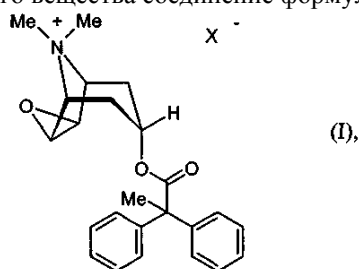


Настоящее изобретение относится к лекарственным композициям для ингаляции, содержащим в качестве единственного действующего вещества соединение формулы (I)



в которой  $X^-$  обозначает анион, предпочтительно выбранный из группы, включающей хлорид, бромид, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат и паратолуолсульфонат, этанол или смеси этанола с водой в качестве растворителя, по меньшей мере одну фармакологически совместимую кислоту, а также необязательно другие фармакологически совместимые вспомогательные вещества и/или комплексообразователи.

Соединения формулы (I) известны из WO 02/32899. Эти соединения обладают ценными фармакологическими свойствами и могут в качестве высокоэффективных антихолинергических средств оказывать эффективное терапевтическое действие при лечении заболеваний дыхательных путей, прежде всего при лечении воспалительных и/или обструктивных заболеваний дыхательных путей, главным образом при лечении астмы или хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Настоящее изобретение относится к вводимым в организм путем ингаляции жидким композициям, содержащим такие соединения в качестве действующего вещества, при этом предлагаемые в изобретении жидкие композиции должны удовлетворять высоким стандартам качества. Предлагаемые в изобретении композиции можно вводить в организм путем ингаляции через рот либо через нос. Действующие вещества для их оптимального распределения в легких целесообразно вводить в организм в виде жидкой, не содержащей пропеллентов композиции с помощью пригодных для этой цели ингаляторов. Подобную композицию можно при этом вводить в организм путем ингаляции через рот и через нос. Наиболее пригодны для применения в указанных целях такие ингаляторы, которые позволяют в течение нескольких секунд распылять небольшое количество жидкой композиции в терапевтически необходимой дозировке в виде аэрозоля, вводимого в организм путем ингаляции в терапевтических целях. Согласно настоящему изобретению предпочтительны такие ингаляторы, которые в оптимальном случае уже при однократном или двукратном приведении их в действие (за один или два хода поршня) позволяют выдавать распыляемый в виде аэрозоля со средним размером капелек менее 20 мкм, предпочтительно менее 10 мкм раствор действующего вещества порцией менее 100 мкл, предпочтительно менее 50 мкл, наиболее предпочтительно менее 20 мкл таким образом, чтобы ингалируемая, т.е. непосредственно попадающая в дыхательные пути, доля аэрозоля уже соответствовала терапевтически эффективному количеству действующего вещества. Подобное устройство, предназначенное для ингаляционного введения в организм жидкого лекарственного препарата, распыляемого в дозированных количествах в виде аэрозоля без помощи пропеллента, подробно рассмотрено, например, в заявке WO 91/14468, озаглавленной "Atomizing Device and Methods", а также в заявке WO 97/12687, в частности представлено на фиг. 6а и 6б этой заявки и рассмотрено в относящейся к этим чертежам части описания. В таком аэрозольном ингаляторе лекарственный раствор за счет создания высокого давления, достигающего 600 бар, переводится в способный достаточно глубоко проникать в дыхательные пути аэрозоль и распыляется. Указанные выше публикации в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки. В таких ингаляторах представленные в виде раствора композиции содержатся в соответствующей емкости. При этом используемые композиции с действующими веществами должны обладать достаточно высокой стабильностью при хранении и одновременно должны обладать такими свойствами, которые позволяли бы непосредственно применять их в соответствии с медицинским назначением по возможности без необходимости выполнять с ними какие-либо дополнительные действия. Помимо этого такие композиции не должны содержать никаких компонентов, взаимодействие которых с материалом, из которого изготовлены детали ингалятора, могло бы привести к его повреждению или к ухудшению фармацевтического качества раствора, соответственно образуемого из него аэрозоля.

Для распыления раствора, соответственно для его превращения в аэрозоль используется специальное сопло (распылительная головка), описанное, например, в заявке WO 94/07607 или WO 99/16530. Обе эти заявки в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки.

В основу настоящего изобретения была положена задача предложить композицию на основе соединения формулы (I), которая удовлетворяла бы высоким стандартам, соблюдение которых обеспечивает возможность оптимального распыления раствора с помощью описанных выше ингаляторов. При этом предлагаемые в изобретении композиции на основе подобного действующего вещества должны обладать также достаточно высоким фармацевтическим качеством, т.е. они должны оставаться фармацевтически стабильными в течение длительного срока хранения, составляющего несколько лет, предпочтительно по

меньшей мере один год, наиболее предпочтительно два года. Еще одним требованием, предъявляемым к таким представленным в виде раствора и не содержащим пропеллент композициям, является возможность их распыления под давлением с помощью ингалятора, при этом количество действующего вещества, выдаваемого с одной порцией получаемого с помощью ингалятора аэрозоля, должно лежать в определенных, постоянно воспроизводимых пределах.

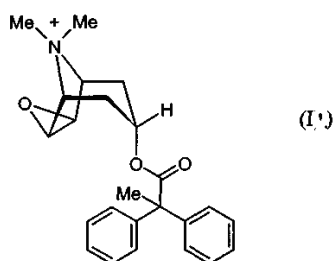
Согласно настоящему изобретению предпочтительно использовать те соединения формулы (I), в которых анион  $X^-$  выбран из группы, включающей хлорид, бромид, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат и паратолуолсульфонат.

Предпочтительно далее использовать соли формулы (I), в которых  $X^-$  представляет собой анион, выбранный из группы, включающей хлорид, бромид, 4-толуолсульфонат и метансульфонат.

Согласно изобретению наиболее предпочтительны те предлагаемые в нем композиции, которые содержат соединение формулы (I), где  $X^-$  представляет собой бромид.

Под соединением формулы (I) согласно настоящему изобретению во всех случаях подразумеваются все возможные аморфные и кристаллические модификации этого соединения. Помимо этого под соединением формулы (I), согласно настоящему изобретению подразумеваются также все возможные сольваты и гидраты, которые способны образовывать это соединение.

Под упоминаемым в некоторых случаях в описании настоящего изобретения соединением формулы (I') подразумевается содержащийся в солях формулы (I) фармакологически активный катион следующей формулы



В предлагаемой в изобретении композиции соединения формулы (I) присутствует в растворенном в этаноле или смесях этанола с водой виде.

В предпочтительном варианте предлагаемая в изобретении композиция содержит только одну единственную соль формулы (I). Очевидно, однако, что в состав предлагаемой в изобретении композиции можно включать и смесь из различных солей формулы (I). Композиции, которые содержат иные действующие вещества, отличные от таковых формулы (I), не являются объектом настоящего изобретения.

Концентрация соединения формулы (I) в пересчете на долю фармакологически активного катиона формулы (I') в предлагаемых в изобретении лекарственных композициях составляет согласно изобретению примерно от 4 до 2000 мг на 100 мл, предпочтительно примерно от 8 до 1600 мг на 100 мл. В наиболее предпочтительном варианте концентрация катиона формулы (I') в предлагаемых в изобретении композициях составляет примерно от 80 до примерно 1360 мг на 100 мл композиции.

При использовании в качестве соединения формулы (I) наиболее предпочтительного согласно изобретению соединения, в котором  $X^-$  представляет собой бромид, на долю такого соединения формулы (I) согласно изобретению должно приходиться примерно от 5 до 2500 мг на 100 мл, предпочтительно примерно от 10 до 2000 мг на 100 мл лекарственной композиции. В наиболее предпочтительном варианте концентрация соединения формулы (I) в предлагаемых в изобретении композициях составляет примерно от 100 до 1700 мг на 100 мл композиции.

Предлагаемые в изобретении композиции содержат в качестве растворителя чистый этанол или смеси этанола с водой. При использовании смесей этанола с водой процентное содержание в них этанола предпочтительно должно составлять от 5 до 99%, наиболее предпочтительно от 10 до 96%. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения в используемых в качестве растворителя смесях этанола с водой на долю этанола должно приходиться от 50 до 92%, наиболее предпочтительно от 69 до 91%.

При необходимости наряду с этанолом и водой можно также использовать дополнительные сорастворители. Однако согласно изобретению в предлагаемых в нем композициях предпочтительно не использовать никакой иной растворитель, кроме этанола или его смесей с водой.

Предлагаемые в изобретении композиции для регулирования их значения pH содержат фармакологически совместимые неорганические или органические кислоты. Значение pH предлагаемых в изобретении композиций составляет согласно изобретению предпочтительно от 2,5 до 6,5, более предпочтительно от 3,0 до 5,0, наиболее предпочтительно примерно от 3,5 до 4,5.

В качестве примера предпочтительными для включения в состав предлагаемых в изобретении композиций неорганических кислот можно назвать кислоты из группы, включающей соляную, бромистоводородную, азотную, серную и фосфорную кислоты. В качестве примера наиболее пригодных для при-

менения в указанных целях органических кислот можно назвать кислоты из группы, включающей аскорбиновую, лимонную, яблочную, винную, малеиновую, янтарную, фумаровую, уксусную, муравьиную и пропионовую кислоты. Предпочтительными неорганическими кислотами являются соляная кислота и серная кислота, при этом особое значение придается согласно изобретению соляной кислоте. Среди органических кислот предпочтительны согласно изобретению аскорбиновая кислота, фумаровая кислота и лимонная кислота, из числа которых наиболее предпочтительной согласно изобретению является лимонная кислота. При определенных условиях допустимо использование и смесей указанных кислот, прежде всего в случае тех кислот, которые наряду с их повышающими кислотность свойствами обладают и иными свойствами, например в качестве вкусовых веществ или антиоксидантов, как, например, лимонная кислота или аскорбиновая кислота.

В некоторых случаях для точного оттитровывания значения pH можно также использовать фармакологически приемлемые основания. В качестве примера пригодными для применения в этих целях оснований можно назвать гидроксиды и карбонаты щелочных металлов. Предпочтительным ионом щелочного металла является натрий. При применении подобных оснований их следует выбирать с таким расчетом, чтобы и образующие из них соли, которые в этом случае будут присутствовать в готовом лекарственном препарате, были фармакологически совместимы с соответствующей кислотой из числа указанных выше.

Предлагаемые в изобретении композиции могут содержать в качестве других компонентов комплексообразователи. Под комплексообразователями согласно настоящему изобретению подразумеваются молекулы, способные образовывать комплексные (координационные) связи. В предпочтительном варианте такие соединения должны образовывать комплексы с катионами, наиболее предпочтительно с катионами металлов. Предлагаемые в изобретении композиции предпочтительно содержат в качестве комплексообразователя эдтиновую кислоту (ЭДТК) или одну из ее известных солей, например натриевую соль ЭДТК, соответственно динатриевую соль ЭДТК. Предпочтительно использовать эдетат натрия, необязательно в виде его гидратов, наиболее предпочтительно в виде его дигидрата. При применении в составе предлагаемых в изобретении композиций комплексообразователей их содержание в пересчете на 100 мл предлагаемой в изобретении композиции предпочтительно должно составлять от 1 до 100 мг, более предпочтительно от 5 до 50 мг. В одном из предпочтительных вариантов содержание комплексообразователя в предлагаемых в изобретении композициях составляет примерно от 6 до 30 мг на 100 мл композиции, наиболее предпочтительно примерно от 7 до 20 мг на 100 мл композиции.

Сказанное выше в отношении эдетата натрия справедливо и в отношении иных возможных, сопоставимых с ЭДТК или ее солями добавок, которые обладают комплексообразующими свойствами и которые можно использовать вместо него, как, например, нитрилотриуксусная кислота и ее соли.

К предлагаемой в изобретении композиции можно добавлять и другие фармакологически приемлемые вспомогательные вещества. Под вспомогательными веществами и добавками в данном контексте подразумевается любое фармакологически приемлемое вещество, применение которого целесообразно с терапевтической точки зрения и которое не является действующим веществом, но которое совместно с действующим веществом в фармакологически приемлемом растворителе можно включать в состав композиции для улучшения ее качественных характеристик. Эти вещества предпочтительно не должны проявлять никакого или с учетом целевого терапевтического эффекта никакого сколь-нибудь значительного или по меньшей мере никакого нежелательного фармакологического действия. К подобным вспомогательным веществам и добавкам относятся, например, стабилизаторы, антиоксиданты и/или консерванты, позволяющие продлить срок годности готового лекарственного препарата, а также вкусовые вещества, витамины и/или иные известные из уровня техники добавки. К таким добавкам относятся также фармакологически безвредные соли, такие, например, как хлорид натрия.

К числу предпочтительных вспомогательных веществ относятся антиоксиданты, такие, например, как аскорбиновая кислота, если только она уже не используется для регулирования значения pH, витамин А, витамин Е, токоферол и аналогичные встречающиеся в организме человека витамины или провитамины.

Консерванты могут использоваться для защиты композиции от заражения патогенными микроорганизмами. В качестве подобных консервантов могут использоваться известные из уровня техники вещества, прежде всего бензалконийхлорид или бензойная кислота, соответственно бензоаты, такие как бензоат натрия, в известных из уровня техники концентрациях. В состав предлагаемой в изобретении композиции предпочтительно включать бензалконийхлорид. В этом случае концентрация бензалконийхлорида должна в пересчете на 100 мл предлагаемой в изобретении композиции составлять от 1 до 50 мг, предпочтительно примерно от 7 до 15 мг, наиболее предпочтительно примерно от 9 до 12 мг. Однако особенно предпочтительны согласно изобретению композиции, которые не содержат консервантов.

Предпочтительные композиции помимо растворителя, которым является вода или смесь этанола с водой, и соединений формулы (I) содержат также только бензалконийхлорид, эдетат натрия и необходимую для регулирования значения pH кислоту.

Для применения предлагаемых в изобретении лекарственных композиций или препаратов на основе соединений формулы (I) предпочтительно использовать ингалятор указанного в начале описания типа,

позволяющий без использования пропеллента получать из таких композиций предлагаемые в изобретении аэрозоли. В этом отношении следует еще раз сослаться на указанные в начале описания патентные документы, которые в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Как уже указывалось в начале описания, в заявке WO 97/12687 (см. прежде всего прилагаемые к ней фиг. 6a и 6b и относящийся к этим чертежам раздел описания) рассмотрена усовершенствованная конструкция ингалятора, применение которого является предпочтительным согласно настоящему изобретению. Именно подобный ингалятор (Respimat®) наиболее целесообразно использовать для получения предлагаемых в изобретении ингалируемых аэрозолей. Пациент всегда может иметь при себе подобное устройство, которое благодаря его близкой к цилиндрической форме и подобранным по руке размерам удобно держать в руке и которое не занимает много места. Подобный ингалятор позволяет за счет создания высокого давления распылять через мелкие распылительные отверстия строго определенного объема лекарственного препарата с образованием ингалируемых аэрозолей.

В предпочтительном варианте такой ингалятор состоит в основном из верхней корпусной детали, корпуса насоса, распылительной головки с соплом, стопорно-зажимного механизма, корпусной детали для размещения пружины, пружины и расходной емкости и отличается наличием

корпуса насоса, который (корпус) закреплен в верхней корпусной детали и на одном конце которого расположена распылительная головка с соплом, соответственно системой сопел;

полого поршня с клапанным элементом;

ведомого фланца, в котором закреплен полый поршень и который расположен в верхней корпусной детали;

стопорно-зажимного механизма, расположенного в верхней корпусной детали;

корпусной детали с размещенной в ней пружиной, которая (корпусная деталь) смонтирована на верхней корпусной детали в поворотной опоре с возможностью поворота относительно этой верхней корпусной детали; и

нижней корпусной детали, насаженной в осевом направлении на корпусную деталь для размещения пружины.

Указанный выше полый поршень с клапанным элементом соответствует описанному в заявке WO 97/12687 устройству. Этот полый поршень частично выступает в цилиндр корпуса насоса и может перемещаться в этом цилиндре в осевом направлении. В этом отношении следует прежде всего сослаться на фиг. 1-4 указанной заявки, в частности на фиг. 3, и на соответствующие разделы описания к этой заявке. В момент освобождения или спуска пружины полый поршень с клапанным элементом создает на стороне его высокого давления приложенное к жидкости, т.е. к дозируемому раствору действующего вещества, давление величиной от 5 до 60 МПа (примерно от 50 до 600 бар), предпочтительно от 10 до 60 МПа (примерно от 100 до 600 бар). При этом объем одной порции лекарственного препарата, выдаваемой за один ход поршня, предпочтительно составляет от 10 до 50 мкл, более предпочтительно от 10 до 20 мкл, наиболее предпочтительно от 10 до 15 мкл.

Клапанный элемент предпочтительно расположен на том конце полого поршня, который обращен к распылительной головке.

Сопло в распылительной головке предпочтительно выполнено микроструктурированным, т.е. изготовлено методами микротехники. Микроструктурированные распылительные головки описаны, например, в заявке WO 99/16530, которая тем самым в полном объеме включена в настоящее описание в качестве ссылки, что относится прежде всего к фиг. 1 приложенных к этой заявке чертежей и к описанию этой фиг. 1. Распылительная головка состоит, например, из двух прочно соединенных между собой пластинок из стекла и/или кремния, по меньшей мере в одной из которых имеется один или несколько микроструктурированных каналов, соединяющих входную сторону сопла с его выходной стороной. На выходной стороне сопла расположено по меньшей мере одно круглое или некруглое отверстие глубиной от 2 до 10 мкм и шириной от 5 до 15 мкм, при этом предпочтительные значения глубины такого отверстия составляют от 4,5 до 6,5 мкм, а длины - от 7 до 9 мкм. При использовании нескольких, предпочтительно двух, распылительных отверстий они могут проходить в распылительной головке параллельно друг другу и тем самым формировать параллельные между собой струи или же они могут под наклоном друг к другу сходиться в направлении выходной стороны сопла. У распылительной головки по меньшей мере с двумя распылительными отверстиями на выходной стороне угол, образуемый между формируемыми ими и наклоненными друг к другу струями, может составлять от 20 до 160°, предпочтительно от 60 до 150°, прежде всего от 80 до 100°. Распылительные отверстия предпочтительно располагать на расстоянии от 10 до 200 мкм друг от друга, более предпочтительно на расстоянии от 10 до 100 мкм, особенно предпочтительно от 30 до 70 мкм. Наиболее предпочтительное расстояние между распылительными отверстиями составляет 50 мкм. В соответствии с этим струи, формируемые такими распылительными отверстиями, пересекаются непосредственно вблизи них.

Как уже указывалось выше, жидкий лекарственный состав нагнетается к распылительной головке под давлением, достигающим на входе в нее 600 бар, предпочтительно составляющим от 200 до 300 бар, и затем распыляется через распылительные отверстия в виде ингалируемого аэрозоля. Размер капелек такого аэрозоля предпочтительно составляет до 20 мкм, предпочтительно от 3 до 10 мкм.

Стопорно-зажимной механизм содержит в качестве аккумулятора механической энергии пружину, предпочтительно цилиндрическую винтовую пружину сжатия. Подобная пружина воздействует на ведомый фланец, который представляет собой скачкообразно выталкиваемый элемент, перемещение которого определяется положением стопора. Ход ведомого фланца точно ограничен верхним и нижним упорами. Сжатие (взведение) пружины предпочтительно обеспечивается передаточным механизмом в виде преобразователя силы, например упорно-винтовым механизмом, обеспечивающим поступательное перемещение звеньев, под действием внешнего крутящего момента, создаваемого при повороте верхней корпусной детали относительно находящейся в нижней корпусной детали корпусной детали для размещения пружины. В этом случае верхняя корпусная деталь и ведомый фланец содержат одно- или многозаходный клиновой механизм.

Стопор вместе с его запорными поверхностями кольцом охватывает ведомый фланец. Такой стопор представляет собой, например, упруго деформируемое в радиальном направлении кольцо из пластмассы или металла. Это кольцо расположено в плоскости, перпендикулярной продольной оси ингалятора. После сжатия или взведения пружины запорные поверхности стопора смещаются вбок и оказываются на пути перемещения ведомого фланца, препятствуя тем самым разжатию пружины. Стопор выключается с помощью спусковой кнопки. Такая спусковая кнопка соединена или связана со стопором. Для спуска стопорно-зажимного механизма необходимо нажать на спусковую кнопку, сместив ее параллельно плоскости расположения указанного выше кольца и, в частности, сместив ее предпочтительно внутрь распылителя, что сопровождается деформированием такого деформируемого кольца в плоскости его расположения. Конструктивные особенности подобного стопорно-зажимного механизма более подробно описаны в заявке WO 97/20590.

Нижняя корпусная деталь насаживается в осевом направлении на корпусную деталь для размещения пружины и закрывает элементы крепления, соответственно опорные элементы, привод ходового винта и расходную емкость с жидкостью.

При приведении ингалятора в действие верхнюю корпусную деталь поворачивают относительно нижней корпусной детали, вместе с которой одновременно поворачивается и корпусная деталь для размещения пружины. При этом пружина сжимается и взводится упорно-винтовым механизмом, и стопорный механизм автоматически фиксируется в застопоренном положении. Предпочтительно, чтобы угол поворота верхней корпусной детали относительно нижней корпусной детали был в целое число раз меньше  $360^\circ$ , например равнялся  $180^\circ$ . Одновременно со сжатием пружины ведомая деталь (ведомый фланец) перемещается в верхней корпусной детали на заданное расстояние, а полый поршень отводится назад внутри цилиндра в корпусе насоса, в результате чего в полость высокого давления, расположенную перед распылительной головкой, из расходной емкости всасывается определенная порция жидкости.

В ингалятор при необходимости можно последовательно вставлять и использовать несколько содержащих распыляемую жидкость сменных расходных емкостей (сменных баллончиков). Расходная емкость при этом заполнена предлагаемым в изобретении составом для аэрозольной ингаляции.

Для распыления лекарственного препарата необходимо слегка надавить на спусковую кнопку. При этом стопорный механизм деблокирует ведомую деталь (ведомый фланец), освобождая ей путь. Одновременно с этим сжатая пружина, разжимаясь, перемещает поршень в цилиндр корпуса насоса. В результате жидкость выходит из распылительной головки ингалятора в распыленном виде.

Другие конструктивные особенности такого устройства более подробно описаны в заявках WO 97/12683 и WO 97/20590, которые тем самым в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Детали и элементы ингалятора (аэрозольного распылителя) выполнены с учетом их функционального назначения из соответствующего материала. Так, в частности, корпус ингалятора, а также другие его детали, если это допустимо с точки зрения выполняемой ими функции, предпочтительно выполнены из пластмассы, например, литьем под давлением. В целом же для изготовления устройств, предназначенных для применения в медицинских целях, используют физиологически безвредные материалы.

Для ингаляции предлагаемых в изобретении аэрозольных составов на водной основе предпочтительно использовать ингалятор (Respimat®), который показан на фиг. 6а и 6б приложенных к заявке WO 97/12687 чертежей. На фиг. 6а такой ингалятор показан в продольном разрезе со сжатой (взведенной) пружиной, а на фиг. 6б ингалятор показан в продольном разрезе с разжатой пружиной.

В верхней корпусной детали (51) размещен корпус (52) насоса, на конце которого (корпуса) расположен держатель (53) распылительной головки. В держателе находится распылительная головка (54) и фильтр (55). Закрепленный в ведомом фланце (56) стопорно-зажимного механизма полый поршень (57) частично выступает в цилиндр корпуса насоса. На одном из концов этого полого поршня расположен клапанный элемент (58). Полый поршень уплотнен уплотнением (59). Ведомый фланец имеет упор (60), которым ограничивается ход этого ведомого фланца внутри верхней корпусной детали при разжатой пружине. Ведомый фланец имеет также упор (61), ограничивающий ход этого ведомого фланца при сжатой пружине. После сжатия пружины стопор (62) смещается в промежуток между упором (61) и опорой (63) в верхней корпусной детали. Со стопором соединена спусковая кнопка (64). Верхняя корпусная деталь оканчивается мундштуком (65) и закрыта надеваемым на нее съемным защитным колпачком (66).

Корпусная деталь (67) вместе с размещенной в ней пружиной (68) сжатия закреплена на верхней корпусной детали с помощью фиксаторов-защелок (69) и смонтирована в поворотной опоре с возможностью поворота относительно этой верхней корпусной детали. На корпусную деталь для размещения пружины насажена нижняя корпусная деталь (70). Внутри корпусной детали для размещения пружины расположена сменная расходная емкость (71) (сменный баллончик), заполненная распыляемой жидкостью (72). Расходная емкость закрыта пробкой (73), сквозь которую проходит выступающий в расходную емкость полый поршень, погруженный одним из его концов в жидкость (в раствор действующего вещества или действующих веществ).

В боковую наружную стенку корпусной детали для размещения пружины встроены ходовой винт (74) механического счетчика. На том конце этого ходового винта, который обращен к верхней корпусной детали, расположена приводная шестерня (75). На ходовом винте установлен бегунок (76).

Описанный выше ингалятор может использоваться для распыления предлагаемых в изобретении аэрозольных составов в виде пригодного для ингаляции аэрозоля.

В другом предпочтительном варианте для применения предлагаемой в изобретении лекарственной композиции используется описанный выше ингалятор с размещаемой в нем сменной расходной емкостью в виде герметичной, содержащей предлагаемую в изобретении лекарственную композицию емкости, описанной в WO 99/43571. Конструктивные особенности такой емкости более подробно рассмотрены в последующем описании, указанные в котором ссылочные обозначения или позиции соответствуют таковым, которые используются в публикации WO 99/43571. Содержание этой публикации WO 99/43571 в полном объеме включено в последующее описание в качестве ссылки.

В соответствии с этим для применения предлагаемых в изобретении композиций наиболее предпочтительно использовать герметичную (газо- и влагонепроницаемую) емкость, применяемую в качестве заполняемого медицинской жидкостью сменного баллончика в работающем без использования пропеллентов распылителе, который, как описано в WO 99/43571, снабжен предназначенным для отбора жидкости патрубком в виде полого поршня, и имеющую

закрытый с обоих концов упаковочный пакет (11, 21, 31), запечатанный по меньшей мере на одном его конце сварным швом (13, 23, 32), проходящим в основном перпендикулярно оси упаковочного пакета, и деформируемый под действием приложенного к нему внешнего давления, когда перепад давления между его внутренним пространством и окружающим его пространством составляет менее 300 ГПа (300 мбар);

недеформируемый фланец (15, 25, 34), который герметично присоединен к упаковочному пакету и выполнен в виде разъемного соединительного элемента, служащего для насаживания емкости на патрубок (67) для отбора жидкости;

направляющий канал (42, 54) во фланце;

выполненный в направляющем канале уплотнительный участок (56, 64, 74) и/или предусмотренный в направляющем канале участок (55, 66, 77) для посадки с натягом, охватывающий патрубок для отбора жидкости; и

место отбора жидкости в зоне направляющего канала, прокалываемое при использовании емкости полым поршнем, который в результате оказывается погружен в медицинскую жидкость.

При использовании для распыления предлагаемой в изобретении композиции описанного выше устройства (Respimat®) порция композиции, выдаваемая по меньшей мере при 97%, предпочтительно по меньшей мере при 98%, всех циклов приведения ингалятора в действие (ходов поршня), должна соответствовать некоторому заданному количеству лекарственного препарата при допустимом отклонении от этого количества, равном максимум 25%, предпочтительно 20%. При этом такая заданная порция композиции, выдаваемая за один ход поршня, предпочтительно составляет от 5 до 30 мг, наиболее предпочтительно от 5 до 20 мг.

Для распыления предлагаемой в изобретении композиции можно, однако, использовать не только описанный выше ингалятор, но и ингаляторы иных типов, например струйные ингаляторы или ультразвуковые ингаляторы.

В настоящем изобретении предлагается далее набор для ингаляции, состоящий из одной из описанных выше предлагаемых в изобретении лекарственных композиций и пригодного для ее распыления ингалятора. В предпочтительном варианте в изобретении предлагается набор для ингаляции, состоящий из одной из описанных выше предлагаемых в изобретении лекарственных композиций и описанного выше ингалятора Respimat®.

Ниже в качестве иллюстрирующих, но не ограничивающих объем изобретения примеров представлены конкретные составы предлагаемых в изобретении композиций или препаратов.

Примеры композиций.

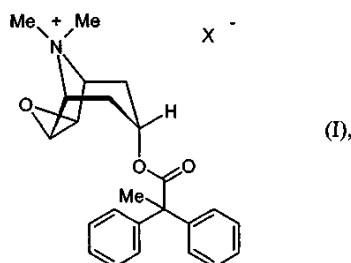
В приведенной таблице содержание компонентов указано в пересчете на 100 мл лекарственной композиции.

Пример	Соединение формулы (I) (1'-бромид) (мг)	Бензалконийхлорид (мг)	Дигидрат динатрийэдетата (мг)	Лимонная кислота (мг)	Смесь этанол/вода в пересчете на 100 мл (мас.%)
1	2000	10	10	3	50/50
2	1000	5	-	3	70/30
3	1500	-	10	5	70/30
4	500	-	20	2	70/30
5	150	-	10	3	90/10
6	250	-	10	2	90/10
7	750	-	-	4	90/10
8	150	-	-	3	90/10
9	250	-	-	4	95/5
10	500	-	-	3	95/5
11	100	5	-	3	95/5

Предлагаемые в изобретении композиции приготавливают аналогично известным из уровня техники методам, например растворением соответствующих компонентов композиции в этаноле, соответственно смеси этанола с водой в качестве растворителя.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная композиция для ингаляции, содержащая в качестве единственного действующего вещества соединение формулы (I)



в которой  $X^-$  обозначает анион, выбранный из группы, включающей хлорид, бромид, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат и паратолуолсульфонат, этанол или смеси этанола с водой в качестве растворителя, по меньшей мере одну фармакологически совместимую кислоту, а также необязательно другие фармакологически совместимые вспомогательные вещества и/или комплексообразователи.

2. Лекарственная композиция по п.1, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I), в которой  $X^-$  выбран из группы, включающей хлорид, бромид, 4-толуолсульфонат и метансульфонат.

3. Лекарственная композиция по п.1 или 2, содержащая в качестве растворителя смеси этанола с водой, в которых на массовую долю этанола приходится от 5 до 99%.

4. Лекарственная композиция по одному из пп.1-3, содержащая в качестве растворителя смеси этанола с водой, в которых на массовую долю этанола приходится от 10 до 96%.

5. Лекарственная композиция по одному из пп.1-4, в которой фармакологически приемлемая кислота выбрана из группы неорганических кислот, включающей соляную, бромисто-водородную, азотную, серную и фосфорную кислоты, или из группы органических кислот, включающей аскорбиновую, лимонную, яблочную, винную, малеиновую, янтарную, фумаровую, уксусную, муравьиную и пропионовую кислоты.

6. Лекарственная композиция по одному из пп.1-5, отличающаяся тем, что обладает значением pH от 2,5 до 6,5.

7. Лекарственная композиция по одному из пп.1-6, отличающаяся тем, что содержание в ней соединения формулы (I) составляет примерно от 4 до 2000 мг на 100 мл раствора.

8. Лекарственная композиция по одному из пп.1-7, отличающаяся тем, что в качестве дополнительного компонента она содержит комплексообразователь.

9. Лекарственная композиция по одному из пп.1-8, отличающаяся тем, что содержание в ней комплексообразователя составляет от 1 до 100 мг на 100 мл раствора.

10. Лекарственная композиция по одному из пп.1-9, отличающаяся тем, что в качестве вспомогательного вещества она содержит бензалконийхлорид.

11. Лекарственная композиция по п.10, отличающаяся тем, что содержание в ней бензалконийхлорида составляет от 1 до 50 мг на 100 мл раствора.

12. Применение лекарственной композиции по одному из пп.1-11 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний дыхательных путей.

13. Способ ингаляционного применения лекарственной композиции по одному из пп.1-11 путем ее введения в организм через рот или через нос.

14. Набор для ингаляции, состоящий из лекарственной композиции по одному из пп.1-11 и пригодного для ее распыления ингалятора.
15. Набор для ингаляции по п.14, в котором ингалятор представляет собой ингалятор Respimat®.

