонованим у винаході аерозольним складом на водній основі.

Для розпилення лікарського препарату необхідно злегка надавити на спускову кнопку. При цьому стопорний механізм деблокує ведену деталь (ведений фланець), звільнюючи їй шлях. Одночасно з цим стиснута пружина, розтискаючись, переміщує поршень у циліндр корпусу насоса. У результаті рідина виходить із сопла інгальатора в розпиленому вигляді.

Більш докладно інші конструктивні особливості такого пристрою описано в заявках [WO 97/12683 і WO 97/20590], які тим самим у повному обсязі включені в даний опис і як посилання.

Деталі й елементи інгальатора (аерозольного розпилювача) виконані з урахуванням їх функціонального призначення з відповідного матеріалу. Так, зокрема, корпус інгальатора, а також інші його деталі, якщо це припустимо з погляду виконуваної ними функції, переважно виконані з пластмаси, наприклад литтям під тиском. У цілому ж для виготовлення пристроїв, призначених для застосування в медичних цілях, використовують фізіологічно нешкідливі матеріали.

На доданих до даного опису Фіг.1а та 1б, що ідентичні Фіг.6а і 6б заявки [WO 97/12687], показаний інгальатор (RespiMAT®), використання якого переважно для інгальції пропонованих у винаході аерозольних композицій на водній основі.

На Фіг.1а інгальтор показаний у поздовжньому розрізі з стиснутою (зведеною) пружиною, а на Фіг.1б інгальтор показаний у поздовжньому розрізі з розжатою пружиною.

У верхній корпусній деталі (51) розміщений корпус (52) насоса, на кінці якого (корпуса) розташований тримач (53) розпилювальної головки із соплом. У цьому тримачі знаходиться розпилювальна головка (54) і фільтр (55). Закріплений у веденому фланці (56) стопорно-затискного механізму порожній поршень (57) частково виступає в циліндр корпусу насоса. На одному з кінців цього порожнього поршня розташований клапанний елемент (58). Порожній поршень ущільнений ущільненням (59). Ведений фланець має упор (60), яким обмежується хід цього веденого фланця усередині верхньої корпусної деталі при розжатій пружині. Ведений фланець має також упор (61), що обмежує хід цього веденого фланця при стиснутій пружині. Після стиску і затиску пружини стопор (62) зміщується в проміжок між упором (61) і опорою (63) у верхній корпусній деталі. Зі стопором з'єднана спускова кнопка (64). Верхня корпусна деталь закінчується мундштуком (65) і закрита знімним захисним ковпачком (66), що надягається на неї.

Корпусна деталь (67) разом з розміщеною в ній пружиною (68) стиснення закріплена на верхній корпусній деталі за допомогою фіксаторів-засувок (69) і змонтована в поворотній опорі з можливістю повороту відносно цієї верхньої корпусної деталі. На корпусну деталь для розміщення пружини насаджена нижня корпусна деталь (70). Усередині корпусної деталі для розміщення пружини розташована змінна витратна ємність (71) (змінний балончик), заповнена рідиною (72), що розпилюється. Витратна ємність закрита пробкою (73), крізь яку проходить виступаючий у витратну ємність порожній поршень, занурений одним з його кінців у рідину (у розчин діючої речовини).

У бічну зовнішню стінку корпусної деталі для розміщення пружини вбудований шпиндель (74) механічного лічильника. На тому кінці цього шпинделя, що звернений до верхньої корпусної деталі, розташована привідна шестерня (75). На шпинделі встановлений бігунок (76).

Описаний вище інгальтор може використовуватися для розпилення пропонованих у винаході аерозольних

складів у вигляді придатного для інгаляції аерозолі.

При використанні для розпилення пропонованої у винаході композиції описаного вище пристрою (Respirat®) порція композиції, яка видається щонайменше при 97%, краще щонайменше при 98%, всіх циклів приведення інгалятора в дію (ходів поршня), повинна відповідати деякій заданій кількості лікарського препарату при припустимому відхиленні від цієї кількості, що дорівнює максимум 25%, краще 20%. При цьому така задана порція композиції, що видається за один хід поршня, повинна краще складати від 5 до 30мг, найбільше краще від 5 до 20мг.

Для розпилення пропонованої у винаході композиції можна, однак, використовувати не тільки описаний вище інгалятор, але й інгалятори інших типів, наприклад струминні інгалятори.

Приклади

I. Приклад синтезу моногідрату тіотропійброміду

У реактор заливають 25,7кг води і додають 15,0кг тіотропійброміду. Суміш нагрівають до 80-90°C і перемішують при цій температурі до утворення прозорого розчину. Паралельно в 4,4кг води суспендують зволожену водою активоване вугілля (0,8кг), цю суміш додають до розчину, що містить тіотропійбромід, і потім промивають 4,3кг води. Одержану таким шляхом суміш перемішують щонайменше протягом 15хв при 80-90°C і потім подають через фільтр, що обігрівається, в апарат з оболонкою, попередньо нагрітою до температури 70°C. Фільтр додатково промивають 8,6кг води. Потім вміст апарату охолоджують із швидкістю 3-5°C/20хв до температури 20-25°C. Далі апарат охолоджують до температури 10-15°C за допомогою холодної води і завершують кристалізацію шляхом наступного перемішування щонайменше протягом однієї години. Кристалізатор відокремлюють¹ пропусканням через сушарку з нутч-фільтром і потім відділену суспензію кристалів промивають 9 л холодної води (10-15°C) і холодним ацетоном (10-15°C). Одержані кристали протягом 2год. сушать при 25°C в струмі азоту.

Вихід: 13,4кг моногідрату тіотропійброміду (86% від теорії).

II. Приклади композицій

Склад лікарського препарату з розрахунку на 100мл:

Приклад	Кількість тіотропійброміду в перерахунку на частку тіотропію	Кількість моногідрату тіотропійброміду	Кількість бензалконій-хлориду	Кількість едетату натрію	Значення рН, установлене за допомогою HCl (1н)
1	0,045 г	-	10мг	10мг	2,9
2		0,057 г	10мг	10мг	2,9
3	0,023 г	-	10мг	10мг	2,9
4		0,028 г	10мг	10мг	2,9
5	0,045 г	-	10мг	10мг	2,8
6		0,057 г	10мг	10мг	2,8
7	0,023 г	-	10мг	10мг	2,8
8		0,028 г	10мг	10мг	2,8
9	0,045 г	-	10мг	10мг	3,0
10		0,057 г	10мг	10мг	3,0
11	0,023 г		10мг	10мг	3,0
12		0,028 г	10мг	10мг	3,0

Іншим компонентом є очищена вода, відповідно вода для ін'єкцій з густиною 1,00г/см³ при температурі в інтервалі від 15 до 31°C.

Додаткові приклади 13-24

Композиції мають аналогічний прикладам 1-12 склад, але містять 9мг едетату натрію.

Додаткові приклади 25-36

Композиції мають аналогічний прикладам 1-12 склад, але містять 11мг едетату натрію.

Додаткові приклади 37-48

Композиції мають аналогічний прикладам 1-12 склад, але містять 9мг бензалконійхлориду.

Додаткові приклади 49-60

Композиції мають аналогічний прикладам 1-12 склад, але містять 11мг бензалконійхлориду.

В інших прикладах вміст бензалконійхлориду складає 8 або 12мг. В інших прикладах вміст едетату натрію складає 8 або 12мг. З представлених вище прикладів найбільш кращі приклади 1-4.

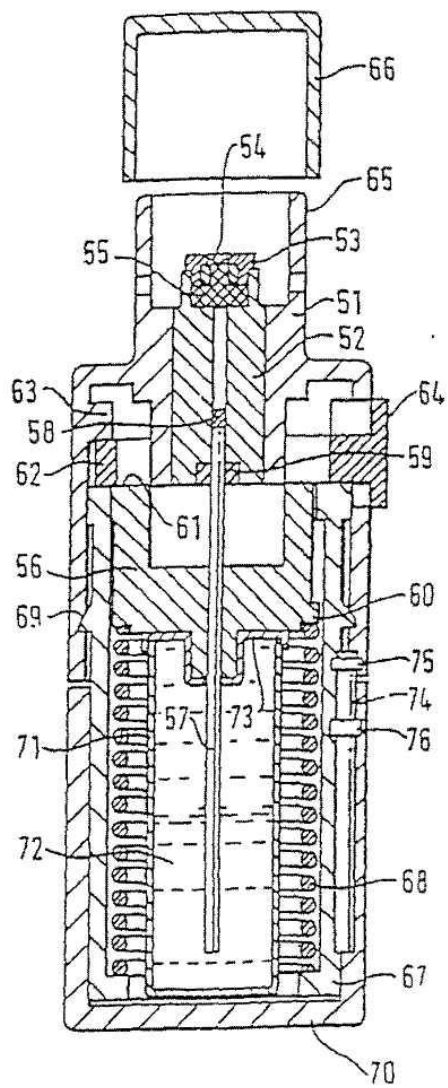


Fig. 1a

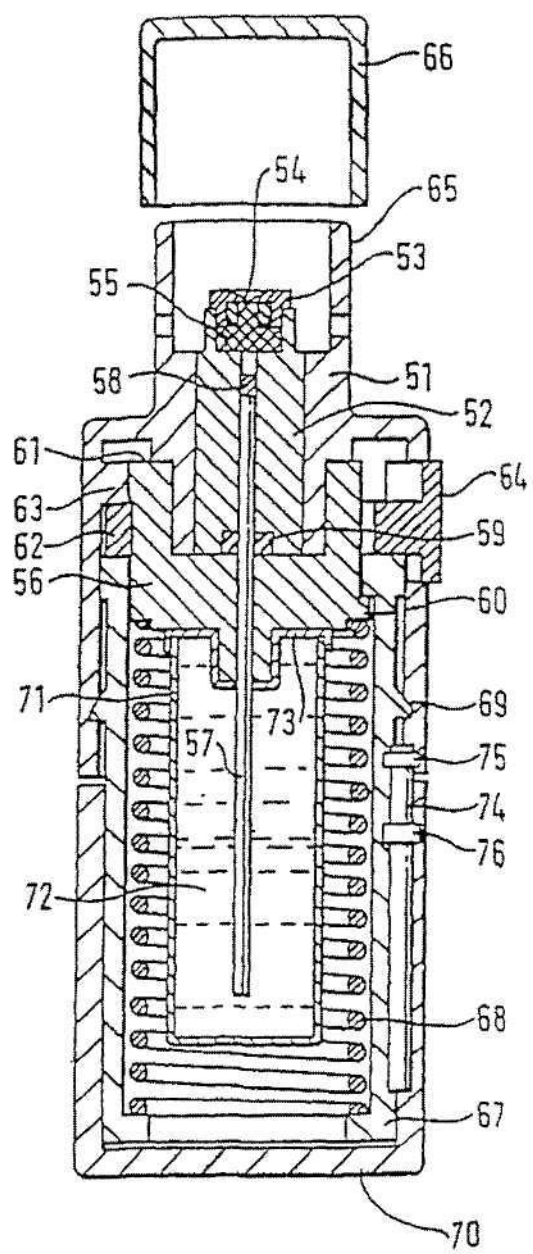


Fig. 16