

Предпосылки изобретения

Лекарственные препараты для лечения заболеваний дыхательных путей и нарушений в назальной области часто вводят через рот или нос в виде аэрозолей. Один из широко применяемых способов приготовления подобных аэрозольных лекарственных препаратов включает в себя получение суспензии лекарственного препарата в виде микронизированного порошка в сжиженном газе, известном под названием пропелланта. Суспензию хранят в герметично закрытом резервуаре, способном выдерживать давление, необходимое для поддержания пропелланта в жидком состоянии. Распыляют суспензию путем активации дозирующего клапана, прикрепленного к резервуару.

Устройство дозирующего клапана предполагает стабильное выделение фиксированного, заранее определенного количества лекарственного препарата в результате каждой активации. По мере того, как суспензия выталкивается из резервуара через дозирующий клапан под действием высокого давления пара пропелланта, последний быстро испаряется, оставляя движущееся с большой скоростью облако очень мелких частиц лекарственного препарата. Это облако частиц направляют в нос или рот пациента с помощью образующего канал приспособления типа цилиндра или усеченного конуса. Одновременно с активацией дозирующего аэрозоль клапана пациент вдыхает частицы лекарства в легкие или носовую полость. Системы, обеспечивающие поступление лекарственных препаратов таким путем, известны как "дозирующие ингаляторы" (MDI's) (Peter Byron, Respiratory Drug Delivery, CRC Press, Boca Raton, FL (1990)).

Для быстрого лечения расстройств дыхательной системы, ослабляющих здоровье, а в некоторых случаях и угрожающих жизни, пациенты очень часто полагаются на способ введения лекарственного средства с помощью MDI. Поэтому важно, чтобы предписанная доза лекарственного средства, вводимая пациенту в виде аэрозоля, все время удовлетворяла техническим требованиям, заявленным производителем, и соответствовала требованиям FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств) и других официальных органов. То есть, дозы лекарственного средства, выдаваемые из сосуда, должны быть одинаковы в пределах строгого допуска.

Некоторые аэрозольные лекарственные препараты проявляют тенденцию к прилипанию к внутренним поверхностям, например стенкам сосуда, клапанам и крышкам MDI. Это может приводить к значительному уменьшению количества лекарственного препарата по сравнению с предписанным, получаемого пациентом в результате каждой активации MDI. Данная проблема стоит особенно остро при использовании

пропеллантных систем на основе гидрофторалкана (известного также как просто "фторуглерод"), например P134a и P227, разрабатываемых в настоящее время для замены хлорфторуглеродов, таких как P11, P114 и P12.

Обнаружено, что в результате покрытия внутренней поверхности сосудов MDI фторуглеродным полимером значительно уменьшается или по существу устраняется проблема адгезии или отложения салметерола на стенках сосуда, в результате чего обеспечивается стабильность подачи из MDI лекарственного средства в аэрозольной форме.

Резюме

Дозирующий ингалятор с внутренними поверхностями, частично или полностью покрытыми одним или несколькими фторуглеродными полимерами, возможно в сочетании с одним или несколькими полимерами нефторуглеродной природы, для приготовления лекарственного препарата для ингаляции, содержащего салметерол, или его физиологически приемлемую соль, и фторуглеродный пропелланта, возможно в сочетании с одним или несколькими другими фармакологически активными агентами и одним или несколькими эксципиентами.

Подробное описание изобретения

Термин "дозирующий ингалятор" или "MDI" означает устройство, включающее в себя сосуд, крышку, обжимающую горловину сосуда, и клапан, дозирующий лекарственный препарат и расположенный на крышке, в то время как термин "MDI-система" включает в себя кроме этого соответствующее каналобразующее приспособление. Термин "MDI-сосуд" означает резервуар без крышки и клапана. Под термином "клапан, дозирующий лекарственный препарат" или "MDI-клапан" понимается клапан и связанные с ним механизмы, обеспечивающие поступление заранее определенного количества лекарственного препарата из MDI в результате каждой активации. Образующее канал приспособление может включать в себя, например, устройство для приведения в действие клапана и цилиндрический или конусообразный канал, через который лекарственный препарат может поступать из заполненного MDI-сосуда через MDI-клапан в нос или рот пациента, например приспособление в виде рупора. Взаимосвязь частей типичного MDI описана (патент США 5,261,538).

Термин "фторуглеродные полимеры" означает полимер, в котором один или несколько атомов водорода углеводородной цепи замещены на атомы фтора. Таким образом, "фторуглеродные полимеры" включают в себя перфторуглеродные, гидрофторуглеродные, хлорфторуглеродные, гидрохлорфторуглеродные полимеры или другие их галогензамещенные производные. "Фторуглеродные полимеры" могут быть разветвленными, гомополимерами или сополимерами.

Известно (патент США № 4,992,474) бронхолитическое соединение, особенно полезное для лечения астмы и других заболеваний дыхательных путей, известное под химическим названием 4-гидрокси- α -[[[6-(4-фенилбутоксигексил)амино]метил]-1,3-бензолдиметанол и родовым названием "салметерол". Салметерол в виде свободного основания и в виде солей, образованных присоединением кислоты (в частности в виде соли 1-гидрокси-2-нафталинкарбонной кислоты, известной также как гидрокси-нафтоат или ксинафоат), в особенности в аэрозольной форме, признан медицинским сообществом в качестве полезного средства для лечения астмы и имеется в продаже под товарным знаком "Serevent".

Термин "лекарственный препарат" означает салметерол или его физиологически приемлемую соль (в частности гидрокси-нафтоат), возможно в сочетании с одним или несколькими другими фармакологически активными агентами, такими как противовоспалительные агенты, болеутоляющие агенты или другие лекарственные препараты для дыхательных путей, и возможно содержащий один или несколько эксципиентов. Используемый здесь термин "эксципиенты" означает химические агенты, обладающие незначительной фармакологической активностью или не обладающие ею вообще (в используемых количествах), но улучшающие действие лекарственного препарата или характеристики MDI-системы. Например, эксципиенты включают в себя, но этим их перечисление не ограничивается, поверхностно-активные вещества, консерванты, ароматизаторы, антиоксиданты, антиагрегирующие агенты и соразтворители, в частности этанол и диэтиловый эфир. Салметерол или его соль могут быть использованы в форме R-изомера.

Подходящие поверхностно-активные вещества широко известны из уровня техники (заявка на Европейский патент № 0327777). Необходимое количество применяемого поверхностно-активного вещества лежит в интервале от 0,0001 до 50 мас.% относительно массы лекарственного препарата, в частности, от 0,05 до 5 мас.%. Особенно полезным поверхностно-активным веществом является 1,2-ди[[7-(F-гексил)гексаноил]-глицеро-3-фосфо-N,N,N-триметилэтанолламин, известный также под названием 3,5,9-триокса-4-фосфадокзан-1-аминий, 17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,22-тридекафтор-7-[(8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,13-тридекафтор-1-оксотридецил)окси]-4-гидрокси-N,N,N-триметил-10-оксо-, внутренняя соль, 4-оксид.

Полярный соразтворитель, такой как C₂₋₆ алифатические спирты и полиолы, например этанол, изопропанол и пропиленгликоль, предпочтительно этанол, может быть включен в состав лекарственного препарата в необходимом количестве либо как единственный эксципиент,

либо в дополнение к другим эксципиентам, таким как поверхностно-активные вещества. Приемлемое количество полярного соразтворителя, например этанола, в составе лекарственного препарата может составлять от 0,01 до 5 мас.% относительно содержания пропелланта, предпочтительно от 0,1 до 5 мас.%, в частности приблизительно от 0,1 до 1 мас.%.

Специалистам понятно, что лекарственный препарат по изобретению может при желании содержать салметерол или его соль в сочетании с одним или несколькими другими фармакологически активными агентами. Такие лекарственные средства могут быть выбраны из любых приемлемых лекарственных препаратов, пригодных для ингаляционной терапии. Подходящие лекарственные средства могут поэтому быть выбраны, например, из болеутоляющих средств, в частности кодеина, дигидроморфина, эрготамина, фентанила или морфина; ангинозных препаратов, в частности дилтиазема; антиаллергических средств, в частности кромогликата, кетотифена или недокромила; антибактериальных средств, в частности цефалоспоринов, пенициллинов, стрептомицина, сульфонамидов, тетрациклинов и пентамидина; антигистаминных средств, в частности метапирилена; противовоспалительных средств, в частности беклометазона (например дипропионата), флунизолида, будезонида, типредана или ацетонида триамцинолона; противокашлевых средств, в частности носкапина; бронхолитических средств, в частности салбутамола, эфедрина, адреналина, фенотерола, формотерола, изопреналина, метапротеренола, фенилефрина, фенилпропаноламина, пирбутерола, репротерола, римитерола, тербуталина, изозтарина, тулобутерола, орципреналина или (-)-4-амино-3,5-дихлор- α -[[[6-[2-(2-пиридинил)этокси]гексил]амино]метил]бензолметанола; мочегонных средств, в частности амилорида; антихолинергических средств, в частности ипратропиума, атропина или окситропиума; гормонов, в частности кортизона, гидрокортизона или преднизолона; ксантинов, в частности аминофиллина, теофиллината холина, теофиллината лизина или теофиллина; и применяемых в терапии белков и пептидов, например инсулина или глюкагона. Специалистам ясно, что, когда необходимо, лекарственные средства могут быть использованы в форме солей (например солей щелочных металлов или солей аминов, либо в форме солей, получаемых присоединением кислоты) или в форме эфиров (например эфиров низших алкилов), или в форме сольватов (например гидратов) для оптимизации активности и/или стабильности лекарственного препарата и/или снижения до минимума растворимости лекарственного препарата в пропеллантах.

Наиболее предпочтительные лекарственные препараты содержат салметерол или его физиологически приемлемую соль в сочетании с

противовоспалительным стероидом, а именно пропионатом флутиказона, дипропионатом беклометазона или их физиологически приемлемыми сольватами.

Наиболее предпочтительным сочетанием лекарственных средств является сочетание ксинафоата салметерола и пропионата флутиказона.

Используемый здесь термин "пропелланта" означает фармакологически инертные жидкости с точкой кипения от приблизительно комнатной температуры (25°C) до приблизительно -25°C, которые индивидуально или в сочетании друг с другом обеспечивают поддержание высокого давления пара при комнатной температуре. Благодаря высокому давлению пара пропелланта в MDI, при активации MDI-системы происходит выталкивание наружу через дозирующий клапан отмеренного количества лекарственного препарата, после чего пропелланта очень быстро испаряется, распыляя частицы лекарственного средства. Применяемые в настоящем изобретении пропелланта представляют собой низкокипящие фторуглероды, в частности 1,1,1,2-тетрафторэтан, известный также как "пропелланта 134а" или "P 134а", и 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан, известный также как "пропелланта 227" или "P 227".

Лекарственные препараты по изобретению могут не содержать значительных количеств или не содержать вообще в своем составе эксципиентов, например поверхностно-активных веществ, соразстворителей и т.д. Такие лекарственные препараты имеют преимущества, обусловленные отсутствием вкуса и запаха, в меньшей степени вызывают раздражения и менее токсичны по сравнению с препаратами, содержащими эксципиенты. Ввиду этого предпочтительный лекарственный препарат состоит главным образом из салметерола или его физиологически приемлемой соли, например ксинафоата, возможно в сочетании с одним или несколькими другими фармакологически активными агентами, в особенности пропионатом флутиказона (или его физиологически приемлемым сольватом) и фторуглеродным пропелланта. Предпочтительными пропеллантами являются 1,1,1,2-тетрафторэтан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан или их смеси и, в особенности 1,1,1,2-тетрафторэтан.

Кроме того лекарственные препараты по изобретению могут не содержать значительных количеств или не содержать вообще в своем составе поверхностно-активного вещества. Так, следующий предпочтительный лекарственный препарат содержит или состоит по существу из албутерола (или его физиологически приемлемой соли), возможно в сочетании с одним или несколькими другими фармакологически активными агентами, фторуглеродного пропелланта и полярного соразстворителя в количестве от 0,01 до 5 мас.% относительно пропелланта, причем

препарат по существу не содержит поверхностно-активного вещества. Предпочтительными пропеллантами являются 1,1,1,2-тетрафторэтан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан или их смеси, и в особенности 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан.

Наиболее часто MDI-сосуд и MDI-крышку изготавливают из алюминия или его сплава, хотя могут быть использованы и другие металлы, не взаимодействующие с лекарственным препаратом, такие как нержавеющая сталь, сплав меди или листовое олово. MDI-сосуд также может быть изготовлен из стекла или пластика. Однако, в рамках настоящего изобретения предпочтительным является изготовление MDI-сосудов из алюминия или его сплава. Благоприятным является применение усиленных MDI-сосудов из алюминия или алюминиевого сплава. Такие усиленные MDI-сосуды способны выдерживать особенно напряженные условия покрытия и отверждения, например особо высокие температуры, которые могут быть необходимы для определенных фторуглеродных полимеров. Усиленные MDI-сосуды с уменьшенной тенденцией к потере формы под действием высоких температур включают в себя MDI-сосуды, имеющие боковые стенки и основание увеличенной толщины, и MDI-сосуды, имеющие основание существенно эллипсоидальной формы (вследствие чего увеличивается угол между боковыми стенками и основанием сосуда) вместо полусферического основания стандартных MDI-сосудов. MDI-сосуды с основанием эллипсоидной формы обладают кроме этого преимуществом, заключающемся в облегчении процедуры покрытия.

Клапан, дозирующий лекарственный препарат, обычно состоит из частей, изготовленных из нержавеющей стали, фармакологически инертного и устойчивого к пропелланта полимера, такого как ацеталь, полиамид (например Nylon[®]), поликарбонат, полиэфир, фторуглеродный полимер (например Teflon[®]) или сочетание этих материалов. Кроме этого внутри и вокруг клапана применяются уплотнители и уплотнительные кольца из различных материалов (например нитриловых резин, полиуретана, ацетильных смол, фторуглеродных полимеров) или других эластомерных материалов.

Фторуглеродные полимеры, пригодные для использования в изобретении, включают в себя фторуглеродные полимеры, получаемые полимеризацией одной или нескольких следующих мономерных единиц: тетрафторэтилена (PTFE), фторированного этиленпропилена (FEP), перфторалкоксилкана (PFA), этилентетрафторэтилена (ET-FE), винилдиенфторида (PVDF) и хлорированного этилентетрафторэтилена. Предпочтительными являются фторированные полимеры со сравнительно высоким соотношением фтора и углерода, такие как пер-

фторуглеродные полимеры, например PTFE, PFA и FEP.

Фторированный полимер может быть смешан с нефторированными полимерами, а именно полиамидами, полиимидами, полиэфирсульфонами, полифениленсульфидами и аминформальдегидными термореактивными смолами. Эти добавочные полимеры улучшают адгезию полимерного покрытия к стенкам сосуда. Предпочтительными полимерными смесями являются PTFE/FEP/полиамидимид, PTFE/полиэфирсульфон (PES) и FEP-бензогуанамин.

Наиболее предпочтительным материалом для покрытия являются чистые PFA, FEP и смеси PTFE и полиэфирсульфона (PES).

Фторуглеродные полимеры имеются в продаже под такими товарными знаками, как Teflon[®], Tefzel[®], Halar[®], Hostaflon[®], Polyflon[®] и Neoflon[®]. Сорты полимера включают в себя FEP DuPont 856-200, PFA DuPont 857-200, PTFE-PES DuPont 3200-100, PTFE-FEP-полиамидимид DuPont 856P23485, порошок FEP DuPont 532 и PFA Hoechst 6900n. Толщина покрытия лежит в интервале от приблизительно 1 мкм до приблизительно 1 мм. Подходящей толщиной покрытия является толщина, лежащая в интервале от приблизительно 1 мкм до приблизительно 100 мкм, например от 1 до 25 мкм. Покрытие может быть нанесено в виде одного или нескольких слоев.

Предпочтительно используемыми в изобретении фторуглеродными полимерами покрывают MDI-сосуды, изготовленные из металла, в особенности MDI-сосуды из алюминия или его сплава.

Размер частиц конкретного (например микронизированного) лекарственного препарата должен быть таким, чтобы обеспечить вдыхание по существу всего лекарственного препарата в легкие при введении аэрозольного препарата и следовательно, он должен составлять менее 100 микрон, желательно менее 20 мкм и предпочтительно в интервале 1-10 мкм, например 1-5 мкм.

Окончательный аэрозольный лекарственный препарат желательно содержит 0,005-10 мас.%, в частности 0,005-5 мас.%, в особенности 0,01-1,0 мас.% лекарственного средства по отношению к общей массе препарата.

Следующий аспект настоящего изобретения представляет собой дозирующий ингалятор с внутренними металлическими поверхностями, частично или полностью покрытыми одним или несколькими фторуглеродными полимерами, возможно в сочетании с одним или несколькими полимерами нефторуглеродной природы, для диспергирования ингаляционного лекарственного препарата, содержащего салметерол (или его соль) и фторуглеродный пропеллент, возможно в сочетании с одним или несколькими другими фармакологически активными агентами и одним или несколькими эксципиентами.

Частный аспект настоящего изобретения представляет собой MDI с внутренними металлическими поверхностями, частично или существенно полностью покрытыми PFA или PEB, или смешанными системами фторполимерных смол, такими как PTFE-PES, с первичным покрытием полиамидимидом или полиэфирсульфоном или без него, для дозирования определенного здесь ранее лекарственного препарата. Предпочтительные лекарственные препараты для применения в данном MDI состоят главным образом из салметерола (или его соли, например ксинафоата), возможно в сочетании с одним или несколькими другими фармакологически активными агентами, в частности пропионатом флутиказона или его физиологически приемлемым сольватом, и фторуглеродного пропелланта, в частности 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропана или их смеси, и в особенности 1,1,1,2-тетрафторэтана. MDI-сосуд предпочтительно изготавливают из алюминия или его сплава.

MDI-сосуды могут быть покрыты с помощью известных способов металлического покрытия. Например, заготовки металла, а именно алюминия или нержавеющей стали, в виде рулона можно предварительно покрыть и термически обработать перед тем, как отштамповать или вытянуть в форме сосуда. Этот способ хорошо подходит для крупномасштабного производства по двум причинам. Во-первых, способ покрытия рулонообразных заготовок хорошо разработан, и некоторые производители могут на заказ выпускать металлические заготовки в виде рулонов с покрытием, отличающиеся стандартным единообразием и широким интервалом по толщине. Во-вторых, предварительно обработанная заготовка может быть отштампована или вытянута с большой скоростью и точностью в основном теми же самыми способами, которые используются для вытягивания и штамповки заготовок без покрытия.

Другие способы получения сосудов с покрытием включают в себя сухое электростатическое покрытие изготовленных заранее MDI-сосудов порошком или покрытие их изнутри напылением смеси фторированный полимер/полимер с последующим отверждением. Изготовленные заранее MDI-сосуды можно также окунуть в образующую покрытие смесь фторуглеродный полимер/полимер с последующим отверждением, что делает их покрытыми как изнутри, так и снаружи. Смесь фторуглеродный полимер/полимер кроме этого может быть залита внутрь MDI-сосудов с последующим выливанием, в результате чего полимерное покрытие остается на внутренней поверхности сосудов. Для упрощения технологии производства удобно изготовленные заранее MDI-сосуды покрывать смесью фторированный полимер/полимер с помощью напыления.

Смесь фторуглеродный полимер/полимер также может быть образована *in situ* на стенках сосуда с использованием полимеризации фторуглеродных мономеров в плазме. Фторуглеродная полимерная пленка может быть сформирована выдуванием внутрь MDI-сосудов с образованием оболочек. В качестве исходного материала для получения пленки могут быть использованы различные фторуглеродные полимеры, такие как ETFE, FEP и PTFE.

Подходящая для отверждения температура зависит от выбранной для образования покрытия смеси фторуглеродный полимер/полимер и применяемого способа покрытия. Однако в случае листового покрытия и покрытия напылением обычно требуются температуры, превышающие точку плавления полимера, например приблизительно на 50°C выше точки плавления, в течение промежутка времени вплоть до приблизительно 20 мин, а именно от приблизительно 5 до 10 мин, например в течение приблизительно 8 мин или как необходимо. Для приведенных ранее предпочтительных и наиболее предпочтительных смесей фторуглеродный полимер/полимер температуры отверждения лежат в интервале от приблизительно 300°C до приблизительно 400°C, например подходят температуры приблизительно от 350 до 380°C. Для полимеризации в плазме обычно можно использовать температуры, лежащие в интервале от приблизительно 20°C до приблизительно 100°C.

Описанные в настоящем изобретении MDI могут быть изготовлены известными способами (Вугоп; патент США 5,345,980) с заменой обычных сосудов на сосуды с покрытием смесью фторированный полимер/полимер. То есть, салметерол или его соль и другие компоненты препарата вводят в сосуд для аэрозоля, покрытый смесью фторированный полимер/полимер. Сосуд соединяют с крышкой, которой обжимают выходное отверстие. Суспензия лекарственного средства в жидком фторуглеродном пропелланта может быть введена через дозирующий клапан, как описано (патент США 5,345,980).

Описанные в настоящем изобретении MDI с внутренним покрытием смесью фторуглеродный полимер/полимер могут быть применимы в медицинской практике точно так же, как и используемые в настоящее время MDI без покрытия. Однако MDI по изобретению особенно полезны для хранения и дозирования ингаляционных лекарственных препаратов с гидрофторалкановыми фторуглеродными пропеллантами, такими как 134а, с небольшим содержанием, либо по существу не содержащих эксципиента, которые имеют тенденцию к отложению или прилипанию к внутренней стороне стенок и других частей MDI-системы. В определенных случаях преимущество имеет дозирование ингаляционного лекарственного препарата, не содержащего по существу эксципиента, например в случае, когда у пациента может быть аллергия

на эксципиент, либо когда лекарственное средство реагирует с эксципиентом.

MDI, содержащие лекарственные препараты, описанные здесь выше, MDI-системы и их использование для лечения респираторных заболеваний, например астмы, составляют дальнейшие аспекты настоящего изобретения.

Специалистам ясно, что модификации описанного здесь изобретения можно легко осуществить, не выходя за пределы сущности данного изобретения. Защита будет предоставлена всем описанным здесь изобретениям, включая любые подобные модификации.

Следующие неограничивающие примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения.

Пример 1.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) были покрыты с помощью напыления (Livingstone Coatings, Charlotte, NC) первичным покрытием (DuPont 851-204) с отверждением в соответствии со стандартной методикой фирмы-поставщика, после чего их еще раз покрывали с помощью напыления или FEP, или PFA (DuPont 856-200 и 867-200, соответственно) с отверждением в соответствии с той же стандартной методикой. Толщина покрытий составляет приблизительно от 10 до 50 мм. Далее из указанных сосудов вытесняют воздух (заявка РСТ номер WO 94/22722 (PCT/EP 94/00921)), их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 4 мг ксинафоата (гидроксиафоата) салметерола в приблизительно 12 г P134а.

Пример 2. Стандартную алюминиевую пластину толщиной 0,46 мм (United Aluminium) покрывали FEP (DuPont 856-200) с помощью напыления (DuPont Wilmington, DE) с последующим отверждением. Указанной пластине далее придавали форму сосудов методом глубокой вытяжки (Presspart Inc., Cary, NC). Из этих сосудов затем вытесняли воздух, их отверстия обжимали клапанами и через клапан заполняли суспензией, состоящей из приблизительно 2,5 мг ксинафоата (гидроксиафоата) салметерола в приблизительно 7,5 г P134а.

Пример 3. Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают с помощью напыления смесью PTFE-PES (DuPont), используя ее в качестве единственного покрытия, с последующим отверждением в соответствии со стандартной методикой фирмы-поставщика. Толщина покрытий составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 6,1 мг микронизированного ксинафоата салметерола в приблизительно 12 г P134а.

Пример 4.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают смесью PTFE-FEP-полиамидимид (DuPont) с помощью напыления с последующим отверждением в соответствии со стандартной методикой фирмы-поставщика. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 6,1 мг микронизированного ксинафоата салметерола в приблизительно 12 г P134a.

Пример 5.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают порошком FEP (DuPont FEP 532) с помощью напыления, используя пистолет для нанесения порошкового материала в электростатическом поле. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 6,1 мг микронизированного ксинафоата салметерола в приблизительно 12 г P134a.

Пример 6.

Стандартную алюминиевую пластину толщиной 0,46 мм (United Aluminium) покрывают FEP-бензогуанином с помощью напыления с последующим отверждением. Указанной пластине далее придают форму сосудов методом глубокой вытяжки. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 6,1 мг микронизированного ксинафоата салметерола в приблизительно 12 г P134a.

Пример 7.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают водной дисперсией PFA (Hoechst PFA6900n) с помощью напыления с последующим отверждением. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 6,1 мг микронизированного ксинафоата салметерола в приблизительно 12 г P134a, соответственно.

Пример 8.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают с помощью напыления смесью PTFE-PES (DuPont), используя ее в качестве единственного покрытия, с последующим отверждением в соответствии со стандартной методикой фирмы-поставщика. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 4,25 мг

микронизированного ксинафоата салметерола в приблизительно 8 г P134a.

Пример 9.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают смесью PTFE-FEP-полиамидимид (DuPont) с помощью напыления с последующим отверждением в соответствии со стандартной методикой фирмы-поставщика. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 4,25 мг тонкоизмельченного ксинафоата салметерола в приблизительно 8 г P134a.

Пример 10.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают порошком FEP (DuPont FEP 532) с помощью напыления, используя пистолет для нанесения порошкового материала в электростатическом поле. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 4,25 мг микронизированного ксинафоата салметерола в приблизительно 8 г P134a.

Пример 11.

Стандартную алюминиевую пластину толщиной 0,46 мм (United Aluminium) покрывают FEP-бензогуанином с помощью напыления с последующим отверждением. Указанной пластине далее придают форму сосудов методом глубокой вытяжки. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 4,25 мг микронизированного ксинафоата салметерола в приблизительно 8 г P134a.

Пример 12.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают водной дисперсией PFA (Hoechst PFA6900n) с помощью напыления с последующим отверждением. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 4,25 мг микронизированного ксинафоата салметерола в приблизительно 8 г P134a.

Пример 13.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают с помощью напыления смесью PTFE-PES (DuPont), используя ее в качестве единственного покрытия, с последующим отверждением в соответствии со стандартной методикой фирмы-поставщика. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжима-

ют клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 6,4 мг тонкоизмельченного ксинафоата салметерола с приблизительно 8,8 мг, 22 мг или 44 мг микронизированного пропионата флутиказона в приблизительно 12 г P134a.

Пример 14.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают смесью PTFE-FEP-полиамидимид (DuPont) с помощью напыления с последующим отверждением в соответствии со стандартной методикой фирмы-поставщика. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 6,4 мг микронизированного ксинафоата салметерола с приблизительно 8,8 мг, 22 мг или 44 мг микронизированного пропионата флутиказона в приблизительно 12 г P134a.

Пример 15.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают порошком FEP (DuPont FEP 532) с помощью пистолета для нанесения порошкового материала в электростатическом поле. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 6,4 мг микронизированного ксинафоата салметерола с приблизительно 8,8 мг, 22 мг или 44 мг микронизированного пропионата флутиказона в приблизительно 12 г P134a.

Пример 16.

Стандартную алюминиевую пластину толщиной 0,46 мм (United Aluminium) покрывают FEP-бензогуанамином с помощью напыления с последующим отверждением. Указанной пластине далее придают форму сосудов методом глубокой вытяжки. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 6,4 мг микронизированного ксинафоата салметерола с приблизительно 8,8 мг, 22 мг или 44 мг микронизированного пропионата флутиказона в приблизительно 12 г P134a.

Пример 17.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают водной дисперсией PFA (Hoechst PFA6900n) с помощью напыления с последующим отверждением. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 6,4 мг микронизированного ксинафоата салметерола с приблизительно 8,8 мг, 22 мг или 44 мг микронизированного про-

пионата флутиказона в приблизительно 12 г P134a.

Пример 18.

Стандартные MDI-сосуды емкостью вместимостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают с помощью напыления смесью PTFE-PES (DuPont), используя ее в качестве единственного покрытия, с последующим отверждением в соответствии со стандартной методикой фирмы-поставщика. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 4 мг микронизированного ксинафоата салметерола с приблизительно 5,5 мг, 13,8 мг или 27,5 мг микронизированного пропионата флутиказона в приблизительно 8 г P134a.

Пример 19.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают смесью PTFE-FEP-полиамидимид (DuPont) с помощью напыления с последующим отверждением в соответствии со стандартной методикой фирмы-поставщика. Толщина покрытий составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 4 мг микронизированного ксинафоата салметерола с приблизительно 5,5 мг, 13,8 мг или 27,5 мг микронизированного пропионата флутиказона в приблизительно 8 г P134a.

Пример 20.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают порошком FEP (DuPont FEP 532) с помощью пистолета для нанесения порошкового материала в электростатическом поле. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 4 мг микронизированного ксинафоата салметерола с приблизительно 5,5 мг, 13,8 мг или 27,5 мг микронизированного пропионата флутиказона в приблизительно 8 г P134a.

Пример 21.

Стандартную алюминиевую пластину толщиной 0,46 мм (United Aluminium) покрывают FEP-бензогуанамином с помощью напыления с последующим отверждением. Указанной пластине далее придают форму сосудов методом глубокой вытяжки. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 4 мг микронизированного ксинафоата салметерола с приблизительно 5,5 мг, 13,8 мг или 27,5 мг микронизированного пропионата флутиказона в приблизительно 8 г P134a.

Пример 22.

Стандартные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) покрывают водной дисперсией PFA (Hoechst PFA6900n) с помощью напыления с последующим отверждением. Толщина покрытия составляет приблизительно от 1 до 20 мкм. Из этих сосудов затем вытесняют воздух, их отверстия обжимают клапанами и через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 4 мг микронизированного ксинафоата салметерола с приблизительно 5,5 мг, 13,8 мг или 27,5 мг микронизированного пропионата флутиказона в приблизительно 8 г P134a.

Примеры 23-28.

Повторяют примеры 3-7, за исключением того, что сосуды через клапан заполняют суспензией, состоящей из приблизительно 9,6 мг микронизированного ксинафоата салметерола в приблизительно 21,4 г P227.

Примеры 29-33.

Повторяют примеры 3-7, за исключением того, что сосуды через клапан заполняют приблизительно 9,6 мг микронизированного ксинафоата салметерола в приблизительно 182 мг этанола и приблизительно 18,2 г P134a.

Примеры 34-64.

Повторяют примеры 3-33, за исключением того, что используют модифицированные MDI-сосуды емкостью 12,5 мл (Presspart Inc., Cary, NC) с основанием эллипсоидной формы.

Установлено, что доза, выдаваемая протестированными MDI в условиях, копирующих условия их применения, остается постоянной по сравнению с контрольными MDI, содержащими сосуды без покрытия, демонстрирующими значительное уменьшение выдаваемой дозы по мере их использования.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Дозирующий ингалятор, часть внутренних поверхностей которого или все внутренние поверхности которого покрыты полимерной смесью, содержащей один или более чем один фторуглеродный полимер в сочетании с одним или более чем одним нефторуглеродным полимером, для подачи ингаляционного лекарственного препарата, содержащего салметерол или его физиологически приемлемую соль и фторуглеродный пропелланта, возможно в сочетании с одним или более чем одним другим фармакологически активным агентом либо одним или более чем одним эксципиентом.

2. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что содержит указанный лекарственный препарат.

3. Ингалятор по п.2, отличающийся тем, что указанный лекарственный препарат дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

4. Ингалятор по п.2 или 3, отличающийся тем, что указанный лекарственный препарат дополнительно содержит полярный соразстворитель.

5. Ингалятор по п.2, отличающийся тем, что указанный лекарственный препарат содержит полярный соразстворитель в количестве от 0,01 до 5 мас.% относительно пропелланта, причем препарат по существу не содержит поверхностно-активного вещества.

6. Ингалятор по любому из пп.2-5, отличающийся тем, что указанный лекарственный препарат содержит салметерол или его физиологически приемлемую соль в сочетании с противовоспалительным стероидом или антиаллергическим средством.

7. Ингалятор по п.6, отличающийся тем, что указанный лекарственный препарат содержит ксинафоат салметерола в сочетании с пропионатом флутиказона.

8. Ингалятор по п.2, отличающийся тем, что указанный лекарственный препарат состоит по существу из салметерола или его физиологически приемлемой соли, возможно в сочетании с одним или несколькими другими фармакологически активными агентами, и фторуглеродного пропелланта.

9. Ингалятор по п.8, отличающийся тем, что указанный лекарственный препарат состоит по существу из салметерола или его физиологически приемлемой соли в сочетании с противовоспалительным стероидом или антиаллергическим средством.

10. Ингалятор по п.9, отличающийся тем, что указанный лекарственный препарат состоит по существу из салметерола или его физиологически приемлемого сольвата в сочетании с пропионатом флутиказона или его физиологически приемлемым сольватом.

11. Ингалятор по п.2, отличающийся тем, что указанный лекарственный препарат состоит из салметерола или его физиологически приемлемой соли и фторуглеродного пропелланта.

12. Ингалятор по любому из пп.2-11, отличающийся тем, что салметерол присутствует в форме ксинафоата.

13. Ингалятор по любому из пп.2-12, отличающийся тем, что фторуглеродный пропелланта представляет собой 1,1,1,2-тетрафторэтан, или 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан, или их смеси.

14. Ингалятор по п.13, отличающийся тем, что фторуглеродный пропелланта представляет собой 1,1,1,2-тетрафторэтан.

15. Ингалятор по любому из пп.1-14, содержащий сосуд, изготовленный из металла, причем часть внутренних металлических поверхностей или все внутренние металлические поверхности покрыты.

16. Ингалятор по п.15, отличающийся тем, что металл представляет собой алюминий или его сплав.

17. Ингалятор по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что указанный фторуглеродный полимер представляет собой перфторуглеродный полимер.

18. Ингалятор по п.17, отличающийся тем, что указанный фторуглеродный полимер выбирают из PTFE, PFA, FEP и их смесей.

19. Ингалятор по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что указанный фторуглеродный полимер находится в сочетании с нефторуглеродным полимером, выбранным из полиамида, полиимида, полиамидимида, полиэфирсульфона, полифениленсульфида и аминокформальдегидных терморактивных смол.

20. Ингалятор по п.19, отличающийся тем, что указанный фторуглеродный полимер находится в сочетании с нефторуглеродным полиме-

ром, выбранным из полиамидимида и полиэфирсульфона.

21. Ингалятор по любому из пп.1-20, отличающийся тем, что указанная полимерная смесь содержит PTFE и полиэфирсульфон.

22. Ингалятор по любому из пп.1-21, отличающийся тем, что содержит по существу эллипсоидальное основание.

23. Ингаляционная дозирующая система, содержащая дозирующий ингалятор по любому из пп.1-22, вмонтированный в соответствующее каналобразующее приспособление для пероральной или назальной ингаляции лекарственного препарата.

24. Применение ингаляционной дозирующей системы по п.23 для лечения респираторных заболеваний.

