



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21)(22) Заявка: **2010107162/14**, **31.07.2008**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**31.07.2008**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**01.08.2007 EP 07113624.6**(43) Дата публикации заявки: **10.09.2011** Бюл. № 25(45) Опубликовано: **27.12.2012** Бюл. № 36(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **EP 0041783 A**, **16.12.1981. US 3807400 A**,  
**30.04.1974. FR 2224175 A**, **31.10.1974. US 2005161041 A1**, **28.07.2005. RU 2146153 C1**,  
**10.03.2000.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **01.03.2010**(86) Заявка РСТ:  
**EP 2008/060078 (31.07.2008)**(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2009/016238 (05.02.2009)**

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры", пат.пов. С.А.Дорофееву,  
рег.№ 146**

(72) Автор(ы):

**ВАХТЕЛЬ Херберт (DE),  
САРКАР Мэттью (GB),  
МИЛИВОДЖЕВИК Иван (GB),  
ХАРМЕР Квентин (GB)**

(73) Патентообладатель(и):

**БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE),  
ВЕКТУРА ДЕЛИВЕРИ ДИВАЙСИЗ  
ЛИМИТЕД (GB)****(54) ИНГАЛЯТОР**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицинской технике. В ингаляторе для введения порошкового лекарственного средства полость блистера, подлежащая вскрытию прокалывающими элементами, установлена в нижней части корпуса, который состоит из верхней части, выполненной в виде мундштука и с ингаляционным каналом, и нижней части, которая содержит воздуховпускное отверстие. Ингаляционный канал верхней части корпуса

содержит блок для диспергирования порошкового лекарственного средства, при этом упомянутый блок соединен с прокалывающими элементами, причем верхнюю часть корпуса можно перемещать относительно нижней части корпуса для вскрытия полости блистера. Изобретение позволяет облегчить манипулирование ингалятором и упростить его конструкцию. 24 з.п. ф-лы, 26 ил.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61M 15/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010107162/14, 31.07.2008**

(24) Effective date for property rights:  
**31.07.2008**

Priority:

(30) Convention priority:  
**01.08.2007 EP 07113624.6**

(43) Application published: **10.09.2011 Bull. 25**

(45) Date of publication: **27.12.2012 Bull. 36**

(85) Commencement of national phase: **01.03.2010**

(86) PCT application:  
**EP 2008/060078 (31.07.2008)**

(87) PCT publication:  
**WO 2009/016238 (05.02.2009)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. S.A.Dorofeevu, reg.№ 146**

(72) Inventor(s):

**VAKhTEL' Kherbert (DE),  
SARKAR Mehtt'ju (GB),  
MILIVODZhEVIK Ivan (GB),  
KhARMER Kventin (GB)**

(73) Proprietor(s):

**BERINGER INGEL'KhAJM INTERNATsIONAL'  
GMBKh (DE),  
VEKTURA DELIVERI DIVAJSIZ LIMITED  
(GB)**

(54) **INHALER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medical equipment. In an inhaler for powder drug introduction, a blister cavity opened by a piercing element is provided in a lower portion of a body which consists of an upper portion presented in the form of a mouthpiece and an inhalation passage, and a lower portion which contains an air inlet. The

inhalation passage of the upper portion contains a powder drug dispersion unit with said unit coupled with piercing elements, with the upper portion of the body movable with respect to the lower portion of the body for opening the blister cavity.

EFFECT: invention facilitates inhaler manipulations and simplifies its design.

25 cl, 26 dwg

RU 2 470 680 C2

RU 2 470 680 C2

Изобретение относится к ингалятору для введения порошкового лекарственного средства в форме ингаляционного вещества, препарата из веществ или смеси веществ из полости блистера, которая подлежит вскрытию прокалывающими элементами и установке в нижнюю корпусную часть корпуса, который образован из верхней корпусной части, которая имеет форму мундштука и содержит ингаляционный канал, и нижней корпусной части, которая содержит воздуховпускное отверстие.

В заявке EP 0911047 A1 описан ингалятор для вдыхания порошковых лекарственных средств из капсул, при этом ингалятор содержит нижнюю часть, содержащую два окна и пластину, в которой имеются держатели капсул и воздуховпускные отверстия. С пластиной дополнительно соединена ингаляционная камера, в которой обеспечена насадка, которая оборудована двумя вставочными иглами и может перемещаться против действия пружины. Мундштучная трубка присоединена к верхней части ингалятора, и крышка шарнирно соединена с нижней частью, пластиной и верхней частью. Предложенный ингалятор имеет сложную конструкцию и предназначен для многократного использования.

В заявке EP 0835148 B1 дополнительно описан ингалятор для введения лекарственных средств из блистерной упаковки в форме пластинки, при этом полость блистера опоражнивают сжатым воздухом. Ингалятор, по существу, содержит удлиненный корпус, состоящий из, по меньшей мере, двух корпусных частей, которые шарнирно соединены между собой с возможностью поворота. В одной из корпусных частей сформирована ниша в качестве опорной направляющей для вмещения блистерной пластинки. Корпус содержит мундштук на одной узкой стороне, и на узкой стороне, противоположной мундштуку, корпус содержит воздуховпускное отверстие, которое соединено с мундштуком воздушным каналом. Воздушный канал выполнен с возможностью приема лекарственного средства из полости блистера, при этом лекарственное средство высвобождают выдавливающим плунжером, связанным с корпусом, причем выдавливающий плунжер, при нажатии пользователем ингалятора, вызывает распечатывание покровной пленки полости блистера, после чего лекарственное средство либо остается в полости блистера, либо попадает в порошок канал воздушного канала. Данный ингалятор предназначен для многократного использования благодаря его конструкции.

Для эффективной ингаляции лекарственного средства пациент должен привести мундштук ингалятора в контакт со слизистой оболочкой полости рта (губами, ртом/глоткой). Данный контакт, как оказалось, создает проблему в том, что слизистая оболочка полости рта всех людей содержит изменяющееся, но большое количество разных бактерий и других микроорганизмов, которые могут быть патогенными. Соответственно мундштук ингалятора загрязняется при использовании. Пациентов и, соответственно, пользователей ингаляторов заставляют производить очистку мундштука после использования ингалятора, но операция очистки выполняется с непостоянной повторяемостью в зависимости от индивидуальных действий, возраста и тяжести заболевания пациента. Кроме того, необходимо также очищать внутренность корпуса ингалятора, в частности, для удаления остатков лекарственных средств, поскольку упомянутые остатки могут создавать проблемы регулирования, если отслаиваются через нерегулярные интервалы и выходят с фактической дозой.

В заявке DE 69319100 T2 описан одноразовый ингалятор, который предполагает приведение в действие вдыханием и который содержит трубчатый корпус, содержащий две части, формирующие воздуховод, который открыт с обоих концов, при этом один конец формирует впуск воздуха, а другой конец формирует выпуск воздуха. Корпус

содержит камеру для хранения порошкового фармацевтического препарата для ингаляции и снабжен узким участком вблизи камеры, чтобы обеспечить турбулентный воздушный поток на узком участке, при ингаляции, посредством которого порошок выносится из камеры и смешивается с воздушным потоком. Камера имеет форму выемки, сопряженной с впуском воздуха, и сообщается с атмосферным воздухом через сквозное отверстие в ее основании. Выемка и сквозное отверстие закрыты непроницаемо для воздуха герметизирующей пленкой, причем пленку можно снимать снаружи.

Задачей настоящего изобретения является создание ингалятора упомянутого в начале типа, который является легким для манипулирования пациентом и при этом имеет простую и недорогую конструкцию.

В соответствии с изобретением эта задача решается тем, что ингаляционный канал верхней корпусной части содержит блок для диспергирования порошкового лекарственного средства, который соединен с прокалывающими элементами, при этом верхняя корпусная часть способна смещаться относительно нижней корпусной части для вскрытия полости блистера.

Ингалятор выгоден тем, что его можно дешево изготавливать для одноразового использования с применением небольшого числа отдельных частей и содержит только такие компоненты, которые абсолютно необходимы. Блок для диспергирования либо изготавливают как одно целое с верхней корпусной частью по технологии литьевого прессования, либо жестко и несъемно соединяют с ингаляционным каналом сваркой, клеевым соединением, запрессовкой или другими известными методами соединения.

Блок для диспергирования обеспечивает мелкодисперсное распределение частиц лекарственного средства подходящим для ингаляции образом в воздухе, вдыхаемом пользователем. Благодаря предназначению ингалятора для одноразового использования обращение с ним упрощается, так как регулярная очистка необязательна, и остатки лекарственного средства, в частности, в ингаляционном канале и/или в блоке для диспергирования, не могут повредить доставке лекарственного средства. Верхняя корпусная часть, а также, соответственно, мундштук могут быть в форме простой трубки, без эргономической конструкции, и, как и нижняя корпусная часть, могут быть выполнены из пластических материалов.

Пластические материалы предпочтительно являются полимерами, термопластическими материалами, полученными методом поликонденсации, пластическими материалами, полученными методом ступенчатой полимеризации, модифицированные натуральные материалы или каучуки, или смеси вышеперечисленных пластических материалов. Особое предпочтение отдается полиолефинам, поливинилхлоридам, стирольным полимерам, полиацетатам, полиамидам, термопластичным сложным полиэфирам и полиарильным простым полиэфирам или смесям вышеперечисленных пластических материалов. Примерами данных пластических материалов являются полиэтилен, поливинилхлорид, полиоксиметилен, полиацеталь, акрилонитрил/бутадиен/стирол (АБС), сложный акрилонитрил/стирол/акриловый (АСА) эфир, полиамиды, поликарбонат, поли(этилентерефталат), поли(бутилентерефталат) или поли(фениленовый простой эфир). Данные пластические материалы выпускаются, например, компанией Ensinger, Германия, Nufringen.

Ингаляторы известны под торговыми названиями HandiHaler, Spinhaler<sup>®</sup>, Rotahaler<sup>®</sup>, Aerolizer<sup>®</sup>, Flowcaps<sup>®</sup>, Turbospin<sup>®</sup>, AIR DPI<sup>®</sup>, Orbital<sup>®</sup>, Directhaler<sup>®</sup> и/или описаны в документах DE 3345722, EP 0591136, DE 4318455, WO 91/02558, FR-A-2146202,

US-A-4069819, EP 666085, EP 869079, US 3991761, WO 99/45987, WO 20051672, Bell, J. Pharm. Sci. 601559 (1971); Cox, Brit. Med. J. 2634 (1969). Из порошковых ингаляторов известны порошковые ингаляторы на одну дозу или несколько доз, в частности, Spinhaler<sup>®</sup>, Rotahaler<sup>®</sup>, Aerolizer<sup>®</sup>, Inhalator<sup>®</sup>, HandiHaler<sup>®</sup>, Diskhaler<sup>®</sup>, Diskus<sup>®</sup>, Accuhaler<sup>®</sup>, AeroHaler<sup>®</sup>, Eclipse<sup>®</sup>, Turbohaler<sup>®</sup>, Turbuhaler<sup>®</sup>, Easyhaler<sup>®</sup>, Novolizer<sup>®</sup>, Clickhaler<sup>®</sup>, Pulvinal<sup>®</sup>, Novolizer<sup>®</sup>, SkyeHale<sup>®</sup>, Xcelovair<sup>®</sup>, Pulvina<sup>®</sup>, Taifun<sup>®</sup>, MAG-haler<sup>®</sup>, Twisthaler<sup>®</sup> и Jethaler<sup>®</sup>.

В устройстве в соответствии с изобретением можно применять, по одному или в комбинации, следующие соединения. В нижеупомянутых соединениях **W** является фармакологически активным ингредиентом и выбирается (например) из группы, состоящей из бета-миметиков, антихолинергических средств, кортикостероидов, ингибиторов PDE4 (фосфодиэстеразы 4), антагонистов LTD4 (лейкотриеновых рецепторов), ингибиторов EGFR (рецепторов эпидермального фактора роста), агонистов допамина, H1-антигистаминных средств, антагонистов PAF (факторов активации тромбоцитов) и ингибиторов киназ PI3. Двойные или тройные комбинации **W** можно сочетать дополнительно и применять в устройстве в соответствии с настоящим изобретением. Для примера можно упомянуть следующие комбинации **W**:

- **W** означает бета-миметик в сочетании с антихолинергическим средством, кортикостероидом, ингибитором PDE4, ингибитором EGFR или антагонистом LTD4,
- **W** означает антихолинергическое средство в сочетании с бета-миметиком, кортикостероидом, ингибитором PDE4, ингибитором EGFR или антагонистом LTD4,
- **W** означает кортикостероид в сочетании с ингибитором PDE4, ингибитором EGFR или антагонистом LTD4,
- **W** означает ингибитор PDE4 в сочетании с ингибитором EGFR или антагонистом LTD4,
- **W** означает ингибитор EGFR в сочетании с антагонистом LTD4.

В качестве бета-миметиков предпочтительно применяют соединения, выбранные из группы, состоящей из альбутерола, арформотерола, бамбутерола, битолтерола, броксатерола, карбутерола, кленбутерола, фенотерола, формотерола, гексопреналина, ибутерола, изоэтарина, изопреналина, левосальбутамола, мабутерола, мелуадрина, метапротеренола, орципреналина, пирбутерола, прокатерола, репротерола, римитерола, ритодрина, сальмефамола, сальметерола, сотеренола, сульфонтерола, тербуталина, тиарамида, толубутерола, синтерола, CHF-1035, НОКУ-81, KUL-1248 и

- 3-(4-{6-[2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидрокси-метилфенил)-этиламино]-гексилокси}-бутил)-бензилсульфонамида
- 5-[2-(5,6-диэтилиндан-2-иламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1H-хинолин-2-она
- 4-гидрокси-7-[2-{2-[3-{2-фенилэтокси)пропил}сульфонил]-этил]-амино}этил]-2(3H)-бензотиазолон
- 1-(2-фтор-4-гидроксифенил)-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанола
- 1-[3-(4-метоксибензил-амино)-4-гидроксифенил]-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанола
- 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-N, N-диметиламинофенил)-2-метил-2-пропиламино]этанола
- 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-метоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанола
- 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-n-бутилоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанола

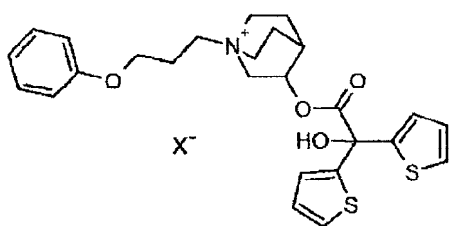
- 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-{4-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метил-2-бутиламино}этанола
- 5-гидрокси-8-(1-гидрокси-2-изопропиламинобутил)-2Н-1,4-бензоксазин-3-(4Н)-она
- 1-(4-амино-3-хлор-5-трифторметилфенил)-2-трет-бутиламино)этанола
- 5 - 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-{4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она
- 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-феноксисукусной кислоты этиловый эфир)1,1-диметилэтиламино]-этил}-4Н-бензо[1,4]-оксазин-3-она
- 10 - 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-феноксисукусная кислота) 1,1-диметилэтиламино]-этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она
- 8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфенил)-этиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она
- 15 - 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-гидроксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она
- 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-изопропилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-этил}-4Н-бензо[1,4]оксазон-3-она
- 8-{2-[2-(4-этилфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она
- 20 - 8-{2-[2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она
- 4-(4-{2-[2-гидрокси-2-(6-гидрокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ил)-этиламино]-2-метилпропил}-фенокси)-масляной кислоты
- 25 - 8-{2-[2-(3,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-она
- 1-(4-этоксикарбониламино-3-циано-5-фторфенил)-2-(трет-бутиламино)этанола
- 2-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-{2-[4-(2-гидрокси-2-фенилэтиламино)-фенил]-этиламино}-этил)-бензальдегида
- 30 - N-[2-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-{2-[4-(2-гидрокси-2-фенилэтиламино)-фенил]-этиламино}-этил)-фенил]-формамида
- 8-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-{2-[4-(6-метоксибифенил-3-ил-амино)-фенил]-этиламино}-этил)-1Н-хинолин-2-она
- 35 - 8-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-(6-фенилэтиламино-гексиламино)-этил]-1Н-хинолин-2-она
- 5-[2-(2-{4-[4-(2-амино-2-метилпропокси)-фениламино]-фенил}-этиламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1Н-хинолин-2-она
- 40 - [3-(4-{6-[2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)-этиламино]-гексилокси}-бутил)-5-метилфенил]-мочевины
- 4-(2-{6-[2-(2,6-дихлорбензилокси)-этокси]-гексиламино}-1-гидроксиэтил)-2-гидроксиметилфенола
- 3-(4-{6-[2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)-этиламино]-гексилокси}-бутил)-бензилсульфонамида
- 45 - 3-(3-{7-[2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)-этиламино]-гептилокси}-пропил)-бензилсульфонамида
- 4-(2-{6-[4-(3-циклопентан-сульфонил-фенил)-бутоксид]-гексиламино}-1-гидроксиэтил)-2-гидроксиметилфенола
- 50 - N-адамантан-2-ил-2-(3-{2-[2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)-этиламино]-пропил}-фенил)-ацетамида,

по желанию, в форме их рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров и, по

желанию, в форме их фармакологически приемлемых аддитивных солей кислоты, сольватов или гидратов. Предпочтение, в соответствии с изобретением, отдается кислотнo-аддитивным солям бета-миметиков, выбранным из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, гидросульфата, гидрофосфата, гидрометансульфоната, гидронитрата, гидромалеата, гидроацетата, гидроцитрата, гидрофумарата, гидротартрата, гидрооксалата, гидросукцината, гидробензоата и гидро-п-толуилсульфоната.

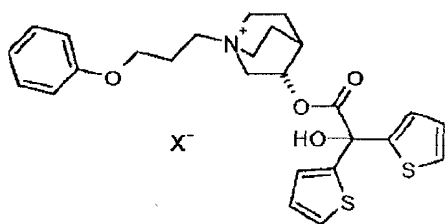
В качестве антихолинергических средств предпочтительно применяют соединения, выбранные из группы, состоящей из солей тиотропия, предпочтительно, бромидной соли, солей окситропия, предпочтительно, бромидной соли, солей флутропия, предпочтительно, бромидной соли, солей ипратропия, предпочтительно, бромидной соли, солей гликопиррония, предпочтительно, бромидной соли, солей тропсия, предпочтительно, хлоридной соли, толтеролина. В вышеупомянутых солях катионы представляют собой фармакологически активную составную часть. Вышеупомянутые соли могут, предпочтительно, содержать, в качестве анионов, хлорид, бромид, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат или п-толуилсульфонат, при этом хлорид, бромид, йодид, сульфат, метансульфонат или п-толуилсульфонат предпочтительны в качестве противоионов. Из всех солей хлориды, бромиды, йодиды и метансульфонаты являются особенно предпочтительными.

Антихолинергические средства, которые являются аналогично предпочтительными, выбирают из солей с формулой AC-1



AC-1

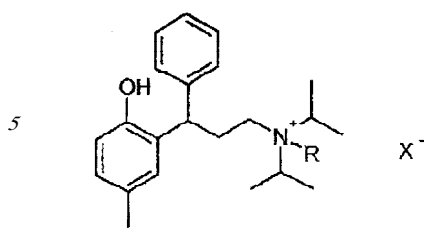
где  $X^-$  означает отрицательно заряженный анион, предпочтительно, анион, выбранный из группы, состоящей из фторида, хлорида, бромида, йодида, сульфата, фосфата, метансульфоната, нитрата, малеата, ацетата, цитрата, фумарата, тартрата, оксалата, сукцината, бензоата и п-толуолсульфоната, предпочтительно, анион с единичным отрицательным зарядом, в частности, предпочтительно, анион, выбранный из группы, состоящей из фторида, хлорида, бромида, метансульфоната и п-толуолсульфоната, особенно предпочтительно бромида, по желанию в форме их рацематов, энантиомеров или гидратов. Особенно важное значение имеют комбинации лекарственных средств, которые содержат энантиомеры с формулой AC-1-en



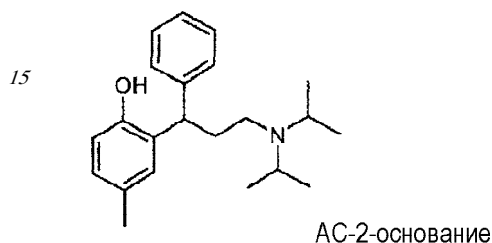
AC-1-en

где  $X^-$  может иметь вышеупомянутые значения. Кроме того, предпочтительные

антихолинергические средства выбирают из солей с формулой **АС-2**



10 где **R** может означать либо метил, либо этил, при этом  $X^-$  может иметь вышеупомянутые значения. В альтернативном варианте осуществления соединение с формулой **АС-2** также может быть в форме **АС-2-основание** свободного основания



Дополнительно упомянутыми соединениями являются:

- сложного тропенолового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты метобромид
- сложного скопинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты метобромид
- 25 - сложного скопинового эфира 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты метобромид
- сложного тропенолового эфира 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты метобромид
- сложного тропенолового эфира 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты метобромид
- сложного скопинового эфира 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты метобромид
- 30 - сложного тропенолового эфира 4,4'-дифторбензиловой кислоты метобромид
- сложного скопинового эфира 4,4'-дифторбензиловой кислоты метобромид
- сложного тропенолового эфира 3,3'-дифторбензиловой кислоты метобромид
- сложного скопинового эфира 3,3'-дифторбензиловой кислоты метобромид
- сложного тропенолового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты метобромид
- 35 - сложного тропенолового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты метобромид
- сложного скопинового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты метобромид
- 40 - сложного скопинового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты метобромид
- сложного тропенолового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты метобромид
- сложного скопинового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты метобромид
- 45 - сложного циклопропилтропинового эфира бензиловой кислоты метобромид
- сложного циклопропилтропинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты метобромид
- сложного циклопропилтропинового эфира 9-гидроксиоксантен-9-карбоновой кислоты метобромид
- 50 - сложного циклопропилтропинового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты метобромид
- сложного циклопропилтропинового эфира 9-метилксантен-9-карбоновой кислоты метобромид



метобромид

- сложного циклопропилтропинового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты метобромид

- сложного метилового эфира сложного циклопропилтропинового эфира 4,4'-дифторбензиловой кислоты метобромид

- сложного тропенолового эфира 9-гидроксиксантен-9-карбоновой кислоты метобромид

- сложного скопинового эфира 9-гидроксиксантен-9-карбоновой кислоты

метобромид

- сложного тропенолового эфира 9-метилксантен-9-карбоновой кислоты

метобромид

- сложного скопинового эфира 9-метилксантен-9-карбоновой кислоты метобромид

- сложного тропенолового эфира 9-этилксантен-9-карбоновой кислоты метобромид

- сложного тропенолового эфира 9-дифторметилксантен-9-карбоновой кислоты метобромид

- сложного скопинового эфира 9-гидроксиметилксантен-9-карбоновой кислоты метобромид.

Вышеупомянутые соединения можно также применять в пределах объема настоящего изобретения в форме солей, в которых вместо метобромиды используют соли мето-Х, где Х может иметь значения, упомянутые выше для Х<sup>+</sup>.

В качестве кортикостероидов предпочтительно применяются соединения, выбранные из группы, состоящей из беклометазона, бета-метазона, будезонида, бутиксокорта, циклезонида, дефлазакорта, дексаметазона, этипреднола, флунизонида, флутиказона, лотепреднола, мометазона, преднизолон, преднизона, рофлепонида, триамцинолона, RPR-106541, NS-126, ST-26 и

- сложного (S)-фторметилового эфира 6,9-дифтор-17-[(2-фуранилкарбонил)окси]-11-гидрокси-16-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17-карботионовой кислоты

- сложного (S)-(2-оксотетрагидрофуран-3S-илового) эфира 6,9-дифтор-11-гидрокси-16-метил-3-оксо-17-пропионилокси-андроста-1,4-диен-17-карботионовой кислоты,

- сложного цианометилового эфира 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -дифтор-11 $\beta$ -гидрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксо-17 $\alpha$ -(2,2,3,3-тетраметилциклопропилкарбонил)окси-андроста-1,4-диен-17 $\beta$ -карбоновой кислоты,

по желанию в форме их рацематов, энантиомеров или диастереоизомеров и, по желанию, в форме их солей и производных соединений, их сольватов и/или гидратов.

Любая ссылка на стероиды включает в себя ссылку на любые их соли или производные соединения, гидраты или сольваты, которые могут существовать.

Примерами возможных солей и производных соединений могут быть: соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия, сульфобензоаты, фосфаты,

изоникотинаты, ацетаты, дихлорацетаты, пропионаты, первичные кислые фосфаты, пальмитаты, пивалаты или фууроаты.

В качестве ингибиторов PDE4 предпочтительно применяют соединения, выбранные из группы, состоящей из энпрофиллина, теофиллина, рофлумиласта, арифло (циломиласта), тофимиласта, пумафентрина, лиримиласта, арофиллина, атизорам, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, C1-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 и

- N-(3,5-дихлор-1-оксопиридин-4-ил)-4-дифторметокси-3-

циклопропилметоксибензамида

- (-)-п-[(4*aR*\*,10*bS*\*)-9-этокси-1,2,3,4,4*a*,10*b*-гексагидро-8-метокси-2-метилбензо[*s*][1,6]нафтиридин-6-ил]-*N,N*-диизопропилбензамида

- (R)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксифенил]-2-пирролидона  
 5 - 3-(циклопентилокси-4-метоксифенил)-1-(4-*N'*-[*N*-2-циано-*S*-метилизотиoureидо]бензил)-2-пирролидона

- цис-[4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты]

10 - 2-карбометокси-4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-она

- цис-[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-ола]

- (R)-(+)-этил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-пирролидин-2-илиден]ацетата

- (S)-(-)-этил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-пирролидин-2-илиден]ацетата

15 - 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(2-тиенил)-9*H*-пиразоло[3,4-*c*]-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридина

- 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(*трет*-бутил)-9*H*-пиразоло[3,4-*c*]-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридин,

20 по желанию, в форме их рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров и, по желанию, в форме их фармакологически приемлемых аддитивных солей кислоты, сольватов или гидратов. Предпочтение, в соответствии с изобретением, отдается аддитивным солям кислоты ингибиторов PDE4, выбираемых из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, гидросульфата, гидрофосфата,  
 25 гидрометансульфоната, гидронитрата, гидромалеата, гидроацетата, гидроцитрата, гидрофумарата, гидротартрата, гидрооксалата, гидросукцината, гидробензоата и гидро-*p*-толуилсульфоната.

В качестве антагонистов LTD4 предпочтительно применяют соединения,  
 30 выбранные из группы, состоящей из монтелукаста, пранлукаста, зафирлукаста, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 и

- 1-(((R)-3-(2-(6,7-дифтор-2-хинолинил)этинил)фенил)-3-(2-(2-гидрокси-2-пропил)фенил)тио)метилциклопропануксусной кислоты

- 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-дихлортиено[3,2-*b*]пиридин-5-ил)-(E)-этинил)фенил)-3-(2-(1-гидрокси-1-метилэтил)-фенил)пропил)тио)метил)циклопропануксусной кислоты

35 - [2-[[2-(4-трет-бутил-2-тиазолил)-5-бензофуранил]оксиметил]фенил] уксусной кислоты,

по желанию, в форме их рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров и, по  
 40 желанию, в форме их фармакологически приемлемых аддитивных солей кислоты, сольватов или гидратов. В соответствии с изобретением, упомянутые аддитивные соли кислоты выбирают из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, гидросульфата, гидрофосфата, гидрометансульфоната, гидронитрата, гидромалеата, гидроацетата, гидроцитрата, гидрофумарата, гидротартрата,  
 45 гидрооксалата, гидросукцината, гидробензоата и гидро-*p*-толуилсульфоната. Следует понимать, что соли или производные соединения, для составления которых, по желанию, пригодны антагонисты LTD4, представляют собой, например: соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия, соли щелочноземельных металлов, сульфобензоаты, фосфаты, изоникотинаты, ацетаты, пропионаты,  
 50 первичные кислые фосфаты, пальмитаты, пивалаты или фууроаты.

В качестве ингибиторов EGFR предпочтительно применяют соединения, выбранные из группы, состоящей из цетуксимаба, трастузумаба, ABX-EGF (антитела против EGF-

ингибиторов, Mab ICR-62 и

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]-амино}-7-циклопропил-метоксихиназолина
- 5 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]-амино}-7-циклопропил-метоксихиназолина
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]-амино}-7-циклопропил-метоксихиназолина
- 10 - 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]-амино}-7-циклопентил-оксихиназолина
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропил-метоксихиназолина
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-3-ил)окси]-хиназолина
- 15 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-((R)-2-метоксиметил-6-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропил-метоксихиназолина
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-((S)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-этокси]-7-метоксихиназолина
- 20 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропил-метоксихиназолина
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентил-оксихиназолина
- 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{[4-(N,N-бис-(2-метоксиэтил)-амино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропил-метоксихиназолина
- 25 - 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-этиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино)-7-циклопропил-метоксихиназолина
- 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино)-7-циклопропил-метоксихиназолина
- 30 - 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(тетрагидропиран-4-ил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино)-7-циклопропил-метоксихиназолина
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)-хиназолина
- 35 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-хиназолина
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино)-7-циклопентил-оксихиназолина
- 40 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N-циклопропил-N-метиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентил-оксихиназолина
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]-хиназолина
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]-хиназолина
- 45 - 4-[(3-этинилфенил)амино]-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)-хиназолина
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(морфолин-4-ил)-пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолина
- 50 - 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-(4-гидроксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина
- 3-циано-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-этоксихинолина
- 4-{[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)-фенил]амино}-6-(5-{[(2-

- метансульфонилэтил)амино]метил}-фуран-2-ил)-хиназолина  
 - 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-  
 бутен-1-ил]амино}-7-метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-  
 5 7-[(тетрагидрофуран-2-ил)-метокси]-хиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N,N-бис-(2-метоксиэтил)-амино]-1-оксо-2-  
 бутен-1-ил}амино)-7-[(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]-хиназолина  
 - 4-[(3-этилфенил)амино]-6-{[4-(5,5-диметил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-  
 10 ил]амино}-хиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-  
 метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-  
 [(R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]-хиназолина  
 15 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-6-  
 [(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]-хиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{2-[4-(2-оксоморфолин-4-ил)-пиперидин-1-ил]  
 этокси}-7-метоксихиназолина  
 20 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(трет-бутилоксикарбонил)-пиперидин-4-ил-  
 окси]-7-метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(транс-4-аминоциклогексан-1-ил-окси)-7-  
 метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(транс-4-метансульфониламиноциклогексан-1-  
 25 ил-окси)-7-метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-3-ил-окси)-7-  
 метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-ил-окси)-7-  
 30 метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-пиперидин-4-ил-  
 окси}-7-метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(метоксиметил)карбонил]-пиперидин-4-ил-  
 окси}-7-метоксихиназолина  
 35 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(пиперидин-3-ил-окси)-7-метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(2-ацетиламиноэтил)-пиперидин-4-ил-окси]-7-  
 метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-ил-окси)-7-этоксихиназолина  
 40 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-((S)-тетрагидрофуран-3-ил-окси)-7-  
 гидроксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-ил-окси)-7-(2-  
 метоксиэтокси)-хиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{транс-4-[(диметиламино)сульфониламино]-  
 45 циклогексан-1-ил-окси}-7-метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{транс-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]-  
 циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{транс-4-[(морфолин-4-ил)сульфониламино]-  
 50 циклогексан-1-ил-окси}-7-метоксихиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-  
 ацетиламиноэтокси)-хиназолина  
 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-

метансульфониламиноэтокси)-хиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(пиперидин-1-ил)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолина

5 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-аминокарбонилметил-пиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(тетрагидропиран-4-ил)карбонил]-N-метиламино}-циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолина

10 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино}-циклогексан-1-ил-окси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(морфолин-4-ил)сульфонил]-N-метиламино}-циклогексан-1-ил-окси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(транс-4-этансульфониламино-циклогексан-1-ил-окси)-7-метоксихиназолина

15 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил-окси)-7-этоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил-окси)-7-(2-метоксиэтокси)-хиназолина

20 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(2-метоксиацетил)-пиперидин-4-ил-окси]-7-(2-метоксиэтокси)-хиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-ацетиламиноциклогексан-1-ил-окси)-7-метоксихиназолина

25 - 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-[1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-ил-окси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(пиперидин-1-ил)карбонил]-N-метиламино}-циклогексан-1-ил-окси)-7-метоксихиназолина

30 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-N-метиламино}-циклогексан-1-ил-окси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{цис-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]-циклогексан-1-ил-окси}-7-метоксихиназолина

35 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-(2-метоксиэтокси)-хиназолина

- 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-ацетилпиперидин-4-ил-окси)-7-метоксихиназолина

40 - 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-ил-окси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил-окси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-ил-окси)-7-(2-

метоксиэтокси)-хиназолина

45 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-изопропилоксикарбонил-пиперидин-4-ил-окси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-метиламиноциклогексан-1-ил-окси)-7-метоксихиназолина

50 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{цис-4-[N-(2-метоксиацетил)-N-метиламино]-циклогексан-1-ил-окси}-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(пиперидин-4-ил-окси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-[1-(2-метоксиацетил)-пиперидин-4-ил-окси]-7-

метоксихиназолина

- 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{ 1-[(морфолин-4-ил)-карбонил]-пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолина

5 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{ 1-[(дис-2,6-диметилморфолин-4-ил)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{ 1-[(2-метилморфолин-4-ил)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолина

10 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{ 1-[(S,S)-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{ 1-[(N-метил-N-2-метоксиэтиламино)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-этилпиперидин-4-ил-окси)-7-метоксихиназолина

15 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{ 1-[(2-метоксиэтил)карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{ 1-[(3-метоксипропиламино)-карбонил]-пиперидин-4-ил-окси}-7-метоксихиназолина

20 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[дис-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)-циклогексан-1-ил-окси]-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[дис-4-(N-ацетил-N-метиламино)-циклогексан-1-ил-окси]-7-метоксихиназолина

25 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(транс-4-метиламиноциклогексан-1-ил-окси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[транс-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)-циклогексан-1-ил-окси]-7-метоксихиназолина

30 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(транс-4-диметиламиноциклогексан-1-ил-окси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(транс-4-{ N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино }-циклогексан-1-ил-окси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-{ 2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)-этоксид]-7-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]-хиназолина

35 - 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил-окси)-7-метоксихиназолина

- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-цианопиперидин-4-ил-окси)-7-метоксихиназолина,

40 по желанию, в форме их рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров и, по желанию, в форме их фармакологически приемлемых аддитивных солей кислоты, сольватов или гидратов. В соответствии с настоящим изобретением, упомянутые кислотнo-аддитивные соли предпочтительно выбирают из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, гидросульфата, гидрофосфата, 45 гидрометансульфоната, гидронитрата, гидромалеата, гидроацетата, гидроцитрата, гидрофумарата, гидротартрата, гидрооксалата, гидросукцината, гидробензоата и гидро-п-толуилсульфоната.

В качестве агонистов допамина предпочтительно применяют соединения, 50 выбранные из группы, состоящей из бромкриптина, каберголина, альфа-дигидроэргокриптина, лизурида, перголида, прамипексола, роксиндола, ропинирола, талипексола, тергурида и виозана, по желанию, в форме их рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров и, по желанию, в форме их фармакологически приемлемых

аддитивных солей кислоты, сольватов или гидратов. В соответствии с изобретением данные аддитивные соли кислоты предпочтительно выбирают из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, гидросульфата, гидрофосфата, гидрометансульфоната, гидронитрата, гидромалеата, гидроацетата, гидроцитрата, гидрофумарата, гидротартрата, гидрооксалата, гидросукцината, гидробензоата и гидро-п-толуилсульфоната.

В качестве H1-антигистаминных средств предпочтительно применяют соединения, выбранные из группы, состоящей из эпинастина, цетиризина, азеластина, фексофенадина, левокабастина, лоратидина, мизоластина, кетотифена, эмедастина, диметиндена, клемастина, бамипина, дексхлорфенирамина, фенирамина, доксиламина, хлорфеноксамина, дименгидрина, дифенгидрамина, прометазина, эбастина, деслоратидина и меклозина, по желанию, в форме их рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров и, по желанию, в форме их фармакологически приемлемых аддитивных солей кислоты, сольватов или гидратов. В соответствии с изобретением, упомянутые аддитивные соли кислоты выбирают из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, гидросульфата, гидрофосфата, гидрометансульфоната, гидронитрата, гидромалеата, гидроацетата, гидроцитрата, гидрофумарата, гидротартрата, гидрооксалата, гидросукцината, гидробензоата и гидро-п-толуилсульфоната.

Любые ингаляционные соединения, например, также ингалируемые макромолекулы, описанные в заявке EP 1003478, используются как фармацевтически активные вещества, препараты из веществ или смеси веществ. Предпочтение отдается применению веществ, препаратов из веществ или смесей веществ для лечения респираторных заболеваний, которые применяются в ингаляционной области.

Соединение можно дополнительно получать из группы производных соединений алкалоидов спорыньи, триптанов, ингибиторов CGRP (кальцитониногенсвязанных пептидов), ингибиторов фосфодиэстеразы V, по желанию, в форме их рацематов, энантиомеров, диастереоизомеров, по желанию, в форме их фармакологически приемлемых аддитивных солей кислоты, сольватов и/или гидратов.

Производные соединения алкалоидов спорыньи: дигидроэрготамин, эрготамин.

Прокальывающие элементы предпочтительно расположены на расстоянии от полости блистера, в положении, зафиксированном, по меньшей мере, одним подпружиненным соединением между верхней корпусной частью и нижней корпусной частью, и, в положении, заданном, по меньшей мере, одним вторым подпружиненным соединением, прокальывающие элементы выступают во вскрытую полость блистера. Благодаря первому подпружиненному соединению верхняя корпусная часть надежно фиксируется относительно нижней корпусной части в таком положении, в котором не допускается ненамеренное вскрытие полости блистера и благодаря второму подпружиненному соединению обеспечивается простая манипуляция ингалятором при ингаляции, так как верхняя корпусная часть в положении, в котором полость блистера вскрыта, и ингалятор применяется заданным образом для ингаляции лекарственного средства, жестко зафиксирована на нижней корпусной части.

В одном варианте осуществления каждый прокальывающий элемент имеет треугольное острие, при этом один прокальывающий элемент расположен в области ингаляционного канала, и один прокальывающий элемент расположен с поперечным смещением от него. Прокальывающие элементы, которые имеют форму, по существу, кончиков ножей, вскрывают полость блистера таким образом, что при ингаляции поток воздуха поступает в полость через одно отверстие и выносит порошковое

лекарственное средство через другое отверстие в ингаляционный канал, из данного канала в пациента. Благодаря форме прокалывающих элементов усилие, оказываемое пользователем ингалятора для прокалывания покровной пленки полости блистера, является сравнительно слабым и обеспечивается скоростью выпуска лекарственного средства, подлежащего ингаляции.

Когда ингалятор планируют применять всего один раз, от прокалывающих элементов совсем не требуется длительного срока службы, то есть пригодности для вскрытия большого числа полостей блистеров. Поэтому прокалывающие элементы выполняют, предпочтительно, из пластических материалов. Прокалывающие элементы можно, например, выполнять из заготовки или, предпочтительно, их можно изготавливать как одно целое с блоком для диспергирования, например, по технологии литьевого прессования.

В альтернативном варианте осуществления прокалывающие элементы выполняют из металла. Металл может быть, так называемой, нержавеющей сталью, которая применяется в области медицины и позволяет изготавливать прокалывающие элементы тоньше и острее, чем из пластического материала, в результате чего можно прокалывать даже относительно прочную покровную пленку, покрывающую полость блистера.

Прокалывающие элементы предпочтительно вырубает из пластины, выполненной из металла, и отгибают под острым углом к пластине так, чтобы они были ориентированы в направлении к полости блистера. Пластина с двумя прокалывающими элементами удобна для манипулирования и установки. Кроме того, геометрия прокалывающих элементов, в сочетании с их положением относительно покровной пленки полости блистера, обеспечивает относительно крупные проточные отверстия, через которые из полости удаляется почти все лекарственное вещество. Пластина предпочтительно соединена с блоком для диспергирования, с применением принудительной фиксации и/или фиксации на трении. Пластина может быть в форме, например, вставки и может быть соединена с блоком во время операции литьевого прессования. Однако можно также обеспечить пластину с двумя отверстиями, которые находятся на некотором расстоянии одно от другого и через которые проходят пластиковые штифты блока для диспергирования. Разумеется, пластину можно также прикрепить или присоединить на клею к блоку для диспергирования.

Нижняя корпусная часть предпочтительно содержит два противоположных фиксирующих выступа, и соответствующие фиксирующие отверстия врезаны в верхнюю корпусную часть в разных плоскостях. Посредством взаимодействия с фиксирующими выступами фиксирующие отверстия определяют положение нижней корпусной части относительно верхней корпусной части как в состоянии поставки ингалятора, в котором полость блистера не вскрыта, так и в состоянии использования, в котором полость блистера широко вскрыта прокалывающими элементами. Фиксирующие отверстия и фиксирующие выступы несложно изготавливать без дополнительно понесенных затрат, и пользователь располагает тактильно и визуально обнаруживаемым указателем положения верхней корпусной части относительно нижней корпусной части и состояния ингалятора. Кроме того, подпружиненные соединения могут быть такого размера, чтобы, с одной стороны, предотвращать случайное смещение верхней корпусной части относительно нижней корпусной части и соответствующее вскрытие полости блистера и чтобы, с другой стороны, полость блистера можно было вскрывать приложением приемлемого усилия. Чтобы ослабить усилие, необходимое для смещения верхней корпусной части



относительно нижней корпусной части, фиксирующие выступы располагают на свободных концах противоположных фиксирующих лапок. Для облегчения вскрытия полости блистера фиксирующие отверстия в плоскости, в которой вскрывается полость блистера, выполнены в форме прорезей. В положении, в котором фиксирующие выступы подходят к фиксирующим отверстиям в форме прорезей, острия прокалывающих элементов протыкают покровную пленку полости блистера. Так как верхняя корпусная часть и нижняя корпусная часть сжимаются в пределах, устанавливаемых прорезями, дальнейшее прокалывание, сопровождаемое вскрытием полости блистера, происходит с приложением относительно небольшого усилия.

Верхняя корпусная часть установлена предпочтительно с возможностью смещения относительно нижней корпусной части. Смещаемая установочная конструкция проста для изготовления и не склонна к отказу в работе. По желанию можно обеспечить средство от закручивания, которое облегчает сборку и манипулирование.

В соответствии с дополнительно разработанным вариантом верхняя корпусная часть имеет цилиндрическое или эллиптическое поперечное сечение, в котором установлена нижняя корпусная часть, которая является цилиндрической или эллиптической в поперечном сечении и продолжается конически в направлении к воздуховыпускному отверстию, при этом воздуховыпускное отверстие сформировано на свободной торцевой поверхности нижней корпусной части. Коническая форма цилиндрической или эллиптической корпусной части обеспечивает плотное смыкание губ пользователя ингалятора на верхней корпусной части, выполняющей функцию мундштука, вследствие чего основной воздушный поток при ингаляции вдыхается через ингалятор. Воздуховыпускное отверстие на свободной торцевой поверхности нижней корпусной части не мешает манипулированию ингалятором при ингаляции, так как корпус можно захватывать по окружности. Кроме того, сравнительно простые геометрические формы верхней корпусной части и нижней корпусной части можно изготавливать с небольшими издержками.

В соответствии с дополнительно разработанным вариантом верхняя корпусная часть и нижняя корпусная часть выполнены, каждая, в форме чашки в сечении, при этом нижняя корпусная часть установлена в верхней корпусной части. Соответственно, корпус, состоящий из верхней корпусной части и нижней корпусной части, является, по существу, цилиндрическим. Форма чашки, которая является простой для изготовления, также обеспечивает, чтобы губы сравнительно плотно смыкались на верхней корпусной части.

Чтобы обойтись без дополнительной упаковки для лекарственного средства, полость блистера, вмещающая порошковое лекарственное средство, предпочтительно размещена в опоре корпуса изготовителем. Полость блистера для вмещения лекарственного средства оказалась полезной, поскольку данная полость обеспечивает эффективную защиту воздействий окружающей среды.

Для защиты подлежащего ингаляции лекарственного средства и ингалятора от воздействий окружающей среды ингалятор снабжен воздухонепроницаемой внешней упаковкой, в частности, пленочной упаковкой. Данная внешняя упаковка доступна коммерчески. В альтернативном варианте или дополнительно, мундштук и/или воздуховыпускное отверстие плотно закрыты съемным колпаком. В результате данных мер внутреннее пространство ингалятора с лекарственным средством защищено, в частности, от влияний, которые причиняют ущерб лекарственному средству, например, влаги, при минимальных издержках на упаковку.

В дополнительном варианте осуществления изобретения лекарственное средство

хранится в полости блистера, при наблюдении в направлении потока, выше по потоку от блока для диспергирования порошкового лекарственного средства и проходит через центральное отверстие блока в ингаляционный канал мундштука, при этом блок содержит, по меньшей мере, одно радиальное впускное отверстие, которое сообщается с расходным отверстием, которое ведет в ингаляционный канал. При ингаляции воздух протекает через одно отверстие в полости блистера и выносит лекарственное средство через другое отверстие в полости блистера в центральное отверстие блока для диспергирования лекарственного средства. Воздух, протекающий в блок через радиальное впускное отверстие, служит для завихрения лекарственного средства, сопровождаемого распределением частиц порошка лекарственного средства в расходном отверстии. В дополнительном пути течения частицы порошка проходят в ингаляционный канал, который сформирован в верхней корпусной части ингалятора, и из данного канала в легкие пользователя ингалятора. Чтобы обеспечивать высокую скорость доставки лекарственного средства, центральное отверстие блока расположено на одной линии с одним из прокалывающих элементов.

Для формирования высокоскоростного течения центральное отверстие окружено кольцевым пространством, через которое протекает воздух и в которое ведут впускные отверстия, при этом внешняя стенка расходного отверстия частично заходит на внутреннюю стенку кольцевого пространства.

Для создания направленного потока при ингаляции, который производит как можно больше мелких частиц порошка, обеспечены два диаметрально противоположных впускных отверстия, ширина которых немного больше, чем диаметр внутренней стенки. В альтернативном варианте осуществления обеспечены, по меньшей мере, два взаимно смещенных впускных отверстия, которые ведут в проточные каналы на противоположных сторонах блока, которые сообщаются между собой. Тем самым обеспечиваются взаимно противоположные циклонические потоки. Внутренняя стенка предпочтительно содержит аксиальные проходы для проточного соединения центрального отверстия с расходным отверстием. Кроме того, возможен вариант, в котором блок содержит в своем расходном отверстии пластину, отклоняющую лекарственное средство. В альтернативном варианте отклоняющая пластина прикреплена к центрирующему кольцу в блоке. Все меры для направления воздушного потока при ингаляции служат для создания как можно более мелкодисперсного порошка разбиванием более крупных частиц лекарственного средства.

Следует понимать, что признаки, которые упоминались выше и, тем не менее, поясняются далее в описании, можно применять не только в комбинации, показанной в каждом случае, но также в разных комбинациях. Объем изобретения определяется только формулой изобретения.

Изобретение подробно поясняется далее в описании на примере нескольких вариантов осуществления со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

- Фиг. 1 - вид спереди ингалятора в соответствии с изобретением,
- Фиг. 2 - вид в разрезе ингалятора, показанного на фиг. 1, по линии II-II,
- Фиг. 3 - вид в разрезе ингалятора, показанного на фиг. 1, по линии III-III,
- Фиг. 4 - вид в разрезе ингалятора, показанного на фиг. 1, по линии IV-IV,
- Фиг. 5 - вид сбоку ингалятора в соответствии с фиг. 1,
- Фиг. 6 - вид в разрезе ингалятора, показанного на фиг. 5, по линии VI-VI,
- Фиг. 7 - увеличенный вид сбоку элемента VII, указанного на фиг. 6,
- Фиг. 8 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 7, по линии VIII-VIII,

Фиг. 9 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 7, по линии IX-IX,  
 Фиг. 10 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 7, по линии X-X,  
 Фиг. 11 - увеличенный вид сбоку элемента VII, указанного на фиг. 6, в

5 альтернативном варианте осуществления,  
 Фиг. 12 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 11, по линии XII-XII,  
 Фиг. 13 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 11, по линии XIII-XIII,  
 Фиг. 14 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 11, по линии XIV-XIV,  
 Фиг. 15 - увеличенный вид сбоку элемента VII, указанного на фиг. 6, во втором

10 альтернативном варианте осуществления,  
 Фиг. 16 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 15, по линии XVI-XVI,  
 Фиг. 17 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 15, по линии XVII-XVII,  
 Фиг. 18 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 15, по линии XVIII-XVIII,  
 Фиг. 19 - увеличенный вид сбоку элемента VII, указанного на фиг. 6, в третьем

15 альтернативном варианте осуществления,  
 Фиг. 20 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 19, по линии XX-XX,  
 Фиг. 21 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 19, по линии XXI-XXI,  
 Фиг. 22 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 19, по линии XXII-XXII,  
 Фиг. 23 - увеличенный вид сбоку элемента VII, указанного на фиг. 6, в четвертом

20 альтернативном варианте осуществления,  
 Фиг. 24 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 23, по линии XXIV-XXIV,  
 Фиг. 25 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 23, по линии XXV-XXV, и  
 Фиг. 26 - вид в разрезе элемента, показанного на фиг. 25, по линии XXVI-XXVI.

25 Ингалятор применяется для введения порошкового лекарственного средства из полости блистера, которая размещена изготовителем на опоре 3, которая имеет форму чашки в сечении и жестко связана с нижней корпусной частью 1 корпуса 2. Нижняя корпусная часть 1 снабжена двумя противоположными фиксирующими выступами 4, которые расположены на свободных концах фиксирующих лапок 7 и имеют

30 возможность входа в соответствующие фиксирующие отверстия 5 в разных плоскостях верхней корпусной части 6 в форме мундштука. Нижняя корпусная часть 1 дополнительно содержит в ее дне 8 воздуховпускных отверстий 9, через которые, при ингаляции, воздух протекает из окружающего пространства во внутреннее

35 пространство корпуса 2. Когда ингалятор находится в состоянии поставки, в котором полость блистера вмещена в нескрытом состоянии в корпусе 2, фиксирующие выступы 4 входят в зацепление в фиксирующие отверстия 5, ближайšie ко дну нижней корпусной части 1, и формируют первые подпружиненные соединения 10, при этом

40 прокалывающие элементы 11 для вскрытия полости блистера находятся на некотором расстоянии от полости блистера, когда нижняя корпусная часть 1 находится в данном положении относительно нижней корпусной части 6. Для вскрытия полости блистера нижнюю корпусную часть 1 смещают относительно верхней корпусной части 6, при этом фиксирующие отверстия 4 входят в зацепление в фиксирующие отверстия 5 в

45 форме прорезей, ближайšie к верхнему концу верхней корпусной части 6 и формирующие вторые подпружиненные соединения. Благодаря первым подпружиненным соединениям 10 и вторым подпружиненным соединениям пользователь ингалятора располагает как визуальным, так и тактильным указателем

50 состояния полости блистера. Для предотвращения скручивания верхней корпусной части 6 относительно нижней корпусной части 1 упомянутые части имеют эллиптическое поперечное сечение, при этом верхняя корпусная часть 6 сужается в направлении к ее верхнему концу для формирования эргономически

предпочтительной контактной поверхности для губ пользователя ингалятора.

Прокалывающие элементы 11 вырублены из пластины 12 из металла на некотором расстоянии один от другого и отогнуты под острым углом к пластине 24 так, что они ориентированы в направлении к опоре 3 для полости блистера. Для формирования относительно крупного отверстия в покровной пленке полости блистера, при приложении относительно небольшого усилия, каждый прокалывающий элемент имеет треугольное острие. Пластина 12 снабжена центрирующими отверстиями 13, в которые входят в зацепление центрирующие штифты 14 блока 15 для диспергирования порошкового лекарственного средства, при этом упомянутые центрирующие штифты 14 прочно фиксируют пластину 12 после приложения давления в нагретом состоянии. Пластина 12 расположена таким образом, что один прокалывающий элемент 11 расположен в области ингаляционного канала 16 верхней корпусной части 6 и один прокалывающий элемент 11 расположен с поперечным смещением от него. Блок 15, который планируется изготавливать отдельно, жестко вставлен в ингаляционный канал 16 мундштука.

Лекарственное средство, хранящееся в полости блистера, при наблюдении в направлении потока, выше по потоку от блока 15 для диспергирования порошкового лекарственного средства, проходит, при ингаляции, через центральное отверстие 17 блока 15 в ингаляционный канал 16 мундштука, который расширяется в направлении к воздуховыпускному отверстию 18, при этом центральное отверстие 17 расположено выше прокалывающего элемента 11, соответствующего ингаляционному каналу 16 верхней корпусной части 6.

В соответствии с фигурами 7-10, блок 15 содержит с каждой стороны два впускных отверстия 19 для воздуха из окружающего пространства, при этом впускные отверстия 19 расположены, каждое, со смещением от центра и с взаимным смещением и входят по касательной в расходное отверстие 20, которое сообщается с ингаляционным каналом 16 и представляет собой, фактически, продолжение центрального отверстия 17. Благодаря расположению впускных отверстий 19 в расходном отверстии 20 образуется турбулентный поток циклонного типа, при вдыхании; данный турбулентный поток, вместе с воздухом, протекающим через центральное отверстие 17, который наполнен лекарственным средством, обеспечивает мелкодисперсное распределение частиц порошка лекарственного средства.

В блоке 15, показанном на фигурах 11-14, также предусмотрены, с каждой стороны, два впускных отверстия 19 для воздуха из окружающего пространства, при этом впускные отверстия расположены, каждое, со смещением от центра в блоке 15 и взаимно смещены, и входят по касательной в расходное отверстие 20, которое сообщается с ингаляционным каналом 16, при этом центральное отверстие 17 выполнено в форме сегментного отверстия 21 со скругленными углами 22.

Блок 15, показанный на фигурах 15-18, оборудован отклоняющей пластиной 23, которая конически продолжается над центральным отверстием 17 соосно, в расходном отверстии 20, при этом вершина 24 конической отклоняющей пластины 23 ориентирована в направлении к опоре 3 для полости блистера, содержащей лекарственное средство, и отклоняющая пластина 23 имеет диаметр меньше, чем расходное отверстие 20, так что между центральным отверстием 17 и расходным отверстием 20 сформировано кольцевое пространство 24, имеющее внутреннюю стенку 25, и через данное кольцевое пространство 24 протекает вдыхаемый воздух, причем внешняя стенка 26 расходного отверстия 20 частично заходит на внутреннюю стенку 25 кольцевого пространства 24 отклоняющей пластины 23. Отклоняющая

пластина 23 соединена с внутренней стенкой 25 стойками 27, при этом окружные проходы 28 сформированы для проточного соединительного прохода из центрального отверстия 17 в расходное отверстие 20. Чтобы создать дополнительную турбулентность в воздушном потоке, наполненном лекарственным средством, два

5

впускных отверстия 19 расположены диаметрально противоположно в блоке 15 и имеют ширину, которая немного больше, чем диаметр внутренней стенки 25. В блоке 15, показанном на фигурах 19-22, два впускных отверстия 19 для воздуха из окружающего пространства, которые расположены, каждое, со смещением от центра в блоке 15, а также взаимно смещены, врезаны с каждой стороны и входят сначала по касательной в кольцевое пространство 24 и затем, перпендикулярно кольцевому пространству, в расходное отверстие 20. Как поясняется выше, отклоняющая пластина 23, которая перекрывает центральное отверстие 17, имеет коническую форму и расположена соосно как с центральным отверстием 17, так и с расходным

15

отверстием 20. В блоке 15, показанном на фигурах 23-26, два впускных отверстия 19 для воздуха из окружающего пространства, которые расположены, каждое, со смещением от центра в блоке 15, а также взаимно смещены, врезаны с каждой стороны и входят по касательной в расходное отверстие 20, перекрытое отклоняющей пластиной 23. Плоская отклоняющая пластина 23 соединена стойками 27 с центрирующим кольцом 29, вставленным в блок 15. Внешний диаметр отклоняющей пластины 23 больше, чем диаметр расходного отверстия 20 в области центрирующего кольца 29.

20

Для сравнения ингаляционного устройства, содержащего прокалывающий элемент, с ингаляционным устройством, содержащим прокалывающий элемент и отклоняющую пластину, проведено стандартное испытание. Стандартный препарат, содержащий ВІВW 2948, использовали как вещество для испытаний. Испытание предназначалось для изучения высвобождения порошка. Получены следующие

25

результаты.

30

Дозировка: 30 мг 25% препарата для испытаний (7,5 мг активного ингредиента)

Испытание	1	2
Ингаляционное устройство	Стандартное, с прокалывающим элементом, без отклоняющей пластины	Стандартное, с прокалывающим элементом, с отклоняющей пластиной
FPD <sub>(4кПа)</sub> <math>\leq</math> м/мг (V <sub>k</sub> /%)	1,5 (23,7)	1,9 (8,9)
MMAD (средний аэродинамический размер частиц аэрозоля)/мкм (GSD (геометрическое квадратное отклонение))	4,2 (1,9)	3,9 (1,9)
FPD <sub>(1кПа)</sub> /FPD <sub>(4кПа)</sub>	0,27	0,56
FPF <sub>(4кПа)</sub> %	20,5	24,7

35

40

### Формула изобретения

1. Ингалятор для введения порошкового лекарственного средства в форме ингаляционного вещества, препарата из веществ или смеси веществ из полости блистера, которая подлежит вскрытию прокалывающими элементами (11) и установке в нижнюю корпусную часть (1) корпуса (2), который образован из верхней корпусной части (6), которая имеет форму мундштука и содержит ингаляционный канал (16), нижней корпусной части (1), которая содержит воздуховпускное отверстие (9), и блока (15) для диспергирования порошкового лекарственного средства в верхней корпусной части, причем упомянутый блок (15) имеет центральное отверстие (17),

45

50

проходящее через него, при этом лекарственное средство хранится в полости блистера, принимаемой в нижней корпусной части (1) выше по потоку от блока (15), при наблюдении в направлении потока, так что при ингаляции через верхнюю корпусную часть (6) лекарственное средство подается из полости блистера и нижнюю корпусную часть (1) и проходит через центральное отверстие (17) блока в верхнюю корпусную часть (6), отличающийся тем, что блок (15) соединен с прокалывающими элементами (11), при этом блок (15) содержит расходное отверстие (20) между центральным отверстием (17) и ингаляционным каналом (16), и, по меньшей мере, одно касательно проходящее впускное отверстие (19), которое сообщается с расходным отверстием (20), так что в расходном отверстии (20) образуется турбулентный поток циклонного типа перед входом лекарственного средства в ингаляционный канал (16).

2. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что прокалывающие элементы (11) расположены на расстоянии от полости блистера, в положении, зафиксированном, по меньшей мере, одним первым подпружиненным соединением (10) между верхней корпусной частью (6) и нижней корпусной частью (1), и в положении, в котором они выступают во вскрытую полость блистера, зафиксированным, по меньшей мере, одним вторым подпружиненным соединением.

3. Ингалятор по п.1 или 2, отличающийся тем, что каждый прокалывающий элемент (11) имеет заостренный кончик, при этом один прокалывающий элемент (11) расположен в области ингаляционного канала (16), и один прокалывающий элемент (11) расположен с поперечным смещением от него.

4. Ингалятор по п.1 или 2, отличающийся тем, что прокалывающие элементы (11) выполнены из пластического материала.

5. Ингалятор по п.1 или 2, отличающийся тем, что прокалывающие элементы (11) выполнены как одно целое с блоком (15) для диспергирования.

6. Ингалятор по п.1 или 2, отличающийся тем, что прокалывающие элементы (11) выполнены из металла.

7. Ингалятор по п.6, отличающийся тем, что прокалывающие элементы (11) вырублены из пластины (12), выполненной из металла, и отогнуты под острым углом к пластине (12) так, чтобы они были ориентированы в направлении к полости блистера.

8. Ингалятор по п.7, отличающийся тем, что пластина (12) соединена с блоком (15) для диспергирования, с применением принудительной фиксации и/или фиксации на трении.

9. Ингалятор по п.1 или 2, отличающийся тем, что нижняя корпусная часть (1) содержит два противоположных фиксирующих выступа (4), и соответствующие фиксирующие отверстия (5) врезаются в верхнюю корпусную часть (6) в разных плоскостях.

10. Ингалятор по п.9, отличающийся тем, что фиксирующие выступы (4) расположены на свободных концах противоположных фиксирующих лапок (7).

11. Ингалятор по п.9, отличающийся тем, что фиксирующие отверстия (5) в плоскости, в которой вскрывается полость блистера, выполнены в форме прорезей.

12. Ингалятор по п.1 или 2, отличающийся тем, что верхняя корпусная часть (6) установлена с возможностью смещения относительно нижней корпусной части (1).

13. Ингалятор по п.1 или 2, отличающийся тем, что между верхней корпусной частью (6) и нижней корпусной частью (1) расположено средство против скручивания.

14. Ингалятор по п.1 или 2, отличающийся тем, что верхняя корпусная часть (6)

имеет цилиндрическое или эллиптическое поперечное сечение, в котором установлена нижняя корпусная часть (1), которая является цилиндрической или эллиптической в поперечном сечении, и продолжается конически в направлении к воздуховыпускному отверстию (18), при этом воздуховыпускное отверстие (9) сформировано на свободной торцевой поверхности нижней корпусной части (1).

15 15. Ингалятор по п.1 или 2, отличающийся тем, что верхняя корпусная часть и нижняя корпусная часть выполнены, каждая, в форме чашки в сечении, при этом нижняя корпусная часть установлена в верхней корпусной части.

10 16. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что полость блистера, содержащая порошковое лекарственное средство, размещена изготовителем в опоре (3) корпуса (2).

17. Ингалятор по п.1 или 2, отличающийся тем, что ингалятор снабжен воздухонепроницаемой внешней упаковкой, в частности, пленочной упаковкой.

15 18. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что центральное отверстие (17) блока (15) расположено на одной линии с одним из прокалывающих элементов (11).

19. Ингалятор по п.18, отличающийся тем, что центральное отверстие (17) окружено кольцевым пространством (24), через которое протекает воздух и в которое ведет впускное отверстие (19), при этом внешняя стенка (26) расходного отверстия (20) частично заходит на внутреннюю стенку (25) кольцевого пространства (24).

20 20. Ингалятор по п.18 или 19, отличающийся тем, что обеспечены два диаметрально противоположных впускных отверстия (19), при этом ширина каждого немного больше, чем диаметр внутренней стенки (25).

25 21. Ингалятор по п.18 или 19, отличающийся тем, что в нем обеспечены, по меньшей мере, два взаимно смещенных впускных отверстия (19), которые ведут в проточные каналы на противоположных сторонах блока (15), которые сообщаются между собой.

30 22. Ингалятор по п.19, отличающийся тем, что внутренняя стенка (25) содержит аксиальные проходы (21) для проточного соединения центрального отверстия (17) с расходным отверстием (20).

23. Ингалятор по п.1, отличающийся тем, что блок (15) содержит в своем расходном отверстии (20) отклоняющую пластину (23) для лекарственного средства.

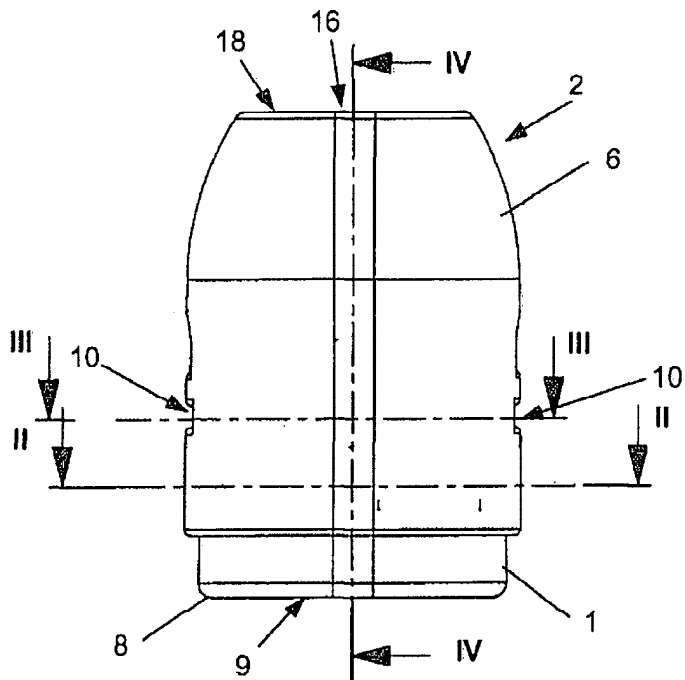
35 24. Ингалятор по п.23, отличающийся тем, что отклоняющая пластина (23) прикреплена к центрирующему кольцу (29), вставленному в блок.

25. Ингалятор по п.1 или 2, отличающийся тем, что упомянутый ингалятор предназначен для одноразового использования.

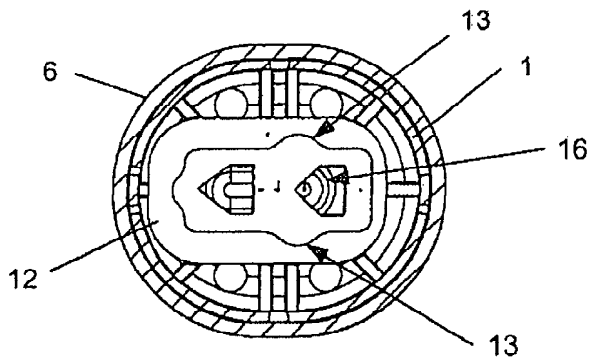
40

45

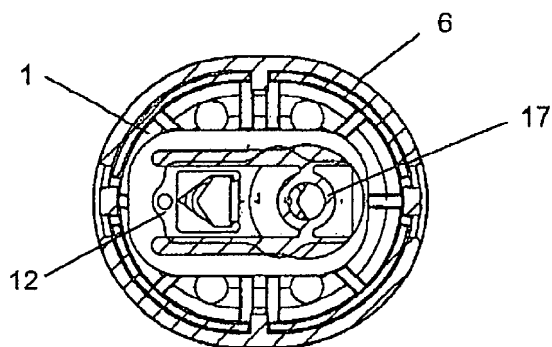
50



Фиг. 1

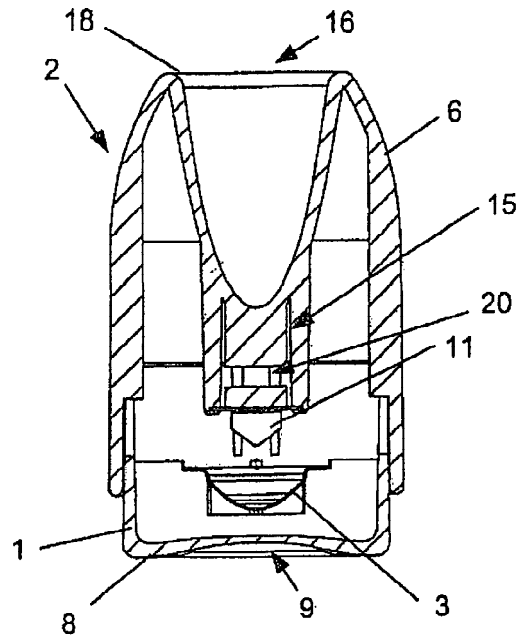


Фиг. 2

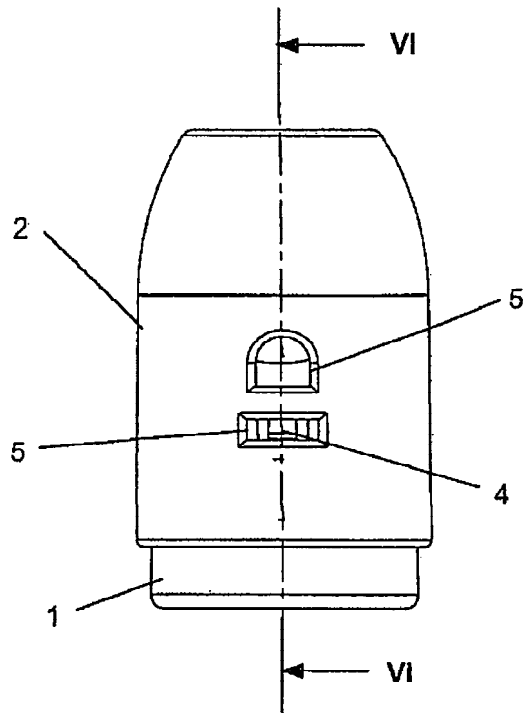


Фиг. 3

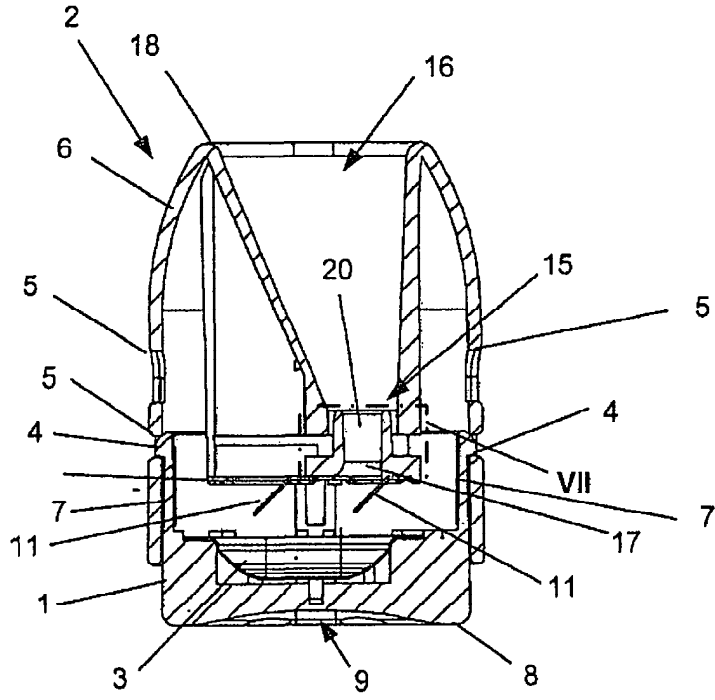




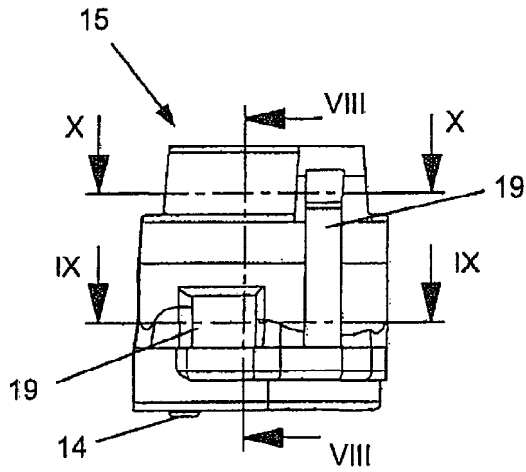
Фиг. 4



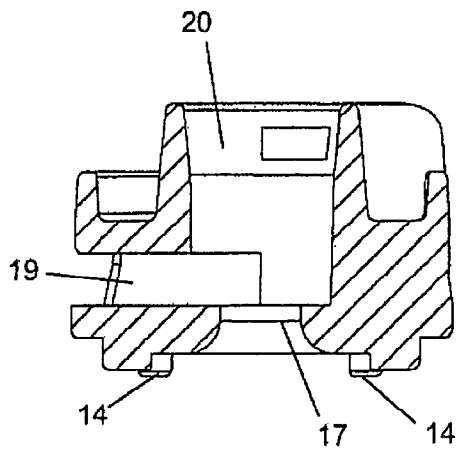
Фиг. 5



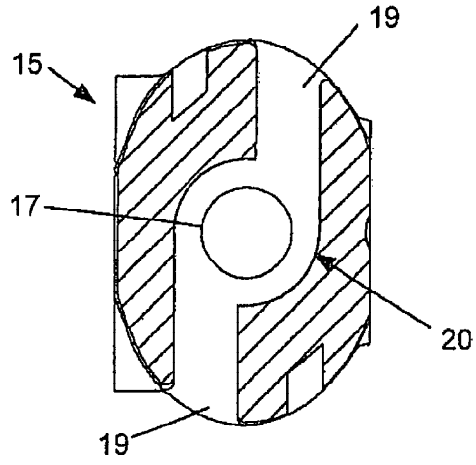
ФИГ. 6



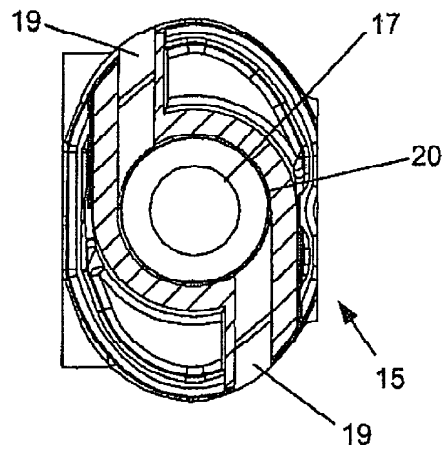
ФИГ. 7



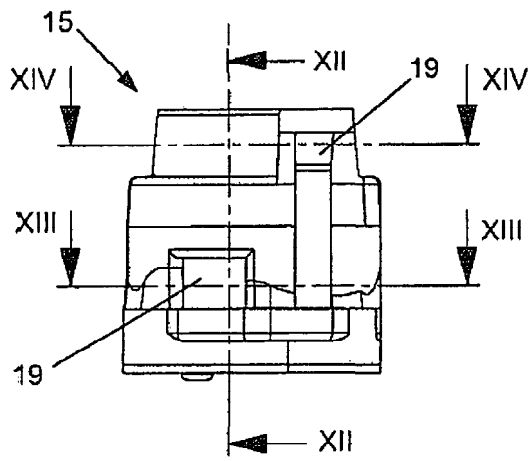
ФИГ. 8



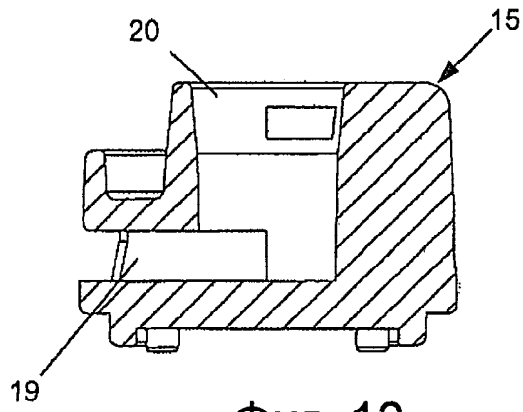
Фиг. 9



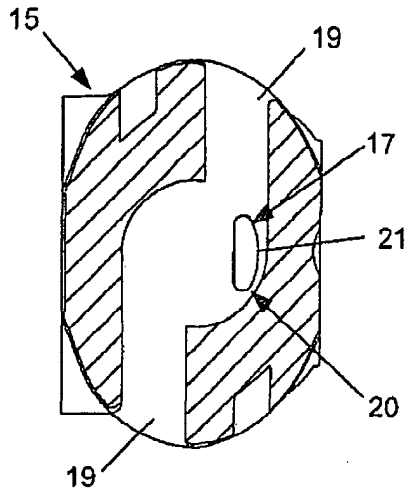
Фиг. 10



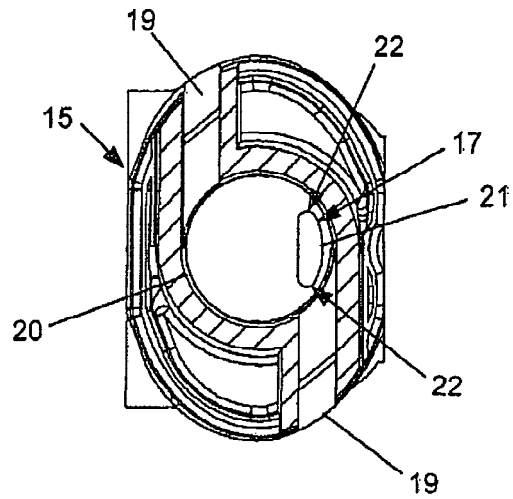
Фиг. 11



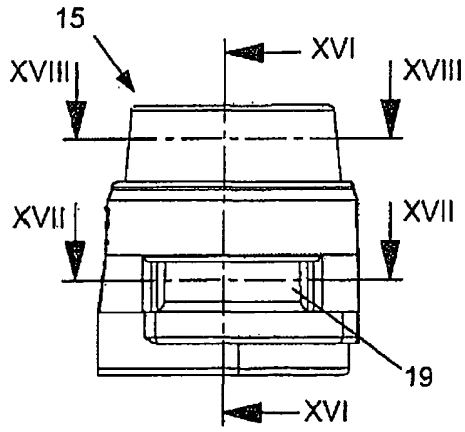
ФИГ. 12



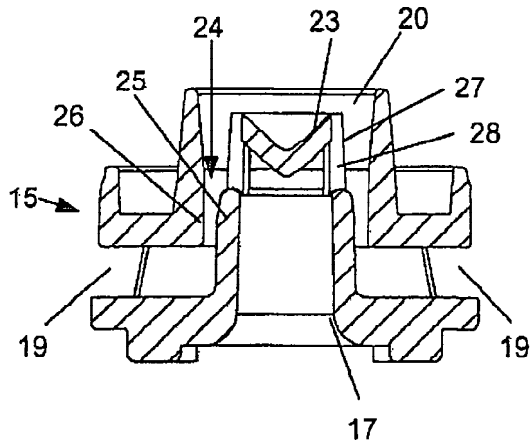
ФИГ. 13



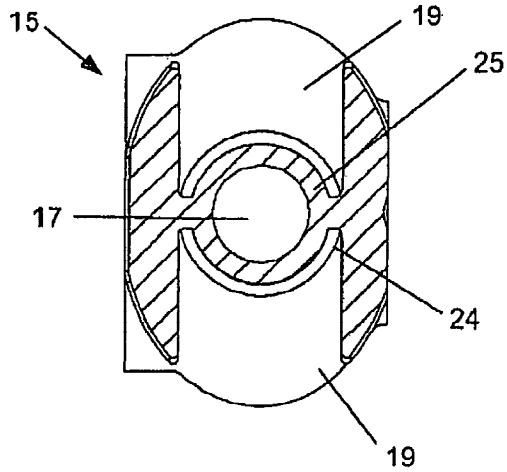
ФИГ. 14



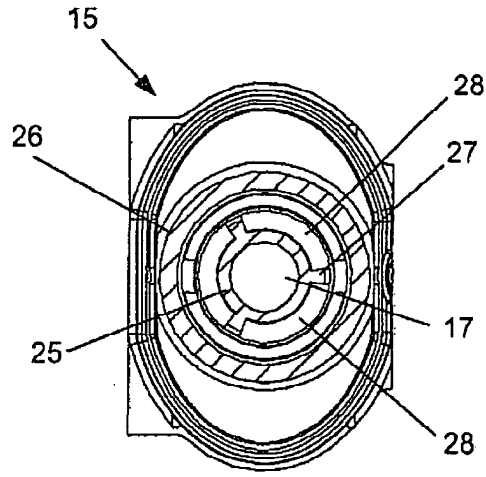
Фиг. 15



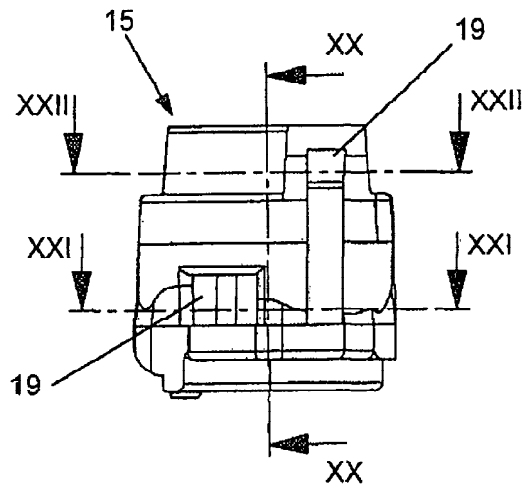
Фиг. 16



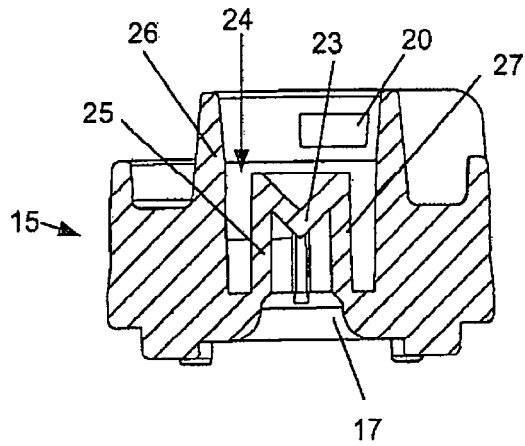
Фиг. 17



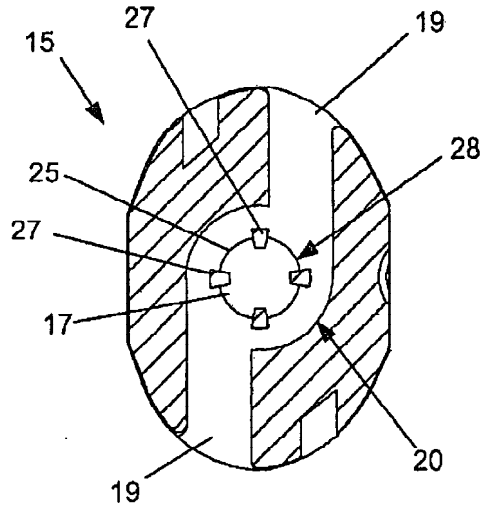
ФИГ. 18



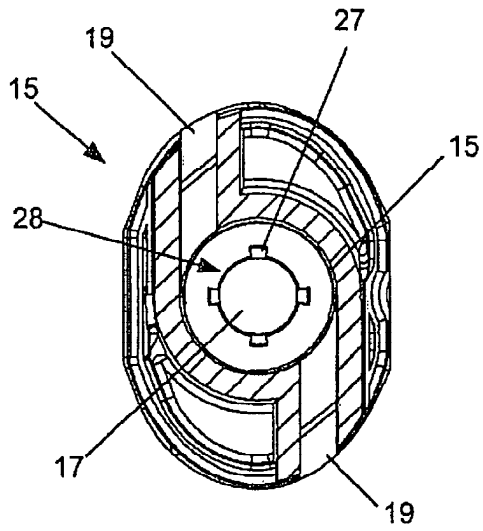
ФИГ. 19



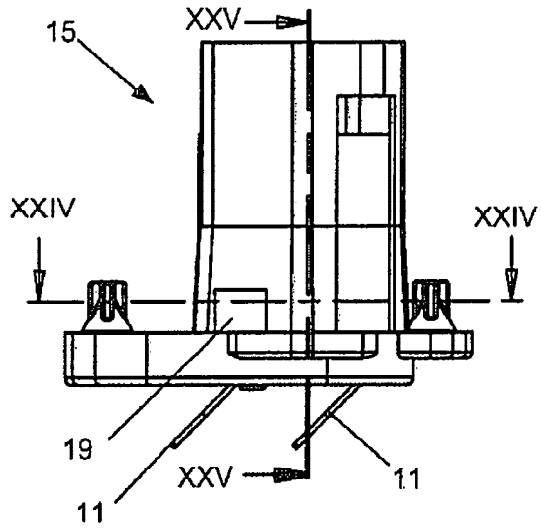
ФИГ. 20



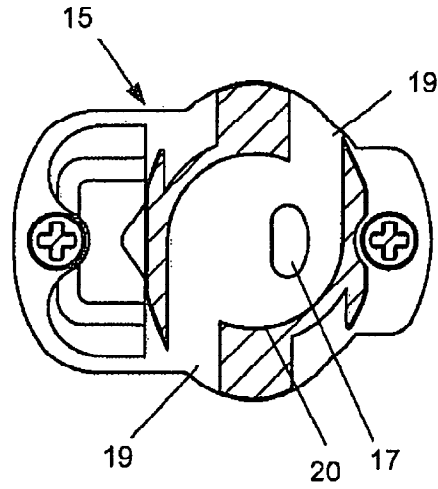
Фиг. 21



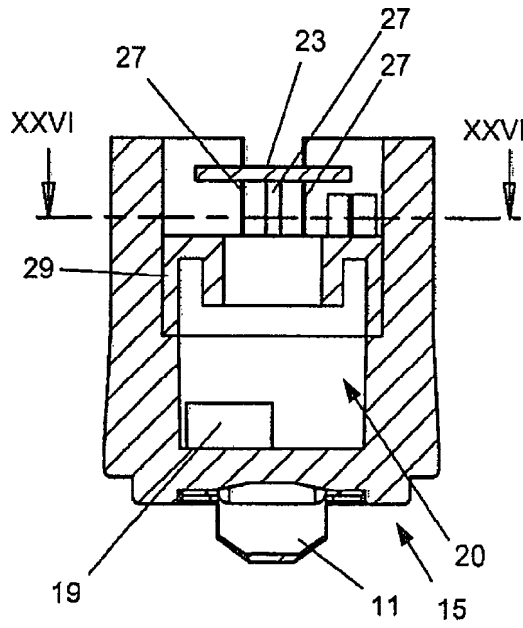
Фиг. 22



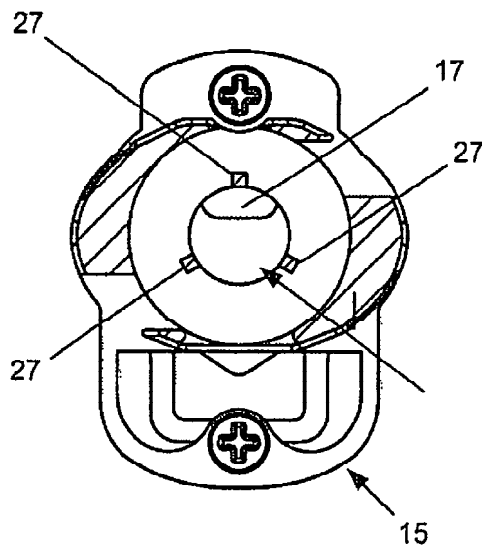
Фиг. 23



Фиг. 24



Фиг. 25



Фиг. 26