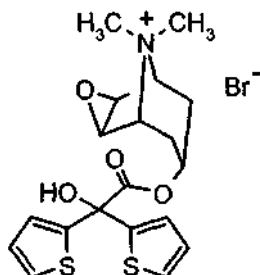


Настоящее изобретение относится к содержащим тиотропий порошковым препаратам для ингаляции, к способу их получения, а также к их применению для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний дыхательных путей, прежде всего для лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и астмы.

#### Предпосылки создания изобретения

Тиотропийбромид известен из заявки EP 418716 A1 и имеет следующую химическую структуру:



Тиотропийбромид является высокоэффективным антихолинергическим средством с длительно сохраняющимся действием, которое можно использовать для лечения заболеваний дыхательных путей, прежде всего для лечения хронического обструктивного заболевания легких и астмы. Под тиотропием подразумевается свободный катион аммония.

Для лечения указанных выше заболеваний действующее вещество наиболее целесообразно вводить в организм путем ингаляции. Помимо ингаляционного введения в организм обладающих бронхолитическим действием соединений в виде дозируемых аэрозолей или ингаляционных растворов особое значение имеет также ингаляционное введение в организм таких действующих веществ в виде содержащих их ингаляционных порошков.

При применении действующих веществ, обладающих особо высокой активностью, для достижения требуемого терапевтического эффекта разовая доза препарата должна содержать действующее вещество лишь в небольшом количестве. В подобных случаях для получения ингаляционного порошка входящее в его состав действующее вещество необходимо разбавлять пригодными для этой цели вспомогательными веществами. Свойства ингаляционного порошка из-за высокого содержания в нем вспомогательного вещества в значительной степени зависят от выбора соответствующего вспомогательного вещества. При выборе вспомогательного вещества особое значение имеют размеры его частиц. При этом, чем мельче частицы вспомогательного вещества, тем обычно хуже его подвижность (текучесть). Однако хорошая подвижность порошка является, как очевидно, одним из основополагающих факторов, определяющим высокую точность дозирования при расфасовывании препарата и его дроблении на разовые дозы, например, при изготовлении капсул с ингаляционными порошками (ингалеток) или при отмеривании пациентом индивидуальной дозы препарата до пользования ингалятором для порошков, содержимое которого рассчитано на многократное введение. Помимо этого размеры частиц вспомогательного вещества оказывают существенное влияние на степень опорожнения вставленных в ингалятор капсул при его использовании. Размеры частиц вспомогательного вещества, как было установлено, существенно влияют и на ингалируемую долю действующего вещества в ингаляционном порошке. Под "ингалируемой", соответственно, "способной к ингаляции" долей действующего вещества в ингаляционном порошке имеется в виду содержание в нем тех частиц, которые при ингаляции достаточно глубоко проникают вместе с вдыхаемым воздухом в разветвления легких. Для достижения подобного эффекта размеры частиц порошка должны составлять от 1 до 10 мкм, предпочтительно менее 6 мкм.

В основу настоящего изобретения была положена задача получить содержащий тиотропий порошок, который при высокой точности его дозирования (что относится к расфасовываемому в каждую капсулу для ингаляции на предприятии-изготовителе количеству действующего вещества и порошковой смеси, а также к выдаваемому из каждой капсулы при ингаляции и попадающему в дыхательные пути и легкие количеству действующего вещества) и при незначительном разбросе параметров между различными партиями продукции обеспечивал бы введение в организм действующего вещества с высокой его ингалируемой долей. Еще одна задача настоящего изобретения состояла в получении содержащего тиотропий ингаляционного порошка, который обеспечивал бы высокую степень опорожнения содержащих его капсул вне зависимости от того, предполагается ли, например, его вводить в организм пациента с помощью ингалятора, описанного, например, в WO 94/28958, или применять *in vitro* с помощью импактора или импингера.

Тот факт, что тиотропий, и прежде всего тиотропийбромид, уже в исключительно низких дозах обладает высоким терапевтическим эффектом, предъявляет и другие требования к ингаляционному порошку, применяемому с высокой точностью дозирования. Из-за низкой, необходимой для достижения требуемого терапевтического эффекта концентрации действующего вещества в ингаляционном порошке важно обеспечить высокую степень однородности порошковой смеси и уменьшить до минимума колебание условий диспергирования от одной партии капсул с порошком к другой. При этом и однородность

порошковой смеси, и минимальный разброс параметров дисперсности являются решающими факторами, которые обеспечивают выдачу ингалируемой доли действующего вещества в постоянно высоких количествах с высокой степенью воспроизводимости и, тем самым, с минимально возможными колебаниями.

В соответствии с этим еще одна задача настоящего изобретения состояла в получении содержащего тиотропий ингаляционного порошка, который отличался бы высокой степенью однородности и равномерностью дисперсных частиц. Задача изобретения состояла также в получении ингаляционного порошка, который обеспечивал бы возможность введения в организм действующего вещества с исключительно малыми колебаниями его ингалируемой доли.

Содержащие тиотропий ингаляционные порошки, которые удовлетворяют вышеуказанным требованиям, известны, например, из WO 02/30389. Основная отличительная особенность таких ингаляционных порошков состоит в том, что они наряду с действующим веществом тиотропием в виде одной из его фармакологически приемлемых солей содержат также вспомогательное вещество, которое получают смешением его фракций, представленных в виде частиц меньших размеров, с его же фракциями, представленными в виде частиц больших размеров. Однако для приготовления этого известного из WO 02/30389 ингаляционного порошка требуются технические сложные методы его получения, соответственно, смешения. Поэтому еще одна задача настоящего изобретения состояла в том, чтобы предложить ингаляционные порошки, которые не только позволяли бы решить вышеуказанные задачи, но и которые можно было бы получать более простым в техническом отношении путем.

Степень опорожнения содержащей порошок емкости (т.е. емкости, из которой выдается содержащий действующее вещество ингаляционный порошок в целях его введения в организм путем ингаляции) играет важную роль хотя и не исключительно, но все же не в последнюю очередь при введении в организм ингаляционных порошков из содержащих их капсул. При выходе порошкового препарата из содержащей его емкости лишь в небольшом из-за малой, соответственно, низкой степени ее опорожнения количестве внутри емкости (например, капсулы) остаются значительные количества содержащего действующее вещество ингаляционного порошка, который уже не может использоваться пациентом в терапевтических целях. В результате приходится увеличивать дозировку действующего вещества в порошковой смеси с тем, чтобы количество действующего вещества в одной порции ингаляционного порошка, выдаваемого из содержащей его емкости, было достаточным для достижения требуемого терапевтического эффекта.

С учетом этого еще одна задача настоящего изобретения состояла в получении ингаляционного порошка, свойства которого обеспечивали бы возможность эффективного опорожнения содержащей его емкости.

#### **Подробное описание изобретения**

Согласно изобретению неожиданно было установлено, что указанные выше задачи удается решить с помощью предлагаемых в изобретении порошковых препаратов для ингаляции (ингаляционных порошков), которые более подробно рассмотрены ниже.

В соответствии с этим в настоящем изобретении предлагаются ингаляционные порошки, содержащие тиотропий в количестве от 0,001 до 3% в смеси с физиологически безвредным вспомогательным веществом и отличающиеся тем, что вспомогательное вещество представлено в виде частиц, средний размер которых составляет от 10 до 50 мкм и среди которых 10% приходится на долю мелкой фракции частиц с размером от 0,5 до 6 мкм, и имеет удельную поверхность от 0,1 до 2 м<sup>2</sup>/г.

Под средним размером (или средней крупностью) частиц при этом в данном контексте подразумевается размер 50% всех частиц, объемное распределение которых по крупности определяли с помощью лазерного дифрактометра методом сухого диспергирования. Аналогичным образом под мелкой фракцией, на долю которой приходится 10%, в данном контексте подразумевается фракция, составляющая 10% от всего количества частиц, объемное распределение которых по крупности определяли с помощью лазерного дифрактометра. Иными словами, под мелкой фракцией, на долю которой приходится 10%, в контексте настоящего изобретения имеется в виду фракция частиц с размером, который имеют не более 10% частиц от всего их количества (в пересчете на их объемное распределение по крупности).

Под удельной поверхностью порошка в контексте настоящего изобретения подразумевается отношение к массе площадь поверхности порошка, определяемая по наблюдаемой при температуре кипения жидкого азота изотерме абсорбции N<sub>2</sub> (метод Брунауэра-Эммета-Теллера, или сокращенно БЭТ-метод).

Согласно изобретению предпочтительны ингаляционные порошки, содержащие тиотропий в количестве от 0,01 до 2%. Более предпочтительны ингаляционные порошки с содержанием в них тиотропия от примерно 0,03 до 1%, предпочтительно от 0,05 до 0,6%, наиболее предпочтительно от 0,06 до 0,3%. Особенно предпочтительны согласно изобретению ингаляционные порошки, содержащие тиотропий в количестве от примерно 0,08 до 0,22%.

Под тиотропием подразумевается свободный катион аммония. Под термином "действующее вещество" при его использовании в описании настоящего изобретения подразумевается тиотропий в сочетании с соответствующим противоионом. Таким противоионом (анионом) предпочтительно является хлорид, бромид, иодид, метансульфонат или паратолуолсульфонат. Из числа этих анионов предпочтителен бромид. В соответствии с этим в изобретении в предпочтительном варианте предлагаются ингаляционные порошки, содержащие тиотропийбромид в количестве от 0,0012 до 3,6%, предпочтительно от 0,012 до 2,4%. Особый интерес согласно изобретению представляют ингаляционные порошки, содержащие

тиотропийбромид в количестве примерно от 0,036 до 1,2%, предпочтительно от 0,06 до 0,72%, наиболее предпочтительно от 0,072 до 0,36%. В соответствии с изобретением особенно предпочтительны ингаляционные порошки с содержанием тиотропийбромида примерно от 0,096 до 0,264%.

Тиотропийбромид, который предпочтительно использовать в предлагаемых в изобретении ингаляционных порошках, может содержать молекулы использовавшегося для его кристаллизации растворителя. Для получения предлагаемых в изобретении содержащих тиотропий ингаляционных порошков предпочтительно использовать гидраты тиотропийбромида. Наиболее предпочтительно при этом использовать известный из WO 02/30928 кристаллический моногидрат тиотропийбромида. Этот кристаллический моногидрат тиотропийбромида отличается наличием проявляющегося при его термическом анализе путем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при скорости нагрева 10К/мин эндотермического максимума, приходящегося на температуру  $230 \pm 5^\circ\text{C}$ . Помимо этого такой кристаллический моногидрат тиотропийбромида отличается наличием в его ИК-спектре полос, соответствующих волновым числам 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 и  $720\text{ см}^{-1}$ . Подобный кристаллический моногидрат тиотропийбромида по данным рентгеноструктурного анализа монокристаллов имеет далее простую моноклинную ячейку следующих размеров:  $a=18,0774\text{ \AA}$ ,  $b=11,9711\text{ \AA}$ ,  $c=9,9321\text{ \AA}$ ,  $\beta=102,691^\circ$ ,  $V=2096,96\text{ \AA}^3$ .

В соответствии с этим в изобретении в предпочтительном варианте предлагаются ингаляционные порошки, содержащие моногидрат тиотропийбромида в количестве от 0,0013 до 3,75%, предпочтительно от 0,0125 до 2,5%. Согласно изобретению особый интерес представляют ингаляционные порошки с содержанием в них моногидрата тиотропийбромида примерно от 0,0375 до 1,25%, предпочтительно от 0,0625 до 0,75%, наиболее предпочтительно от 0,075 до 0,375%. Особенно предпочтительны согласно изобретению ингаляционные порошки, содержащие моногидрат тиотропийбромида в количестве примерно от 0,1 до 0,275%.

В соответствии с настоящим изобретением приведенные выше в процентах данные во всех случаях, если не указано иное, представляют собой массовые проценты (мас.%).

В наиболее предпочтительных ингаляционных порошках средний размер частиц вспомогательного вещества составляет от 12 до 35 мкм, особенно предпочтительно от 13 до 30 мкм. Наиболее предпочтительны далее, прежде всего, те ингаляционные порошки, в которых размер частиц вспомогательного вещества в мелкой фракции, на долю которой приходится 10% от всего количества частиц вспомогательного вещества, составляет примерно от 1 до 4 мкм, предпочтительно примерно от 1,5 до 3 мкм.

Согласно изобретению предпочтительны далее те ингаляционные порошки, в которых используется вспомогательное вещество с удельной поверхностью от 0,2 до  $1,5\text{ м}^2/\text{г}$ , предпочтительно от 0,3 до  $1,0\text{ м}^2/\text{г}$ .

Используемые в предлагаемых в изобретении ингаляционных порошках вспомогательные вещества с требуемым размером частиц получают путем размола и/или просеивания (грохочения) традиционными, известными из уровня техники методами. Под используемыми в предлагаемых в изобретении ингаляционных порошках вспомогательными веществами преимущественно имеются в виду вспомогательные вещества не в виде их смесей, получаемых смешением фракций одного и того же вспомогательного вещества с различным средним размером частиц.

В качестве примера физиологически совместимых вспомогательных веществ, которые могут использоваться для получения ингаляционных порошков в предлагаемых в изобретении ингаляционных порошках, можно назвать моносахариды (например, глюкозу или арабинозу), дисахариды (например, лактозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу), олиго- и полисахариды (например, декстраны), полиспирты (например, сорбит, маннит, ксилит) или соли (например, хлорид натрия, карбонат кальция). Предпочтительно применять моно- или дисахариды, при этом особенно предпочтительно применение лактозы или глюкозы, прежде всего, но не исключительно, в форме их гидратов. Особенно предпочтительным согласно изобретению является применение в качестве вспомогательного вещества лактозы, наиболее предпочтительно в виде ее моногидрата.

В предлагаемых в изобретении порошковых препаратах предпочтительно использовать вспомогательные вещества с высокой степенью кристалличности. Степень кристалличности можно оценить на основе высвобождающейся при растворении вспомогательного вещества теплоты (энтальпии растворения). В случае моногидрата лактозы, который является наиболее предпочтительным для применения в предлагаемых в изобретении ингаляционных порошках вспомогательным веществом, предпочтительно применять лактозу с энтальпией растворения не менее 45 Дж/г, предпочтительно не менее 50 Дж/г, наиболее предпочтительно не менее 52 Дж/г.

Одна из отличительных особенностей предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков состоит в возможности их введения в организм со стабильно высокой точностью однократной дозировки. При этом колебания вводимых за 1 раз количеств ингаляционного порошка составляют менее 8%, предпочтительно менее 6%, наиболее предпочтительно менее 4%, от номинального количества.

После отмеривания взвешиванием необходимых порций исходных материалов из вспомогательного вещества и действующего вещества с использованием известных из уровня техники методов приготавливают ингаляционный порошок. При этом можно сослаться, например, на публикацию WO 02/30390. В соответствии с этим предлагаемые в изобретении ингаляционные порошки можно получать, например, описанным ниже методом.

В рассмотренных ниже методах получения ингаляционных порошков указанные компоненты при-

меняют в массовых количествах, которые соответствуют количествам, указанным выше при описании составов ингаляционных порошков.

Сначала вспомогательное вещество и действующее вещество загружают в соответствующий смеситель. Средний размер частиц используемого действующего вещества составляет от 0,5 до 10 мкм, предпочтительно от 1 до 6 мкм, наиболее предпочтительно от 2 до 5 мкм. Действующее вещество и вспомогательное вещество предпочтительно подавать в смеситель через сито или ситовый гранулятор с размером отверстий сита от 0,1 до 2 мм, более предпочтительно от 0,3 до 1 мм, наиболее предпочтительно от 0,3 до 0,6 мм. При этом в смеситель предпочтительно сначала загружать вспомогательное вещество, а затем подавать в смеситель действующее вещество. При такой технологии смешения оба компонента предпочтительно подавать отдельными порциями. При этом наиболее предпочтительным является поочередное, послойное просеивание обоих компонентов. Вспомогательное вещество можно смешивать с действующим веществом уже в процессе подачи обоих этих компонентов в смеситель. Более предпочтительно, однако, начинать смешение обоих компонентов только после их послойного просеивания.

В том случае, когда используемое при получении ингаляционного порошка описанным выше методом действующее вещество не представлено сразу же после его химического получения в кристаллической форме с частицами, размер которых соответствует указанным выше значениям, его можно подвергать размолу (так называемой микронизации) для доведения среднего размера его частиц до величины, которая удовлетворяет вышеуказанным параметрам. При применении в качестве действующего вещества наиболее предпочтительного согласно изобретению кристаллического моногидрата тиотропийбромида, который описан в WO 02/30928, для микронизации такой кристаллической модификации действующего вещества наиболее целесообразно использовать рассмотренный ниже метод. Для проведения этого процесса можно использовать традиционные мельницы. Микронизацию предпочтительно при этом проводить в условиях, исключающих доступ влаги, наиболее предпочтительно с использованием соответствующего инертного газа, например азота. Для применения в указанных выше целях как особо предпочтительные зарекомендовали себя пневматические струйные мельницы, в которых измельчение размалываемого материала происходит в результате соударений частиц между собой, а также в результате их удара о стенку помольной камеры. В качестве рабочего газа в подобного типа мельницах согласно изобретению предпочтительно использовать азот. Размалываемый материал перемещается/транспортируется рабочим газом при особых значениях давления (рабочего давления). В соответствии с настоящим изобретением такое рабочее давление обычно устанавливают на значение в интервале от примерно 2 до примерно 8 бар, предпочтительно от примерно 3 до примерно 7 бар, наиболее предпочтительно от примерно 3,5 до примерно 6,5 бар. Размалываемый материал подается в пневматическую струйную мельницу с помощью транспортирующего газа при особых значениях давления (давления подачи). Согласно настоящему изобретению оптимальное давление подачи составляет от примерно 2 до примерно 8 бар, предпочтительно от примерно 3 до примерно 7 бар, наиболее предпочтительно от примерно 3,5 до примерно 6 бар. В качестве транспортирующего газа также предпочтительно использовать инертный газ, в качестве которого также наиболее предпочтительно применять азот. Размалываемый материал (кристаллический моногидрат тиотропийбромида) можно при этом подавать в мельницу со скоростью или расходом примерно от 5 до 35 г/мин, предпочтительно примерно от 10 до 30 г/мин. В качестве не ограничивающего объема изобретения примера пневматической струйной мельницы, которую можно использовать в предусмотренных изобретением целях, можно назвать 2-дюймовую микронную коллоидную мельницу, снабженную рабочим кольцом с отверстием 0,8 мм, фирмы Sturtevant Inc., расположенной по адресу: 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA. При использовании этой мельницы процесс размолы предпочтительно проводят при следующих параметрах:

Рабочее давление	Примерно 4,5-6,5 бар
Давление подачи	Примерно 4,5-6,5 бар
Скорость подачи размалываемого материала	Примерно 17-21 г/мин

Полученный таким путем размолотый продукт после этого подвергают дальнейшей переработке при указанных ниже особых условиях. С этой целью полученный микронизированный продукт выдерживают в атмосфере водяного пара с температурой от 15 до 40°C, предпочтительно от 20 до 35°C, наиболее предпочтительно от 25 до 30°C, при относительной влажности, равной по меньшей мере 40%. Более предпочтительно выдерживать микронизированный продукт при относительной влажности, составляющей от 50 до 95%, более предпочтительно от 60 до 90%, наиболее предпочтительно от 70 до 80%. Под относительной влажностью (ОВ) подразумевается отношение упругости водяного пара (парциального давления водяного пара) к упругости насыщенного водяного пара при той же температуре. Полученный в результате описанного выше процесса размолы микронизированный продукт предпочтительно выдерживать при указанных выше условиях в течение по меньшей мере 6 ч. Более предпочтительно, однако, выдерживать микронизированный продукт при описанных выше условиях в течение периода времени, составляющего от примерно 12 до 48 ч, более предпочтительно от примерно 18 до примерно 36 ч, наиболее предпочтительно от примерно 20 до примерно 28 ч.

Частицы получаемого описанным выше методом предлагаемого в изобретении микронизированного

тиотропийбромида имеют средний размер в пределах от 1,0 до 3,5 мкм, предпочтительно от 1,1 до 3,3 мкм, наиболее предпочтительно от 1,2 до 3,0 мкм, при значении  $Q_{(5,8)}$  более 60%, предпочтительно более 70%, наиболее предпочтительно более 80%. Показатель  $Q_{(5,8)}$  соответствует количеству частиц, размер которых в пересчете на объемное распределение частиц по крупности составляет менее 5,8 мкм. Размер частиц согласно настоящему изобретению определяли методом лазерной дифракции (дифракция Фраунгофера). Более подробная информация касательно метода определения размеров частиц приведена в последующем описании в разделе, посвященном экспериментальной части.

Другим характерным показателем предлагаемого в изобретении микронизированного тиотропия, полученного описанным выше методом, является значение его удельной поверхности, лежащее в пределах от 2 до 5 м<sup>2</sup>/г, предпочтительно от 2,5 до 4,5 м<sup>2</sup>/г, наиболее предпочтительно от 3,0 до 4,0 м<sup>2</sup>/г.

Наиболее предпочтительным объектом настоящего изобретения являются предлагаемые в нем ингаляционные порошки, отличающиеся тем, что они содержат описанный выше микронизированный моногидрат тиотропийбромида.

Настоящее изобретение относится также к применению предлагаемых в нем ингаляционных порошков для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний дыхательных путей, прежде всего для лечения ХОЗЛ и/или астмы.

Предлагаемые в изобретении ингаляционные порошки можно вводить в организм, например, с помощью ингаляторов, в которых разовая доза из расходной емкости выдается с помощью дозирующей камеры (например, согласно US 4570630) или с помощью других устройств (например, согласно DE 3625685 A). Очевидно, что предлагаемые в изобретении ингаляционные порошки предпочтительно расфасовывать в капсулы (с получением так называемых ингалеток), которые применяются в ингаляторах, описанных, например, в WO 94/28958.

Для введения в организм предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков из содержащих их капсул наиболее предпочтительно использовать ингалятор, показанный на прилагаемом к описанию чертеже. Показанный на прилагаемом к описанию чертеже ингалятор отличается наличием корпуса 1 с двумя окошками 2, пластинчатой перегородки 3, в которой предусмотрены впускные отверстия для воздуха и которая снабжена сеткой 5, удерживаемой в собранном состоянии соответствующим крепежным элементом 4, соединенной с пластинчатой перегородкой 3 камеры 6 для капсулы с ингаляционным порошком, сбоку которой (камеры) предусмотрена нажимная кнопка 9, снабженная двумя шлифованными иглами 7 и выполненная подвижной против усилия пружины 8, мундштука 12, который выполнен откидным с возможностью поворота вокруг оси 10, соединяющей его с корпусом 1, пластинчатой перегородкой 3 и колпачком 11, и сквозных отверстий 13 для прохода воздуха, служащих для регулирования аэродинамического сопротивления.

Настоящее изобретение относится далее к применению предлагаемых в нем ингаляционных порошков для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний дыхательных путей, прежде всего для лечения ХОЗЛ и/или астмы, отличающемуся тем, что используют описанный выше и показанный на прилагаемом к описанию чертеже ингалятор.

При расфасовывании предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков в капсулы наиболее предпочтительно использовать капсулы, материал которых выбирают из группы синтетических полимеров, особенно предпочтительно из группы, включающей полиэтилен, поликарбонат, сложные полиэфир, полипропилен и полиэтилентерефталат. Наиболее предпочтительным синтетическим полимером в качестве материала для изготовления капсул является полиэтилен, поликарбонат или полиэтилентерефталат. При изготовлении капсул из полиэтилена, который является одним из предпочтительных согласно изобретению материалов, предпочтительно применять полиэтилен с плотностью от 900 до 1000 кг/м<sup>3</sup>, более предпочтительно от 940 до 980 кг/м<sup>3</sup>, наиболее предпочтительно примерно от 960 до 970 кг/м<sup>3</sup> (полиэтилен высокой плотности). Подобные полимерные материалы согласно изобретению можно перерабатывать в капсулы разнообразными, известными из уровня техники методами. Предпочтительным согласно изобретению методом переработки полимеров является литье под давлением. При изготовлении капсул литьем под давлением согласно наиболее предпочтительному варианту не используют антиадгезионные смазки для извлечения капсул из формы. Для подобного метода изготовления капсул характерны хорошо отработанная на практике технология и особо высокая воспроизводимость.

Еще одним объектом настоящего изобретения являются описанные выше капсулы, содержащие предлагаемый в изобретении ингаляционный порошок, описанный выше. Содержание ингаляционного порошка в таких капсулах может составлять примерно от 1 до 20 мг, предпочтительно примерно от 3 до 15 мг, наиболее предпочтительно примерно от 4 до 12 мг. Предпочтительные согласно изобретению капсулы содержат от 4 до 6 мг ингаляционного порошка. Равным образом предпочтительны согласно изобретению и капсулы для ингаляции, содержащие предлагаемые в изобретении порошковые препараты в количестве от 8 до 12 мг.

Настоящее изобретение относится также к набору для ингаляции, состоящему из одной или нескольких описанных выше капсул, содержащих предлагаемые в изобретении ингаляционные порошки, и ингалятора, показанного на прилагаемом к описанию чертеже.

Настоящее изобретение относится далее к применению описанных выше капсул, содержащих предлагаемые в изобретении ингаляционные порошки, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний дыхательных путей, прежде всего для лечения ХОЗЛ и/или астмы.

Заполненные предлагаемыми в изобретении ингаляционными порошками капсулы изготавливают известными из уровня техники методами путем расфасовывания предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков в пустые капсулы.

Ниже изобретение более подробно рассмотрено на примерах, при этом, однако, объем изобретения не ограничен рассмотренными в этих примерах конкретными вариантами его осуществления.

#### Исходные материалы

##### I) Вспомогательное вещество.

В приведенных ниже примерах в качестве вспомогательного вещества используют моногидрат лактозы. В качестве такового можно использовать, например, продукт, выпускаемый фирмой Boreculo Domo Ingredients, Боркуло, Нидерланды, под торговым наименованием Lactochem Extra Fine Powder. Лактоза этого сорта удовлетворяет соответствующим изобретению спецификациям касательно размера ее частиц и удельной поверхности. Помимо этого такая лактоза имеет указанные выше, предпочтительные согласно изобретению для лактозы значения энтальпии растворения.

##### II) Микронизация кристаллического моногидрата тиотропийбромида.

Полученный согласно WO 02/30928 кристаллический моногидрат тиотропийбромида микронизируют в пневматической струйной мельнице, в качестве которой используют 2-дюймовую микронную коллоидную мельницу, снабженную рабочим кольцом с отверстием 0,8 мм, фирмы Sturtevant Inc., расположенной по адресу: 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA. При использовании азота в качестве рабочего газа размол при этом проводят, например, при следующих параметрах:

Рабочее давление	5,5 бар
Давление подачи	5,5 бар
Подача кристаллического моногидрата, соответственно, скорость потока	19 г/мин

Полученный размолотый материал затем распределяют по противням слоем толщиной примерно 1 см и в течение 24-24,5 ч выдерживают в атмосфере с температурой 25-30°C и относительной влажностью 70-80%.

#### Методы измерений

##### I) Определение гранулометрического состава микронизированного моногидрата тиотропийбромида. Измерительная аппаратура и настроечные параметры.

С аппаратурой работают в соответствии с разработанной производителем инструкцией по эксплуатации.

<b>Измерительный прибор:</b>	<b>лазерный дифракционный спектрометр типа HELOS, фирма SympaTec</b>
<b>Диспергатор:</b>	<b>диспергатор типа RODOS для сухого диспергирования с нутч-фильтром, фирма SympaTec</b>
<b>Масса образца:</b>	<b>200±150 мг</b>
<b>Подача продукта:</b>	<b>виброжелоб типа Vibri, фирма SympaTec</b>
<b>Частота вибраций виброжелоба:</b>	<b>с возрастанием до 100%</b>
<b>Длительность подачи продукта:</b>	<b>15-25 с (при массе образца 200 мг)</b>
<b>Фокусное расстояние:</b>	<b>100 мм (диапазон измерений от 0,9 до 175 мкм)</b>
<b>Продолжительность измерений/ время выдержки:</b>	<b>примерно 15 с (при массе образца 200 мг)</b>
<b>Продолжительность цикла:</b>	<b>20 мс</b>
<b>Пуск/останов при:</b>	<b>1% на канале 28</b>
<b>Диспергирующий газ:</b>	<b>сжатый воздух</b>
<b>Давление:</b>	<b>3 бара</b>
<b>Разрежение:</b>	<b>максимальное</b>
<b>Режим обработки:</b>	<b>HRLD (дифракция лазерного излучения высокого разрешения)</b>

Подготовка образца/подача продукта.

Примерно 200 мг анализируемого вещества насыпают на игральную карту. Ребром другой игровой карты измельчают все сравнительно крупные агломераты. Затем порошок равномерным тонким слоем распределяют по передней половине виброжелоба (начиная с расстояния приблизительно 1 см от пе-

реднего края). После начала измерений частоту вибраций виброжелоба изменяют таким образом, чтобы обеспечить по возможности непрерывную подачу образца. Вместе с тем количество продукта не должно быть слишком большим для достижения требуемой степени диспергирования.

II) Определение гранулометрического состава лактозы.

Измерительная аппаратура и настроечные параметры.

С аппаратурой работают в соответствии с разработанной производителем инструкцией по эксплуатации.

<b>Измерительный прибор:</b>	<b>лазерный дифракционный спектрометр типа HELOS, фирма SymraTec</b>
<b>Диспергатор:</b>	<b>диспергатор типа RODOS для сухого диспергирования с нутч-фильтром, фирма SymraTec</b>
<b>Масса образца:</b>	<b>200±100 мг</b>
<b>Подача продукта:</b>	<b>виброжелоб типа Vibri, фирма SymraTec</b>
<b>Частота вибраций виброжелоба:</b>	<b>с возрастанием до 100%</b>
<b>Фокусное расстояние:</b>	<b>200 мм (диапазон измерений от 1,8 до 350 мкм)</b>
<b>Продолжительность измерений/ время выдержки:</b>	<b>примерно 10 с (при массе образца 200 мг)</b>
<b>Продолжительность цикла:</b>	<b>10 мс</b>
<b>Пуск/останов при:</b>	<b>1% на канале 28</b>
<b>Диспергирующий газ:</b>	<b>сжатый воздух</b>
<b>Давление:</b>	<b>3 бара</b>
<b>Разрежение:</b>	<b>максимальное</b>
<b>Режим обработки:</b>	<b>HRLD</b>

Подготовка образцов/подача продукта.

Примерно 200 мг анализируемого вещества насыпают на игральную карту. Ребром другой игровой карты измельчают все сравнительно крупные агломераты. Затем порошок помещают на виброжелоб. Расстояние между виброжелобом и нутч-фильтром устанавливают на 1,2-1,4 мм. После начала измерений частоту вибраций виброжелоба по возможности изменяют непрерывно до 100% к концу процесса измерения.

III) Определение удельной поверхности микронизированного моногидрата тиотрийбромида (1-точечный БЭТ-метод).

Принцип метода измерений.

Для определения удельной поверхности образец порошка выдерживают в атмосфере из смеси азота с гелием при различных значениях давления. В результате охлаждения образца происходит конденсация молекул азота на поверхности частиц. Количество сконденсировавшегося азота определяют по изменению теплопроводности смеси азота с гелием, а площадь поверхности образца рассчитывают на основе потребной для конденсации азота площади поверхности. На основе этого значения и взвешенного количества образца рассчитывают его удельную поверхность.

Измерительная аппаратура и настроечные параметры.

<b>Измерительный прибор:</b>	<b>Monosorb, фирма Quantachrome</b>
<b>Нагреватель:</b>	<b>Monotektor, фирма Quantachrome</b>
<b>Аналитический и сухой газ:</b>	<b>азот (5,0)/гелий (4,6) в соотношении 70:30, фирма Messer Griesheim</b>
<b>Адсорбат:</b>	<b>азот, 30%-ный в гелии</b>
<b>Хладагент:</b>	<b>жидкий азот</b>
<b>Измерительная ячейка:</b>	<b>с капиллярной трубкой, фирма W. Pabisch GmbH &amp; Co. KG</b>
<b>Калибровочный шприц:</b>	<b>1000 мкл, фирма Precision Sampling Corp.</b>
<b>Аналитические весы:</b>	<b>R 160 P, фирма Satorius</b>

Расчет удельной поверхности.

Измеренные значения выводятся на индикатор измерительного прибора в [м<sup>2</sup>] и обычно пересчитываются в [см<sup>2</sup>/г] в пересчете на навеску (сухое вещество) по следующей формуле:

$$A_{уд} = \frac{ИЗ \times 10000}{m_{св}},$$

где  $A_{уд}$  обозначает удельную поверхность в [см<sup>2</sup>/г],

ИЗ обозначает измеренное значение в [м<sup>2</sup>],

$m_{св}$  обозначает массу сухого вещества в [г],

10000 представляет собой коэффициент пересчета в [см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>].

IV) Определение удельной поверхности лактозы (многоточечный БЭТ-метод).

Принцип метода измерений.

Для определения удельной поверхности образец порошка выдерживают в атмосфере азота при различных значениях давления. В результате охлаждения образца происходит конденсация молекул азота на поверхности частиц. Количество сконденсировавшегося азота определяют по падению давления в системе и на основе потребной для конденсации азота площади поверхности и взвешенного количества образца рассчитывают его удельную поверхность.

Измерительная аппаратура и настроечные параметры.

С аппаратурой работают в соответствии с разработанной производителем инструкцией по эксплуатации.

<b>Измерительный прибор:</b>	Tri Star Multi Point BET, фирма Micromeritics
<b>Нагревательная система:</b>	VacPrep 061, фирма Micromeritics
<b>Нагрев:</b>	примерно 12 ч, 40°C
<b>Сосуд для образца:</b>	½ дюйма, с "filler rod"
<b>Метод анализа:</b>	16-точечный БЭТ-метод определения удельной поверхности, от 0,01 до 0,20 р/р <sub>0</sub>
<b>Абсолютный допуск на отклонение давления от номинального:</b>	5,0 мм рт.ст.
<b>Относительный допуск на отклонение давления от номинального:</b>	5,0%
<b>Скорость вакуумирования:</b>	50,0 мм рт.ст. в секунду
<b>Предельное значение давления при вакуумировании:</b>	10,0 мм рт.ст.
<b>Продолжительность вакуумирования:</b>	0,1 ч
<b>Уплотнение для уменьшения объема пустот:</b>	оседание в сосуде Дьюара, время: 0,5 ч
<b>Продолжительность выдержки:</b>	20 с
<b>Минимальная длительность достижения равновесного состояния:</b>	600 с
<b>Адсорбат:</b>	азот

V) Определение теплоты растворения (энтальпии растворения)  $E_c$  лактозы.

Энтальпию растворения определяют с помощью калориметра растворения типа 2225 Precision Solution Calorimeter фирмы Thermometric. Теплоту растворения рассчитывают на основе происходящего в результате процесса растворения изменения температуры и на основе рассчитанного исходя из базовой линии изменения температуры, обусловленного особенностями системы. До и после вскрытия ампул выполняют электрическую калибровку с помощью встроенного нагревательного элемента сопротивления точно известной мощности. При этом в систему в течение строго заданного промежутка времени отдается определенное количество тепла и измеряется скачок температуры.



Измерительная аппаратура и настроечные параметры.

Калориметр растворения:	2225 Precision Solution Calorimeter, фирма Thermometric
Реакционная ячейка:	100 мл
Сопротивление терморезистора:	30,0 кОм (при 25°C)
Скорость вращения мешалки:	500 об/мин
Термостат:	термостат из устройства 2277 Thermal Activity Monitor TAM, фирма Thermometric
Температура:	25±0,0001°C (в течение 24 ч)
Аналитические ампулы:	ампулы с отламываемым кончиком объемом 1 мл, фирма Thermometric
Уплотнение:	силиконовые пробки и пчелиный воск, фирма Thermometric
Навеска:	от 40 до 50 мг
Растворитель:	вода, химически чистая
Объем растворителя:	100 мл
Температура бани:	25°C
Разрешение по температуре:	высокое
Начальная температура:	коррекция температуры -40 мК (±10 мК)
Интерфейс:	2280-002 TAM accessory interface, 50 Гц, фирма Thermometric
Программное обеспечение:	SolCal, версия 1.1, для операционной системы WINDOWS
Обработка:	автоматическая обработка по выбору в меню пункта "CALCULATION/ANALYSE EXPERIMENT" (динамика базовой линии, калибровка после вскрытия ампулы)

Электрическая калибровка.

Электрическую калибровку выполняют в процессе измерения 1 раз до и 1 раз после вскрытия ампулы. Для обработки результатов измерений калибровку используют после вскрытия ампулы.

Количество тепла:	2,5 Дж
Расходуемая на нагрев мощность:	500 мВт
Продолжительность нагрева:	10 с
Длительность базовых линий:	5 мин (до и после нагрева)

Получение предлагаемых в изобретении порошковых препаратов

Оборудование.

Для получения ингаляционных порошков можно использовать, например, указанные ниже машины и аппараты.

Смеситель, соответственно, смеситель для порошков: турбосмеситель объемом 2 л, тип 2С, производитель: фирма Willy A. Bachofen AG, CH-4500, Базель.

Ручное сито: размер ячеек 0,135 мм.

Расфасовывать содержащие тиотропий ингаляционные порошки в пустые капсулы для ингаляции можно вручную либо в автоматизированном режиме. При этом можно использовать следующее оборудование.

Машина для заполнения капсул: MG2, тип G100, производитель: фирма MG2 S.r.l., I-40065 Пиан ди Масина ди Пианоро (Болонья) (Pian di Macina di Pianoro (BO)), Италия.

Пример 1. Порошковая смесь.

Для получения порошковой смеси используют 299,39 г вспомогательного вещества и 0,61 г микро-низированного моногидрата тиотропийбромида. В полученном из этих количеств вспомогательного вещества и действующего вещества ингаляционном порошке массой 300 г на долю действующего вещества приходится 0,2% (в пересчете на тиотропий).

В соответствующий смеситель через ручное сито с размером ячеек 0,315 мм засыпают около 40-45 г вспомогательного вещества. Затем в смеситель поочередно послойно просеивают моногидрат тиотропийбромида порциями примерно по 90-110 мг и вспомогательное вещество порциями примерно по 40-45 г. Вспомогательное вещество и действующее вещество загружают в смеситель 7-ю, соответственно 6-ю слоями.

Просеянные таким образом компоненты ингаляционного порошка затем перемешивают в смесителе (перемешивание при 900 оборотах). Полученную таким путем окончательную смесь еще дважды просеивают через ручное сито и после каждого просеивания перемешивают (перемешивание при 900 оборотах).

По описанной в примере 1 методике можно получать ингаляционные порошки, после расфасовывания которых в соответствующие полимерные капсулы получают, например, рассмотренные ниже капсулы для ингаляции.

Пример 2.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0113 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	5,4887 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	105,5 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	17,9 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,3 мкм
удельная поверхность:	0,61 м <sup>2</sup> /г

Пример 3.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0113 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	5,4887 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	105,5 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	18,5 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,2 мкм
удельная поверхность:	0,83 м <sup>2</sup> /г

Пример 4.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0113 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	5,4887 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	105,5 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	21,6 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,5 мкм
удельная поверхность:	0,59 м <sup>2</sup> /г

Пример 5.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0113 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	5,4887 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	105,5 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	16,0 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,0 мкм
удельная поверхность:	0,79 м <sup>2</sup> /г

Пример 6.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0225 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	5,4775 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	105,5 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	17,9 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,3 мкм
удельная поверхность:	0,61 м <sup>2</sup> /г

Пример 7.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0225 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	5,4775 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	105,5 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	18,5 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,2 мкм
удельная поверхность:	0,83 м <sup>2</sup> /г

Пример 8.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0225 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	5,4775 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	105,5 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	21,6 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,5 мкм
удельная поверхность:	0,59 м <sup>2</sup> /г

Пример 9.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0225 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	5,4775 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	105,5 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	16,0 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,0 мкм
удельная поверхность:	0,79 м <sup>2</sup> /г

Пример 10.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0056 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	5,4944 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	105,5 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	17,9 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,3 мкм
удельная поверхность:	0,61 м <sup>2</sup> /г

Пример 11.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0056 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	5,4944 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	105,5 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	18,5 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,2 мкм
удельная поверхность:	0,83 м <sup>2</sup> /г

Пример 12.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0056 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	5,4944 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	105,5 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	21,6 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,5 мкм
удельная поверхность:	0,59 м <sup>2</sup> /г

Пример 13.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0056 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	5,4944 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	105,5 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	16,0 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,0 мкм
удельная поверхность:	0,79 м <sup>2</sup> /г

Пример 14.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0056 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	9,9944 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	110,0 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	17,9 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,3 мкм
удельная поверхность:	0,61 м <sup>2</sup> /г

Пример 15.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0113 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	9,9887 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	110,0 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	18,5 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,2 мкм
удельная поверхность:	0,83 м <sup>2</sup> /г

Пример 16.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0225 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	9,9775 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	110,0 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	21,6 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,5 мкм
удельная поверхность:	0,59 м <sup>2</sup> /г

Пример 17.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0125 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	9,9875 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	110,0 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	17,9 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,3 мкм
удельная поверхность:	0,61 м <sup>2</sup> /г

Пример 18.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0125 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	9,9875 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	110,0 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	18,5 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,2 мкм
удельная поверхность:	0,83 м <sup>2</sup> /г

Пример 19.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0125 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	9,9875 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	110,0 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	21,6 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,5 мкм
удельная поверхность:	0,59 м <sup>2</sup> /г

Пример 20.

Моногидрат тиотропийбромида:	0,0125 мг
Моногидрат лактозы <sup>*)</sup> :	9,9875 мг
<u>Полиэтиленовые капсулы:</u>	<u>100,0 мг</u>
Всего:	110,0 мг

<sup>\*)</sup>Вспомогательное вещество характеризуется следующими параметрами:

средний размер частиц:	16,0 мкм
размер частиц в мелкой фракции, на долю которой приходится 10%:	2,0 мкм
удельная поверхность:	0,79 м <sup>2</sup> /г

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полиэтиленовая капсула с ингаляционным порошком, содержащим тиотропий в количестве от 0,03 до 1% в смеси с лактозой в качестве физиологически безвредного вспомогательного вещества, отличающаяся тем, что лактоза представлена в виде частиц, средний размер которых составляет от 12 до 35 мкм и среди которых 10% приходится на долю мелкой фракции частиц с размером от 1 до 4 мкм, имеет удельную поверхность от 0,3 до 1,0 м<sup>2</sup>/г и не представляет собой смесь, приготавливаемую смешением разнородных по средней крупности частиц фракций лактозы.

2. Полиэтиленовая капсула по п.1, отличающаяся тем, что тиотропий представлен в виде его бромида.

3. Полиэтиленовая капсула по п.1 или 2, отличающаяся тем, что содержание тиотропия в ингаляционном порошке составляет от 0,05 до 0,6%.

4. Полиэтиленовая капсула по одному из пп.1-3, отличающаяся тем, что средний размер частиц лактозы составляет от 13 до 30 мкм.

5. Полиэтиленовая капсула по одному из пп.1-4, отличающаяся тем, что она изготовлена из полиэтилена с плотностью от 900 до 1000 кг/м<sup>3</sup>.

6. Полиэтиленовая капсула по одному из пп.1-5, отличающаяся тем, что она содержит ингаляционный порошок в количестве от 1 до 20 мг.

7. Полиэтиленовая капсула по одному из пп.1-6, отличающаяся тем, что размер частиц лактозы в мелкой фракции, на долю которой приходится 10% от всего количества частиц вспомогательного вещества, составляет примерно от 1,5 до 3 мкм.

8. Полиэтиленовая капсула по одному из пп.1-7, отличающаяся тем, что тиотропий представлен в виде микронизированного тиотропийбромида со средним размером частиц в пределах от 1,0 до 3,5 мкм при значении показателя  $Q_{(5,8)}$  более 60% и с удельной поверхностью в пределах от 2 до 5 м<sup>2</sup>/г.

9. Полиэтиленовая капсула по одному из пп.1-8, отличающаяся тем, что используемая в качестве вспомогательного вещества лактоза представлена в виде ее моногидрата.

10. Полиэтиленовая капсула по п.9, отличающаяся тем, что энтальпия растворения лактозы составляет не менее 45 Дж/г.

11. Применение полиэтиленовой капсулы по одному из пп.1-10 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний дыхательных путей, прежде всего для лечения хронического обструктивного заболевания легких и/или астмы.

12. Набор для ингаляции, состоящий из полиэтиленовой капсулы по одному из пп.1-10 и ингалятора, который может использоваться для введения в организм ингаляционных порошков из содержащих их капсул.

13. Набор для ингаляции по п.12, отличающийся тем, что ингалятор имеет корпус (1) с двумя окошками (2), пластинчатую перегородку (3), в которой предусмотрены впускные отверстия для воздуха и которая снабжена сеткой (3), удерживаемой в собранном состоянии соответствующим крепежным элементом (4), соединенную с пластинчатой перегородкой (3) камеру (6) для капсулы с ингаляционным составом, сбоку которой (камеры) предусмотрена нажимная кнопка (9), снабженная двумя шлифованными иглами (7) и выполненная подвижной против усилия пружины (8), мундштук (12), который выполнен откидным с возможностью поворота вокруг оси, соединяющей его с корпусом (1), пластинчатой перегородкой (3) и колпачком (11), и сквозные отверстия (13) для прохода воздуха, предназначенные для регулирования аэродинамического сопротивления.

